Órgano Oficial de Difusión la ANM de Colombia.

EDICIÓN ESPECIAL: REFLEXIÓN PARA ESTUDIANTES.



Academia Nacional de Medicina de Colombia.

Conjugación bacteriana

Grupo de Investigación en Salud (GIS). Popayán, Colombia.

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca.

Carrera 6 Nº 13N-50 Popayán, sector de La Estancia La Estancia.

Abril 25 del 2019

Academia nacional de Medicina de Colombia.

Contáctenos:

Bogotá, Cra. 7ª # 69-11
DIRECTO: 5550553
TELÉFONOS: 2493122 - 5550555
CELULAR: 3102654261

presidencia@anmdecolombia.org.co
publicaciones@anmdecolombia.org.co

La revista **MEDICINA** es la publicación científica oficial de la **Academia Nacional de Medicina** de Colombia.

Bogotá, Cra. 7ª # 69-11.
TELÉFONOS: 2493122 - 5550555 –
revistamedicina@anmdecolombia.org.co
http://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/index

Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca.

Carrera 6 Nº 13N-50 Popayán, sector de La Estancia
Teléfonos: 8209870 8209800 - 8209900 ext. 2717
Correo electrónico: fsalud@unicauca.edu.co

La Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca, es una unidad académica creada en agosto de 1835 con el propósito de formar profesionales con la capacidad de desempeñarse en la práctica médica privada e institucional con énfasis en los niveles de atención primaria y secundaria.
http://facultadsalud.unicauca.edu.co/salud/

Reflexión para estudiantes.

CONJUGACIÓN BACTERIANA Y RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS.

Bacterial conjugation and antibiotic resistance.

Lizzeth Karina Ordóñez Pérez[1]
Ángela Medina-Ortega[2]
David López-Valencia[2]
Jhan Sebastián Saavedra-Torres[2]
Luisa Fernanda Zúñiga-Cerón [2]
María Virginia Pinzón Fernández [3]

Sobre los autores:
1- Médica y Cirujana- Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. Grupo de Investigación en Salud (GIS). Popayán, Colombia.
2- Medico Interno- Universidad del Cauca, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Medicina Interna, Corporación Del Laboratorio al Campo (DLC), Grupo de Investigación en Salud (GIS) – Popayán - Colombia.
3- Bacterióloga, Esp. Educación, Maestría en Salud Pública, candidata a doctorado en Antropología médica, Profesor titular de la Universidad del Cauca.

Resumen:
Los microorganismos son necesarios para mantener y condicionar el medio que nos rodea, pero algunos de ellos son nocivos para la supervivencia humana, ya que al intentar combatirlos usan mecanismos adaptativos, que les permite evadir su eliminación del organismo. Una de las consecuencias más importantes en la resistencia a antibióticos, es la capacidad de una bacteria de transmitir su información genética a otras células mediante el mecanismo de transferencia horizontal que se denomina conjugación o conjugación bacteriana (CB), esto se da porque es su vínculo con la incidencia generalizada de resistencia a los antibióticos. Los genes que codifican la resistencia a una variedad de antibióticos como la penicilina y la tetraciclina se encuentran comúnmente en los plásmidos. Cuando una población de bacterias susceptibles está expuesta a un antibiótico determinado, la mayoría de ellas son eliminadas. Sin embargo, la conjugación bacteriana es la transferencia de material genético entre bacterias por contacto directo célula a célula, mediante puentes de unión y conexión entre las dos. El material genético transferido puede ser un plásmido, un transposón, un integrón o una porción del cromosoma movilizada por un plásmido, esta información genética puede brindar a la celular receptora, mejoras en su funcionalidad, adaptación, además de transmitir la clave para ser eliminada. Se sabe que ciertas poblaciones de células con plásmidos conjugativos pueden llevar los genes de resistencia, anexo pueden propagar rápidamente el rasgo en toda la población bacteriana. Estos plásmidos son grandes y a menudos promiscuos, por lo que la transferencia de genes de resistencia a antibióticos no tiene que restringirse a las células de especies similares. En años recientes, los mecanismos de CB han sido objeto de intensa investigación dado que estos microorganismos buscan adaptarse a su medio y satisfacer necesidades como sucedió tras el advenimiento de la era antibiótica y el desarrollo de resistencia a antibióticos potentes de la época como penicilina, estreptomicina y tetraciclinas. Las bacterias continúan desarrollando vías metabólicas, de transferencia genética y mecanismos de resistencia antibiótica, en parte facilitado por el uso inadecuado. La investigación sobre CB es fundamental para el descubrimiento y la producción de nuevos fármacos que contrarresten los nuevos arsenales bacterianos.

