

Bacterias para el medio ambiente: del tubo de ensayo al planeta Tierra

Victor de Lorenzo

Programa de Biología Sintética y de Sistemas. Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), Madrid

La Microbiología Ambiental ha experimentado en tiempos recientes una gran transición entre ser una rama algo marginal de las Ciencias de la Vida a convertirse en una de las áreas más vibrantes y visibles de la investigación contemporánea. Durante los últimos 20 años, el enfoque se ha desplazado de los aislamientos individuales a las comunidades y los microbiomas, desde genomas a metagenomas y desde sistemas experimentales de pequeña / mediana escala a escenarios grandes / muy grandes. Estos desarrollos han adquirido una relevancia inesperada debido a su relación con la homeostasis del planeta Tierra. Los mayores desafíos a los que nos enfrentamos para la sostenibilidad global de la Biosfera son niveles inaceptablemente altos de gases de invernadero, la preocupante contaminación de los océanos con plásticos y microplásticos y los efectos nocivos de los microcontaminantes en muchos ecosistemas. Los problemas globales demandan soluciones globales y el microbioma ambiental, debido a su dimensión y sus asombrosas actividades, pueden terminar siendo el mejor instrumento para contrarrestar el impacto del desarrollo industrial y permitir una asociación nueva y sostenible con la naturaleza. Pero ¿cómo se puede materializar esa nueva alianza con el medio ambiente? Hay que hacer un poco de historia para saber cómo hemos llegado aquí.

La generalización de la técnicas de ADN recombinante a mediados de la década de 1980 comenzó a revelar nuevos y sorprendentes aspectos del mundo microbiano y sus actividades. La década coincidió con un conjunto de calamidades ambientales (el derrame de *Exxon Valdez*, el desastre de Bhopal, las consecuencias del *Agente Naranja* de Vietnam) que resaltaron la capacidad de las bacterias ambientales para ejecutar reacciones químicas extraordinarias. Asimismo, en la década de los 80s y a través de las técnicas entonces emergentes de PCR y la secuenciación del ADN se comenzó a medir la inmensa diversidad del mundo microbiano, tanto el cultivable como el no cultivable. Gracias a todos estos estudios los microorganismos dejaron atrás su condición de meros *sistemas modelo* y se convirtieron en una fuente genuina de preguntas biológicas fundamentales que pertenecen al núcleo de la investigación biológica moderna. El mismo período de tiempo (mediados de los 80 y finales de los 90) fue testigo de impresionantes descubrimientos en el frente ambiental junto con la identificación de sus de-



terminantes moleculares. Aparte de la identificación de numerosas vías para el catabolismo de compuestos xenobióticos (y otras especies químicas recalcitrantes) esta época enmarcó hallazgos tan importantes como el proceso conocido *anammox* (oxidación anaeróbica de amonio), la presencia de rodopsinas en bacterias marinas y el reconocimiento de las biopelículas como el estilo de vida favorito de la mayoría de los microorganismos ambientales. Este último tema es hasta el día de hoy uno de los más transversales a través de todo el mundo microbiano, ya que tiene conexiones con asuntos tan diversos como la patogénesis bacteriana, las fermentaciones industriales, la biocatálisis y el tratamiento de residuos.

A medida que la década de 1990 avanzó y la secuenciación del ADN se hizo más fácil y asequible, se abrió >>>

