

Más allá de los genes de resistencia a antibióticos: Estrategias bacterianas, ¿dónde y cómo encontrarlos?



Sede

UNAM, Juriquilla, Qro.

LIIGH

**Dra. Diana Barceló
Antemate**

dbarcelo@uqi.edu.mx

Abril 2025

ReproHack: 2025

Metagenómica

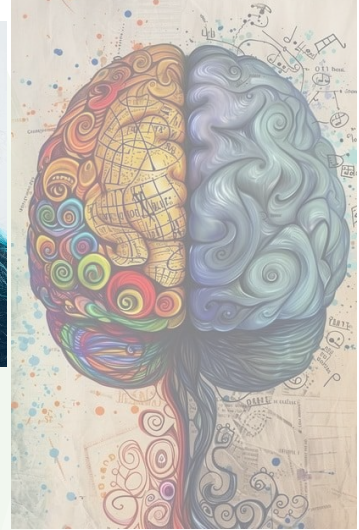
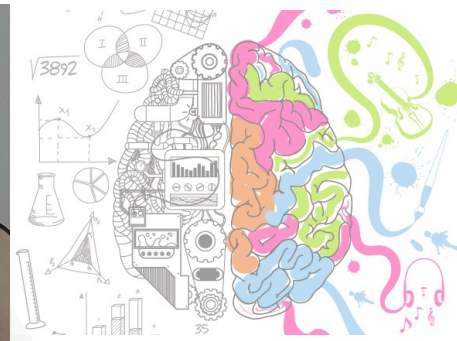
Grandes Instructoras:

IBt. Johanna Castelán

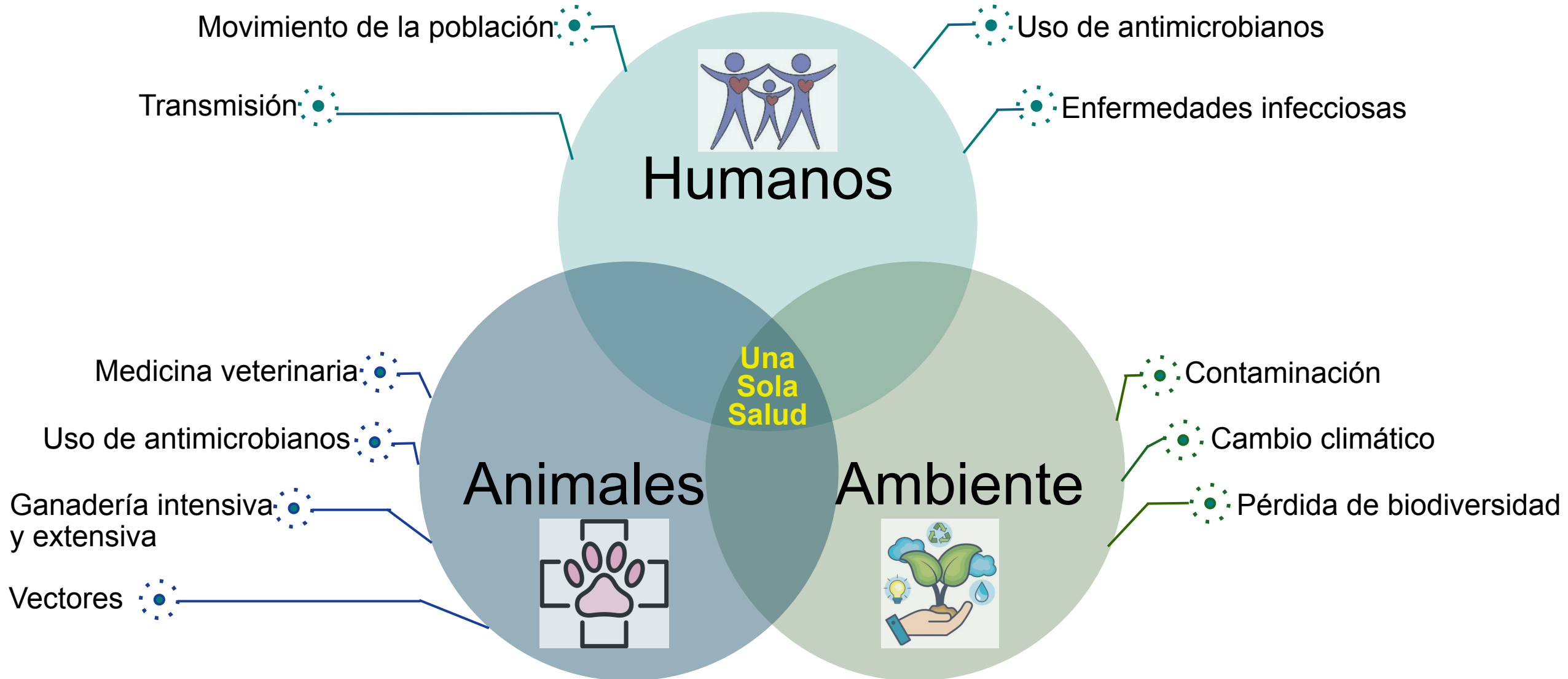
Dra. Evelia Coss

M.C. Marisol Navarro

Dra. Diana Barceló



Multirresistencia: un problema global



Tang et al., 2023. Antimicrobial Resistance (AMR).