Palabras clave: Genoma bacteriano, conjugación bacteriana, Escherichia coli, transferosoma, plásmidos, transposón, integrón, Cromosoma.

ABSTRACT

One of the most important consequences in antibiotic resistance is the ability of a bacterium to transmit genetic information to other cells through the process called conjugation or bacterial conjugation (CB), this is because it is its link with the widespread incidence of resistance to antibiotics. Genes that codify resistance to a variety of antibiotics such as penicillin and tetracycline are commonly found in plasmids. When a population of susceptible bacteria is exposed to a given antibiotic, most of them are eliminated. However, the bacterial conjugation is the transfer of genetic material between bacteria by direct contact cell to cell, by means of bonding bridges and connection between the two. The genetically transferred material can be a plasmid, a transposon, an integrated or a portion of the chromosome mobilized by a plasmid. It is known that certain populations of cells with conjugative plasmides can carry the genes of resistance; annex can quickly spread the trait in all the bacterial population. These plasmids are large and often promiscuous, so the transfer of genes of resistance to antibiotics does not have to be restricted to the cells of similar species. In recent years, the mechanisms of CB have been the subject of intense investigation given that these microorganisms seek to adapt to its environment and meet needs as happened after the advent of the antibiotic era was and the development of resistance to powerful antibiotics of the time such as penicillin, streptomycin and tetracyclines. Bacteria continue to develop metabolic pathways, genetic transfer and antibiotic resistance mechanisms, partly facilitated by improper use. Research on CB is essential for the discovery and production of new drugs that counteract the new bacterial arsenals.

Key words: bacterial genome, bacterial conjugation, Escherichia coli, Transferosoma, plasmids, Transposon, integrated, chromosome.

INTRODUCCIÓN

La conjugación bacteriana (CB) es uno de los mecanismos de transferencia horizontal (unidireccional) de genes desde las bacterias emisoras (donantes) hacia las bacterias receptoras. **(Ver figura No-1)** La CB se presenta en forma directa (contacto intercelular) donde intervienen estructuras superficiales con funciones especializadas llamadas pilus sexuales, por medio de los cuales es transferida la información genética, después de hacer contacto con receptores específicos de la pared celular de la bacteria receptora. En la mayoría de los casos, la CB está regulada por diversos genes presentes en el cromosoma bacteriano; sin embargo, en algunos casos hay plásmidos conjugativos con capacidad para transferirse independientemente entre distintas bacterias. En la mayoría de los casos los genes transferidos benefician a la bacteria receptora con información de resistencia antibiótica, nuevas vías metabólicas, adaptación o resistencia a sustancias tóxicas (xenobióticos) para estos microorganismos (1,2).