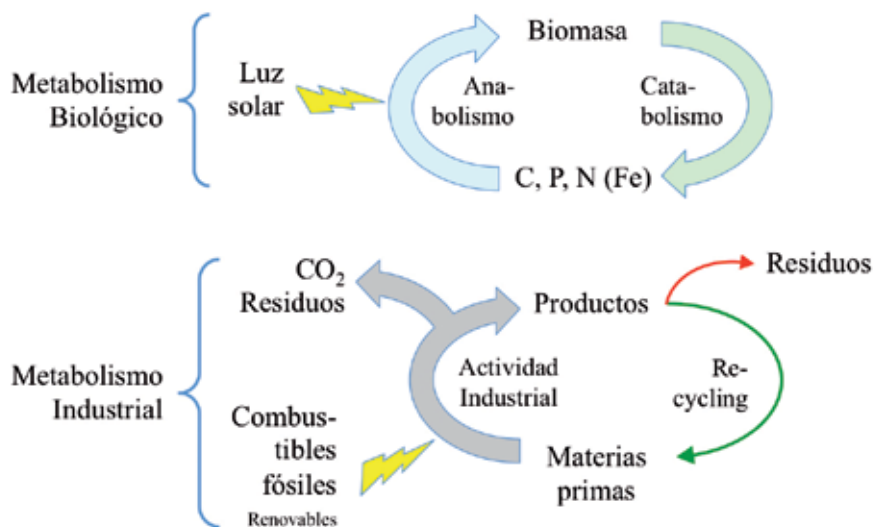


Figura 1. Metabolismo biológico vs metabolismo industrial.

La figura esboza el ciclo metabólico básico de la Biosfera: una secuencia sostenible de reacciones bioquímicas para la construcción (anabolismo) y el dismantelamiento (catabolismo) de la biomasa y otros biocompuestos sobre la base de los elementos C, N y P disponibles en el planeta. El metabolismo industrial transforma las materias primas y la energía (generalmente no renovable) en productos, dejando residuos.

>>> a los microbiólogos ambientales una nueva oportunidad para penetrar el mundo de lo no cultivable: el acceso a los metagenomas. Por primera vez tuvimos la capacidad de, no solo enumerar los miembros de una comunidad que podía (o no) cultivarse individualmente en el laboratorio, sino incluso reconstruir su complemento genético completo sin tener nunca el objeto biológico propiamente dicho en nuestras manos. Los desarrollos posteriores de meta-transcriptómica y meta-proteómica han convertido en gran medida la ecología microbiana en un ejercicio de gestión de la información, dejando el romanticismo de las expediciones de muestreo a lugares exóticos casi como una actividad marginal. Los metagenomas de una cafetera Nespresso, una esponja de cocina o una tabla de cortar pueden ser tan fascinantes como los de un volcán o una chimenea de aguas profundas.

La explosión de la *conciencia verde* de mediados de la década de 1980 en Europa ayudó a llamar la atención sobre la posibilidad de diseñar genéticamente a distintos tipos de bacterias para una biorremediación ambiental. Pero la realidad es que el nivel de conocimiento era (todavía es) insuficiente para hacerlas funcionar en condiciones reales. Hubo entonces una necesidad de entender mejor la interacción de los microorganismos entre ellos mismos y su entorno físico-químico. La historia reciente ha demostrado que estas cuestiones no son solo curiosidades científicas, sino también una fuente de información trascendental para el futuro de nuestro planeta (Figura 1).

Es tentador especular sobre cuáles serán los ejes de la investigación sobre Microbiología Ambiental en las próximas décadas. Es probable que algunos de los temas en curso aún gocen de una larga vida. La metagenómica ambiental abordará prácticamente todos los nichos

en que habitan los microorganismos, desde ubicaciones geográficas remotas hasta muchos escenarios domésticos. Esto generará más y más ORFs (*open reading frames*: genes potenciales) con funciones desconocidas y miles, si no millones, de nuevas especies. Asimismo, la avalancha de secuencias virales descubiertas en los últimos tiempos y el impresionante alcance funcional del viroma ambiental no harán más que aumentar en los próximos años. Esto probablemente colapsará las bases de datos mucho más de lo que están ahora. El problema va más allá de las capacidades humanas y requerirá la adopción de estrategias de manejo de *big data* e inteligencia artificial (IA). Es de esperar que la riqueza de la información resultante nos ayude a tener una visión funcional y realista del microbioma global de la Tierra y de las agresiones humanas que puede aceptar en base a su potencial catalítico combinado. Ya en 2003, los enfoques de biología de sistemas sugirieron que la interconexión de las rutas catabólicas de las bacterias ambientales podrían formar una súper-red catalítica mucho más poderosa que la suma de las capacidades bioquímicas de las bacterias individuales. Estos estudios ambientales a gran escala pueden adoptar y ampliar conceptos médicos como la *disbiosis* (es decir, la destrucción de la homeostasis del microbioma intestinal) para comprender mejor las crisis ecológicas y el colapso de los ciclos naturales controlados por los microorganismos. Hay un enorme interés en desarrollar herramientas para reprogramar el microbioma humano con fines médicos y terapéuticos ¿No podríamos pensar en extender lo mismo al microbioma de la Tierra para arreglar la contaminación y otros problemas de *disbiosis ambiental* a gran escala?

