

Respuesta global al cobre en la bacteria depredadora *Myxococcus xanthus* y su vínculo con la resistencia a antibióticos

FRANCISCO JAVIER MARCOS-TORRES, JUANA PÉREZ, DAVID TORRENS-GONZÁLEZ, MIGUEL ÁNGEL GARCÍA-PEDROSA, FRANCISCO JAVIER CONTRERAS-MORENO, AURELIO MORALEDA-MUÑOZ

Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, Granada 18071 (España)

✉ fjmarcos@ugr.es | aureliom@ugr.es

El suelo es un entorno dinámico donde multitud de microorganismos de distintas especies interactúan entre sí en un ambiente de condiciones fluctuantes. Una de estas interacciones es la depredación bacteriana, la cual ejerce un papel fundamental en la diversidad y composición microbiana de los suelos. No obstante, estas interacciones se ven afectadas en gran medida por los cambios medioambientales que ocurren en el suelo, como puede ser la presencia de metales como el cobre, que se está acumulando de forma desmesurada por su uso como biocida en suelos agrícolas. Esta acumulación de cobre, no sólo altera la composición de las comunidades microbianas, sino que también actúa como presión selectiva que favorece la presencia y diseminación de ciertos genes, como los que confieren resistencia a los antibióticos.

Myxococcus xanthus es un depredador bacteriano del suelo conocido por su comportamiento social y su capacidad de respuesta a estímulos. Con más de 750 proteínas implicadas en la transducción de señales, *M. xanthus* es una especie modelo para estudiar los mecanismos de señalización bacteriana. La respuesta de *M. xanthus* al cobre y otros metales pesados ha sido estudiada de manera exhaustiva por nuestro grupo de investigación identificando, entre otros, tres sistemas reguladores, tres ATPasas de cobre, tres oxidasas multicobre y seis sistemas de eflujo de metales pesados. Los genes de resistencia al cobre se encuentran, en su mayoría, agrupados en dos regiones del genoma y regulados por un sistema de dos componentes dependiente de sigma 54 y un factor sigma de tipo ECF.

En nuestra reciente publicación en *Microbiological Research*, se recogen los resultados del estudio global de los cambios transcripcionómicos que tienen lugar en *M. xanthus* en respuesta al cobre, confirmando la participación de muchos de los sistemas previamente identificados en la detoxificación de

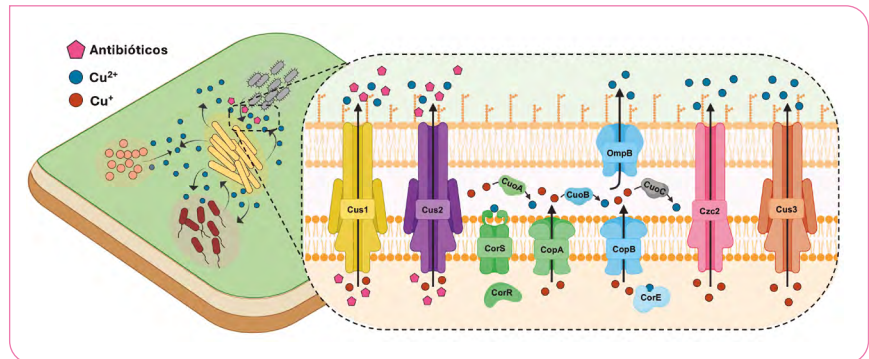


Figura 1. Respuesta al cobre en *M. xanthus* durante la depredación incluyendo los genes involucrados en la resistencia a antibióticos. En la región ampliada se representa la función y localización subcelular de las proteínas implicadas en la detoxificación del cobre; bombas de eflujo: Cus1, Cus2, Cus3 y Czc2; oxidasas multicobre: CuoA, CuoB y CuoC; ATPasas tipo P1B: CopA y CopB; proteína de membrana externa: OmpB. Las bombas de eflujo Cus1 y Cus2 también proporcionan resistencia a antibióticos como la kanamicina y las tetraciclinas. El sistema de dos componentes CorSR regula los genes que codifican CopA y CuoA (en verde), mientras que el factor sigma CorE controla los genes codificantes de CopB, CuoB y OmpB (en azul).

este metal (Figura 1). Además, una de las tres ATPasas de cobre que previamente habíamos identificado parece participar en un nuevo sistema de adquisición del cobre en lugar de intervenir en la resistencia a este metal.

Dado que previamente habíamos observado que el cobre juega un papel importante en la actividad depredadora de *M. xanthus*, hemos analizado también los cambios transcripcionales inducidos por el cobre durante el proceso de depredación. Si bien, los actores principales de la respuesta al cobre son los mismos que durante los monocultivos, hay una gran cantidad de genes que responden a la presencia de cobre de manera diferencial durante la depredación. El estudio funcional de estos genes parece indicar que la activación de la respuesta al cobre durante la depredación mejora el estado fisiológico del depredador, resultando en menores niveles de estrés oxidativo interno y mejor tráfico de metales

a través de las membranas que durante la depredación en ausencia de cobre.

Finalmente, hemos investigado qué genes relacionados con la respuesta al cobre podrían estar implicados en la resistencia cruzada a antibióticos, favoreciendo así la propagación de resistencia a los mismos en las comunidades microbianas del suelo. En nuestro estudio hemos identificado dos sistemas de eflujo de cobre que confieren resistencia a tetraciclinas y a la kanamicina, y un tercer sistema de eflujo que confiere a *M. xanthus* una llamativa sensibilidad al ácido nalidíxico. Estos resultados aportan una nueva evidencia de que, pese a que se está extendiendo el uso del cobre como alternativa a los antibióticos (no sólo en los suelos, sino también en hospitales y material sanitario), este metal es un promotor eficiente de la selección de genes de resistencia a antibióticos.