La CB fue descubierta por Lederberg y Tatum (1946), quienes contribuyeron a los inicios de la biología molecular. Estos científicos eligieron al azar 2 cepas K-12 de *Escherichia coli*, poseedoras de un sistema de CB permanente, pero con diferentes necesidades nutricionales y en distintos cultivos; en el cultivo que compartían ambas cepas, los científicos observaron que las bacterias habían intercambiado información genética y se habían adaptado al medio (3,4). Años después, Hayes encontró una variante de la cepa donante original que no producía recombinantes al cruzarse con la cepa receptora; en apariencia, las cepas donantes perdieron la capacidad de transferir la información genética y se habían convertido en cepas bacterianas receptoras. Hayes observó que *E. coli* podía perder la capacidad de donar momentáneamente y luego reactivar esta función; así, propuso que dicha facultad para donar es un estado hereditario proporcionado por el factor de fertilidad (F). Tras realizar múltiples cruces de cepas, Hayes confirmó que habían cepas fértiles F^+ que tenían el factor de fertilidad o factor sexual (hoy conocido como plásmido) con capacidad re-combinatoria, y cepas no fértiles F^- que al mezclarlas con células F+ amplificaban su información genética (5,6).

Al principio, la CB fue considerada como un tipo de reproducción sexual, teniendo la bacteria donante (“macho”) y la bacteria receptora (“hembra”) que sufre modificaciones por la nueva información. A diferencia de la CB, donde no hay transferencia recíproca del material genético, en la reproducción sexual dos organismos donan prácticamente la misma cantidad de información genética para conformar el nuevo organismo, y en contados casos cualquier organismo es alterado (5,6).