La verdad es que la mejora de los procedimientos industriales, la creciente conciencia ambiental, las nuevas tecnologías de prevención / limpieza y una legislación cada vez más exigente

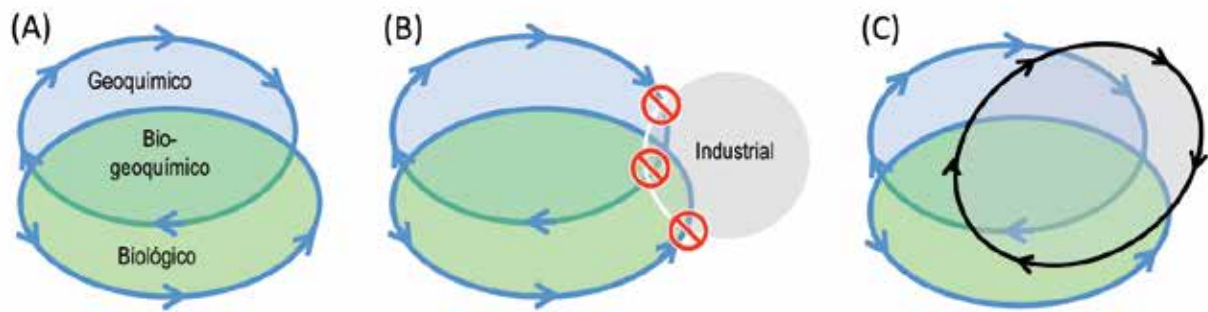


Figura 2. Colisión y resolución de los ciclos químicos de la Biosfera.

(A) El mantenimiento de la Biosfera como un sistema sostenible se origina en la coordinación entre los ciclos naturales geoquímicos y las reacciones biológicas para reciclado de elementos. (B) Pero el metabolismo industrial perturba esos ciclos en sitios muy específicos: [i] las emisiones de CO₂ y otros gases de efecto invernadero, [ii] la propagación de polímeros no degradables y compuestos, [iii] la demanda de nitrógeno y fósforo para agricultura intensiva y [iv] el excedente de residuos lignocelulósicos. (C) La misión principal de la biotecnología ambiental del futuro es integrar los ciclos industriales en los ya existentes de forma natural.

hacen que los casos de contaminación química sean cada vez menos frecuentes. Pero entre tanto han aparecido otros problemas mucho más graves. El principal es el aumento de los niveles atmosféricos de gases de efecto invernadero, específicamente CO₂. Esto está acompañado de la descarga continua de plásticos a los ecosistemas acuáticos y la evidencia de los efectos nocivos de los microcontaminantes (moléculas bioactivas que normalmente se encuentran en niveles bajos pero aún suficientes como para tener un impacto devastador en los ecosistemas correspondientes). El CO₂, los plásticos y los microcontaminantes, que prácticamente se ignoraron durante mucho tiempo, ahora amenazan al funcionamiento de la homeostasis del planeta. El destino medioambiental de los nuevos compuestos xenobióticos, como los líquidos iónicos sigue siendo una incógnita. Por todo esto, los estudios sobre biodegradación y el desarrollo de nuevas tecnologías de biorremediación tendrán que ir mucho más allá del énfasis tradicional sobre rutas catabólicas específicas. Se tendrán que desarrollar nuevas estrategias para la captura eficiente de CO₂ (fotosintéticamente o no) y tener en cuenta la complejidad a múltiples escalas asociada a posibles intervenciones. Esta misión se cruza con estudios sobre el microbioma ambiental y las posibilidades de diseño genético avanzado con las herramientas de la Biología Sintética y de Sistemas.

Por desgracia, una mentalidad centrada en la mera contención de nuestro impacto solo puede lograr un alivio transitorio de las consecuencias indeseables de nuestro estilo de vida, pero no realmente abordar sus causas. Se necesita un enfoque diferente. La pregunta es si podemos mantener e incluso expandir el bienestar de las sociedades avanzadas (que está relacionado con el desarrollo industrial) al mismo tiempo que hacemos que los procesos correspondientes sean rentables y sostenibles. En realidad, la industria puede considerarse un sistema metabólico artificial en el que las materias

primas abióticas se convierten en productos. Pero a diferencia del metabolismo biológico y los ciclos geoquímicos del planeta, las transformaciones ocurren principalmente en una sola dirección con poco o ningún reciclaje. Este metabolismo industrial colisiona con el metabolismo biológico global al menos en cuatro puntos: [i] las emisiones de CO₂ y otros gases de efecto invernadero, [ii] la propagación de polímeros no degradables y compuestos xenobióticos, [iii] la demanda de nitrógeno y fósforo para agricultura intensiva y [iv] el excedente de residuos lignocelulósicos (*Figura 2*). En mi opinión, no hay una misión tan importante como revertir el impacto humano en la Biosfera, centrándonos en el cambio climático. Para ello no solo hay que disminuir el impacto ambiental del desarrollo sino también crear una conectividad nueva y beneficiosa entre el metabolismo industrial y los ciclos bio-geoquímicos naturales.

Muchas de esas reacciones o procesos necesarios para restablecer de forma sostenible el ciclado de los elementos están perfectamente identificados. Por desgracia, algunos de ellos (por ejemplo, la captura de CO₂) se producen naturalmente con baja eficiencia, sin duda mucho menor de lo requerido para tener un impacto real. Otros (por ejemplo, la degradación de polietileno o la movilización biológica de elementos químicos abióticos: silicio, boro) no se producen en grado significativo. Y otros (por ejemplo, la fijación de N₂ en presencia de O₂, o la recuperación de fosfato diluido) pueden no ocurrir biológicamente en absoluto. Por lo tanto, necesitamos expandir el metabolismo (micro)biológico hacia los elementos y compuestos producidos por la industria con enlaces químicos que la bioquímica natural no puede manejar hasta ahora, no sólo los plásticos. Se necesita ampliar tales reacciones *transmetabólicas* a una escala sin precedentes para conectar la industria global con la biología global. >>>

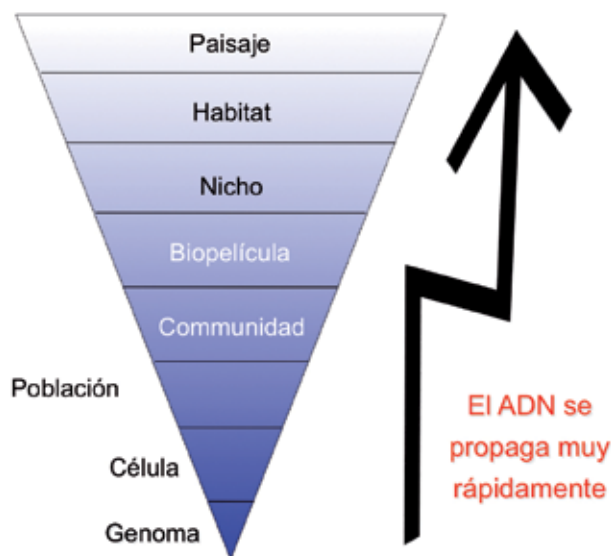


Figura 3. Propagación del ADN a través de la pirámide de complejidad.

Tal y como queda acreditado por la dispersión de las resistencias antibióticas, un cambio espontáneo en un genoma que origina una nueva propiedad puede moverse muy rápidamente mediante los mecanismos de transferencia génica horizontal hasta una escala planetaria. En este artículo se defiende la utilización de esos mismos mecanismos para la propagación deliberada de propiedades beneficiosas para el medio ambiente.