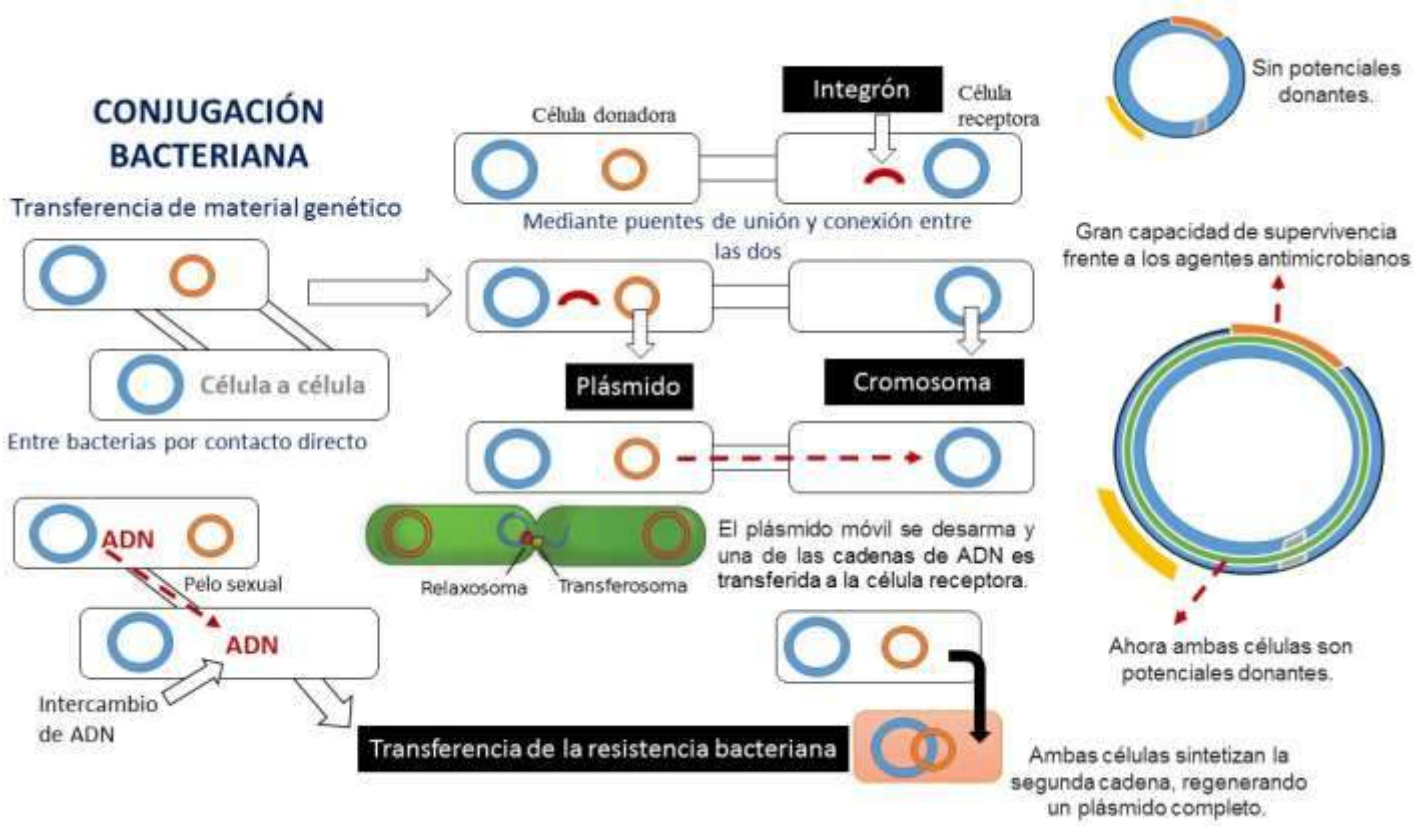

Figura No- 1: La conjugación bacteriana permite la transferencia de material genético entre bacterias por contacto directo, mediante puentes de unión y conexión entre las dos células. El material genético transferido puede ser un plásmido, un transposón, un integrón o una porción del cromosoma movilizada por un plásmido. Algunos de estos plásmidos se comportan como episomas, es decir, que pueden integrarse en el cromosoma; en este caso, si se produce la conjugación, se puede transferir el propio plásmido más un segmento adyacente del cromosoma, que a su vez podrá recombinarse con secuencias homólogas del cromosoma del receptor, dando lugar a un cromosoma híbrido. La información genética transferida a menudo beneficia al receptor. Las ventajas pueden incluir resistencia antibiótica, tolerancia xenobiótica o la capacidad de usar nuevos metabolitos.

ALGUNAS REFLEXIONES SOBRE LA CONJUGACIÓN BACTERIANA

La CB es un sistema de replicación estrechamente unido a distintos sistemas de secreción (transferosoma) que son transportadores macromoleculares implicados con frecuencia en los procesos patogénicos (6–8). Luego de estos hallazgos, el aislamiento de otras cepas y sus derivados, al igual que muchos estudios y aportes sobre variantes de los mecanismos ya descritos y nuevas vías de secreción han ampliado el conocimiento sobre la CB.

En resumen, la conjugación bacteriana realizada por *E. coli* está caracterizada por:

- Las cepas F- no tienen el factor F y, por lo tanto, no pueden transferir ADN por conjugación; sin embargo, estas cepas son receptoras de material genético proveniente de cepas F+ o de células Hfr (con alta frecuencia de recombinación) por el mecanismo de conjugación.
- Las cepas F+ contienen el factor F en el citoplasma y, de esta manera, transfieren de forma autónoma el plásmido (F) a las cepas F-.
- Las células Hfr tienen el factor F dentro del cromosoma bacteriano (como episoma) (5,6,9).

Han sido identificados 60 genes en el plásmido F que han sido clasificados según las funciones codificadas. En su mayoría, hay genes de transferencia conjugativa (agrupan secuencias para la síntesis de pilus, metabolismo del ADN mientras sucede la conjugación, factores reguladores y estabilizadores de la transferencia); regiones de inserción para integrar F al cromosoma receptor; y secuencias para la replicación y la transferencia conjugativa (2,5). **(Ver figura No-2).**

La quimioterapia antibiótica usada de forma extensa, indiscriminada y a dosis subterapéuticas – de fluoroquinolonas, por ejemplo - puede incrementar la frecuencia de CB y la consecuente recombinación genética; también, puede afectar el estado de salud de los pacientes por alteración de la microbiota intestinal sin necesidad, aumentando la probabilidad de aparición de reacciones adversas o complicaciones y llevar a desenlaces mortales. Además, las conductas inadecuadas generan gastos innecesarios al sistema de salud y favorecen la aparición de resistencia tanto en bacterias gram positivas como gram negativas (5,10–12).

En años recientes, los mecanismos de CB han sido objeto de intensa investigación dado que estos microorganismos buscan adaptarse a su medio y satisfacer necesidades como sucedió tras el advenimiento de la era antibiótica y el desarrollo de resistencia a antibióticos potentes de la época como penicilina, estreptomicina y tetraciclinas (13). Los patógenos gramnegativos resistentes tienen una falencia a la que se puede atacar, nuestro deber es encontrarla, quizá mediante dos objetivos terapéuticos:

- La inhibición de la síntesis de ADN y ARN a través de surcos de ácidos nucleicos bicatenarios para inducir una respuesta de alerta al organismo. (15)
- En el proceso de la CB, realizar la interrupción del tubo de conjugación, en el momento del paso del plásmido a la bacteria receptora, ya que al interrumpir este proceso ya sea por medio de un rompimiento total, el plásmido posiblemente se degrade y así no se transmitirá la información genética.

Las bacterias continúan desarrollando vías metabólicas, de transferencia genética y mecanismos de resistencia antibiótica, en parte facilitado por el uso inadecuado. La investigación sobre CB es fundamental para el descubrimiento y la producción de nuevos fármacos que contrarresten los nuevos arsenales bacterianos.

Actualmente, la biotecnología molecular, representa un campo de intensa investigación y avanzado desarrollo médico. La prevención, el tratamiento y el diagnóstico de muchas enfermedades que hasta hace algunas décadas resultaba imposible, en este momento son una realidad y cada vez este campo genera más conocimientos y tecnología adaptables a la mejora de la salud humana y la calidad de vida (14).