>>> Esto nos lleva al último gran reto: la difusión racional y a gran escala de actividades biodegradativas. Hay muy pocas tecnologías avanzadas para liberar agentes catabólicos al medio ambiente en una forma eficaz más allá de su simple dispersión en una suspensión acuosa. Esto no es escalable a un nivel grande, como haría falta para tener un impacto sobre las emisiones globales. Hay que imaginar otros abordajes. Por ejemplo, los datos sobre la transferencia génica horizontal han revelado la rapidez con que un nuevo rasgo (típicamente, las resistencias a los antibióticos) se propaga por todo el planeta. Bajo las condiciones adecuadas, el ADN parece moverse con facilidad a través de toda la pirámide de complejidad y las innovaciones genéticas que aparecen en un genoma pueden dispersarse a través del microbioma ambiental en solo unos pocos años (Figura 3).

La idea de desarrollar super-donantes de ADN capaces de implantar y propagar actividades particulares en una comunidad de receptores podría ser una buena opción para dispersar actividades beneficiosas. Existen sistemas de transferencia de ADN basados en plásmidos promiscuos y suficientemente activos como para pensar en su utilización con este fin. El problema persiste, sin embargo, sobre cómo fomentar la propagación de secuencias de ADN en ausencia de una presión selectiva evidente. En realidad, esto no es exclusivo de la biorremediación a gran escala, sino que es general: cómo estimular la propagación de rasgos beneficiosos a través de una población sin una fuerza exógena que la impulse. Para las especies diploides, se ha desarrollado una estrategia llamada empuje genético (*gene drive*) que permite la transmisión de secuencias de ADN de interés a la progenie con frecuencias superiores a la distribución mendeliana de los rasgos heredados. Después de unos pocos ciclos reproductivos,

esto les permite extenderse eventualmente a todos los miembros de una población. El poder de la tecnología ha planteado serios problemas de seguridad, ya que el método podría usarse para eliminar con precisión especies particulares. Pero, con el mismo razonamiento, uno podría pensar en usar la misma estrategia para la difusión de actividades que son intrínsecamente beneficiosas para el medio ambiente, como la captura de CO₂, la biodegradación de plásticos o la mineralización de disruptores endocrinos. Como las bacterias son generalmente haploides no se les puede transplantar directamente el método. Pero se podría pensar en diseñar secuencias de plásmidos o fagos promiscuos dirigidas a regiones cromosómicas muy conservadas en un conjunto de especies. Este reto es una cuestión abierta pero debe abordarse tanto como una cuestión fundamental como una tecnología crítica para el futuro de nuestro planeta. ■

PARA LEER MÁS

- de Lorenzo V. (2018) Environmental microbiology to the rescue of planet Earth. *Environ Microbiol* DOI: 10.1111/1462-2920.14105
- de Lorenzo V, et al (2018). The power of synthetic biology for bioproduction, remediation and pollution control. *EMBO Reports* 19: e45658. doi: 10.15252/embr.201745658.
- Timmis K, et al (2017), de Vos WM, Ramos JL, Vlaeminck SE, Prieto A, Danchin A, Verstraete W, de Lorenzo V, Lee SY, Brüßow H, Timmis JK, Singh BK. The contribution of microbial biotechnology to sustainable development goals. *Microb Biotechnol*. 10: 984-7.
- Dvořák P, Nikel PI, Damborský J, de Lorenzo V (2017). Bioremediation 3.0: Engineering pollutant-removing bacteria in the times of systemic biology. *Biotechnol Adv*. 35: 845-66.
- de Lorenzo V, Marlière P and Solé R (2016). Bioremediation at a global scale: from the test tube to planet Earth. *Microb Biotech* 9: 618-25.
- Solé R, Montañez R, Duran-Nebreda S (2015). Synthetic circuit designs for earth terraformation. *Biol Direct*. doi: 10.1186/s13062-015-0064-7.