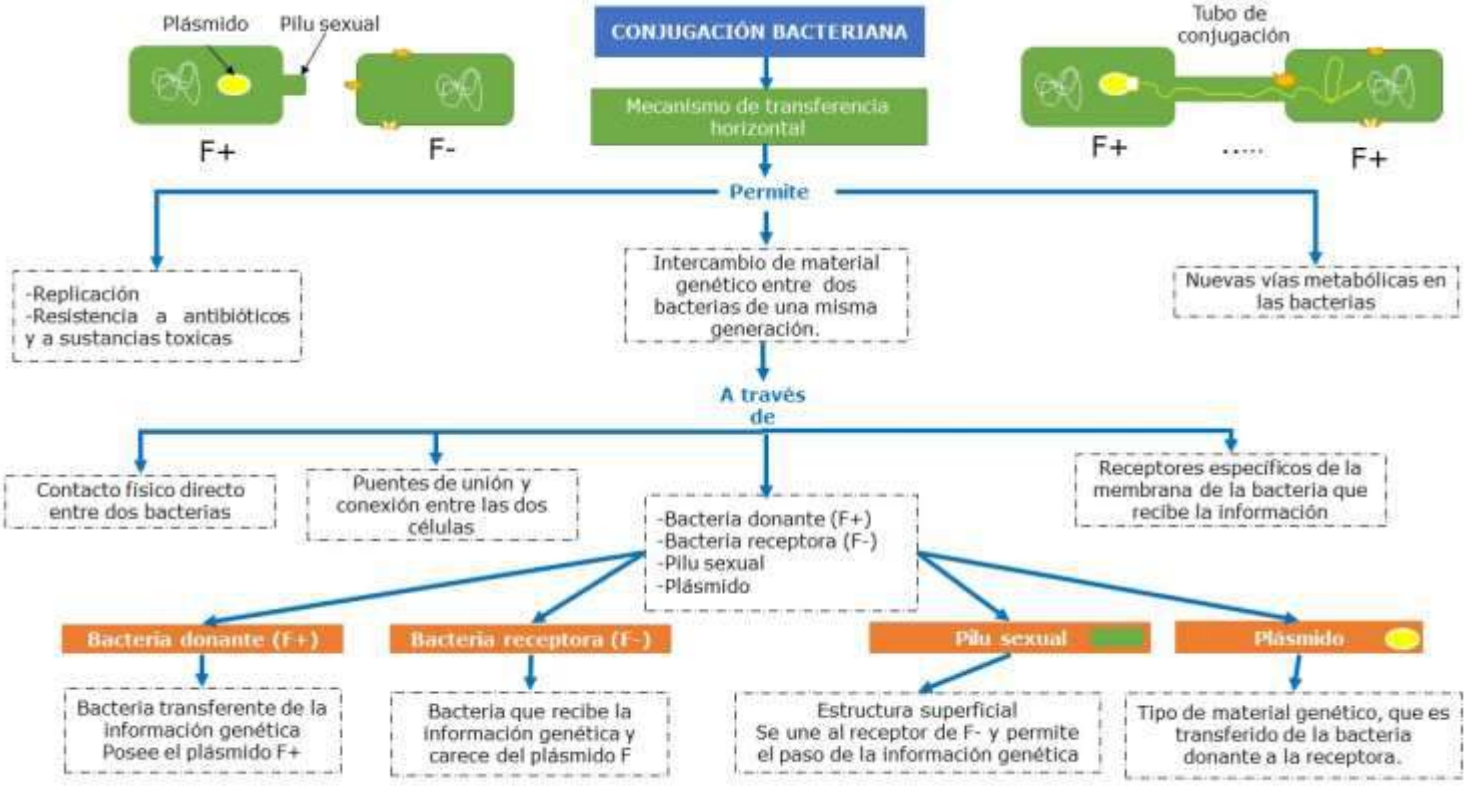

Figura No- 2: Generalidades de la conjugación bacteriana.

Muchos de los avances terapéuticos del siglo pasado podrían perderse debido a la propagación de la resistencia a los antimicrobianos. La consecuencia es que muchas enfermedades infecciosas que hasta ahora podían tratarse podrían volverse incontrolables y extenderse rápidamente por todo el mundo. Ya ha empezado a ocurrir (15).

El informe Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014 puso de manifiesto que la resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno generalizado que puede afectar a cualquier persona de cualquier edad y país (15).

La resistencia a los antimicrobianos se ve facilitada por el uso inadecuado de los medicamentos, como, por ejemplo, al tomar antibióticos para tratar infecciones víricas como el resfriado o la gripe, o al compartir el tratamiento con otros pacientes(15).

Los medicamentos de mala calidad, las prescripciones erróneas y las deficiencias de la prevención y el control de las infecciones son otros factores que facilitan la aparición y la propagación de la farmacorresistencia. La falta de empeño de los gobiernos en la lucha contra estos problemas, las deficiencias de la vigilancia y la reducción del arsenal de instrumentos diagnósticos, terapéuticos y preventivos también dificultan el control de la farmacorresistencia(16).

- Cada vez es mayor el número de infecciones —por ejemplo, neumonía, tuberculosis, gonorrea y salmonelosis— cuyo tratamiento se vuelve más difícil debido a la pérdida de eficacia de los antibióticos (15).
- La resistencia a los antibióticos prolonga las estancias hospitalarias, incrementa los costos médicos y aumenta la mortalidad (15).

Con la aparición de los antibióticos en la terapéutica médica se hizo patente el problema de resistencia bacteriana, un hecho oculto hasta ese momento a los seres humanos, pero existente en el mundo microbiológico. Los antibióticos que utilizamos para el tratamiento de pacientes con infecciones, usualmente son copia o modificación de sustancias elaboradas por microorganismos. Para sobrevivir por millones de años los microorganismos tuvieron que desarrollar simultáneamente mecanismos de protección contra otras especies (antibióticos) y antídotos contra los mecanismos de protección (resistencia a los antibióticos) de esas otras especies (15).

La resistencia a los antibióticos está aumentando en todo el mundo a niveles peligrosos. Día tras día están apareciendo y propagándose en todo el planeta nuevos mecanismos de resistencia que ponen en peligro nuestra capacidad para tratar las enfermedades infecciosas comunes. Un creciente número de infecciones, como la neumonía, la tuberculosis, la septicemia, la gonorrea o las enfermedades de transmisión alimentaria, son cada vez más difíciles —y a veces imposibles— de tratar, a medida que los antibióticos van perdiendo eficacia (15).

Como conclusión se espera que la medicina y población en general use de manera ordenada y acorde los medicamentos y que se haga con el debido protocolo de pruebas para definir un antibiótico ideal y no generar resistencias bacterianas.

CONFLICTOS DE INTERESES
Ninguno declarado por los autores.

FINANCIACIÓN
Ninguna declarada por los autores.

AGRADECIMIENTOS
Los autores estamos cordialmente agradecidos por la colaboración brindada por la Universidad del Cauca y el departamento de medicina interna por su gran motivación a los estudiantes para aprender y conocer acerca del universo de la investigación y producción.

REFERENCIAS

1. Watanabe T. Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria. Bacteriol Rev. 1963 Mar;27(1):87–115.
2. Akiba T, Koyama K, Ishiki Y, Kimura S, Fukushima T. On the mechanism of the development of multiple-drug-resistant clones of Shigella. Jpn J Microbiol. 1960 Apr;4:219–27.
3. Lederberg J, Tatum EL. Gene recombination in Escherichia coli. Nature. 1946 Oct;158(4016):558.
4. Lederberg J, Tatum EL. Novel genotypes in mixed cultures of biochemical mutants of bacteria. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 1946;11:113.
5. Griffiths A, Miller J, Suzuki, DT et al. Bacterial conjugation. In: An Introduction to Genetic Analysis. 7th Editio. New York: W. H. Freeman; 2000.
6. Llosa M, Gomis-Ruth FX, Coll M, de la Cruz Fd F. Bacterial conjugation: a two-step mechanism for DNA transport. Mol Microbiol. 2002 Jul;45(1):1–8.
7. Filutowicz M, Burgess R, Gamelli RL, Heinemann JA, Kurenbach B, Rakowski SA, et al. Bacterial conjugation-based antimicrobial agents. Plasmid. 2008 Jul;60(1):38–44.
8. Christie PJ. Type IV secretion: intercellular transfer of macromolecules by systems ancestrally related to conjugation machines. Mol Microbiol. 2001 Apr;40(2):294–305.
9. Adelberg EA, Pittard J. Chromosome Transfer in Bacterial Conjugation. Bacteriol Rev. 1965 Jun;29(2):161–72.
10. Ordóñez-Smith M. Nuevos métodos bacteriológicos para detectar y evitar la resistencia bacteriana. Med. 2003;25(2):101–10.

11. Malagón Londoño G. Resistencia bacteriana a los antibióticas: una terrible amenaza. Med. 2014;36(2):165–72.

12. Shun-Mei E, Zeng J-M, Yuan H, Lu Y, Cai R-X, Chen C. Sub-inhibitory concentrations of fluoroquinolones increase conjugation frequency. Microb Pathog. 2017 Nov;114:57–62.

13. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. Microbiol Mol Biol Rev. 2010 Sep;74(3):417–33.

14. L. Betancor., M. Gadea. KF. Genética bacteriana. Temas Bacteriol y Virol médica. 2006;1(1):59–80.

15. Salud. OM de la. OMS | 10 datos sobre la resistencia a los antimicrobianos. WHO- https//www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos [Internet]. 2017 [cited 2019 Apr 20];1(1):1–10. Available from: https://www.who.int/features/factfiles/antimicrobial_resistance/es/

16. Vignoli R, Seija V. TEMAS DE BACTERIOLOGÍA Y VIROLOGÍA MÉDICA: Principales mecanismos de resistencia antibiótica [Internet]. 2009 [cited 2019 Apr 20]. Available from: http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/Principalesmecanismosderesistenciaantibiotica.pdf



Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca.

Carrera 6 Nº 13N-50 Popayán, sector de La Estancia
Teléfonos: 8209870 8209800 - 8209900 ext. 2717
Correo electrónico: fsalud@unicauca.edu.co