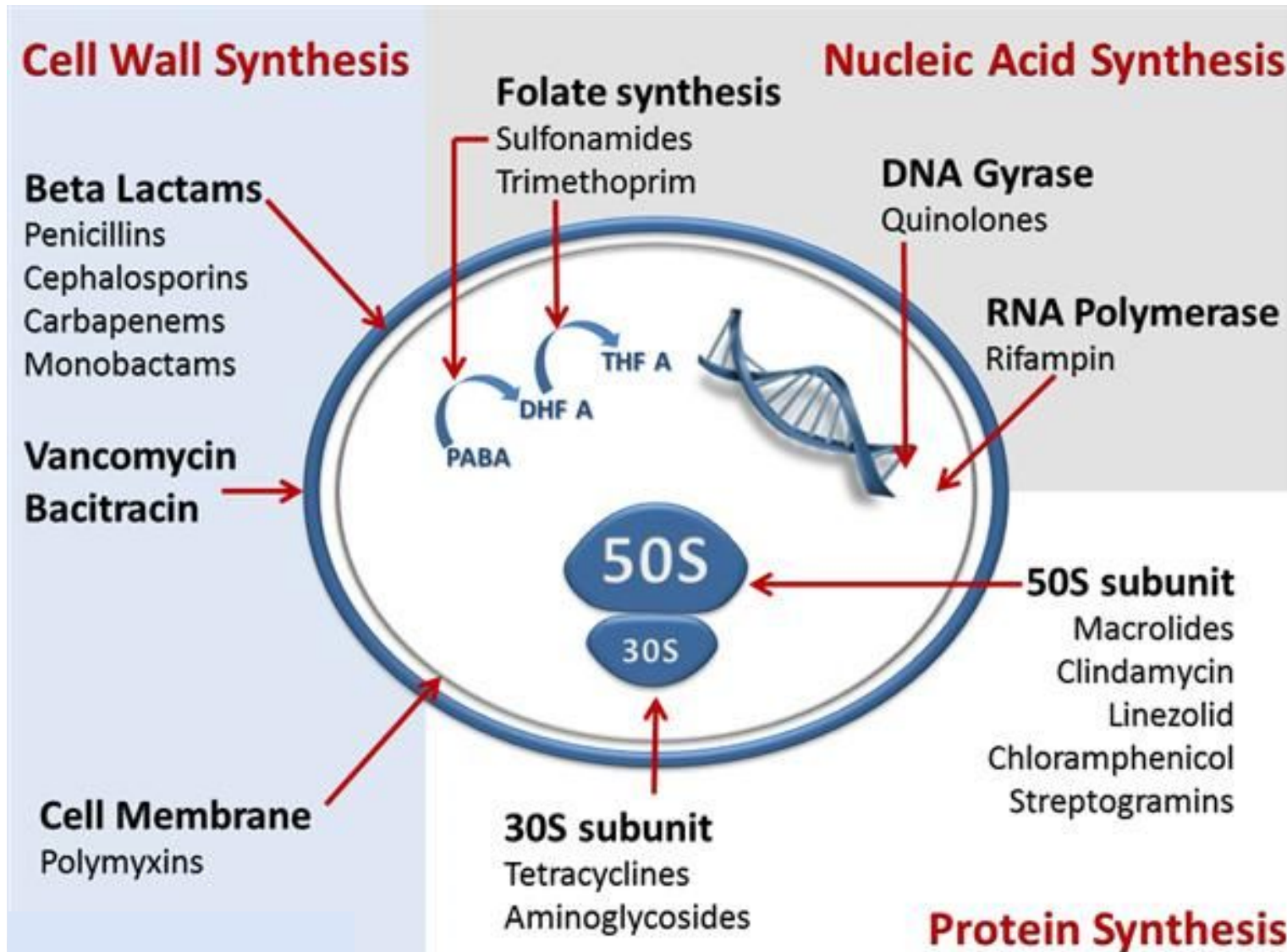
ISGlobal: Barcelona Institute for Global Health, 2024. One Health: How to Achieve Optimal Health for People, Animals and Our Planet.

USGS: Science for changing world, 2023. One Health Conceptual Diagram.

Dra. Diana Barceló Antemate

Antibióticos: ¿Cómo actúan?

Mecanismo de acción

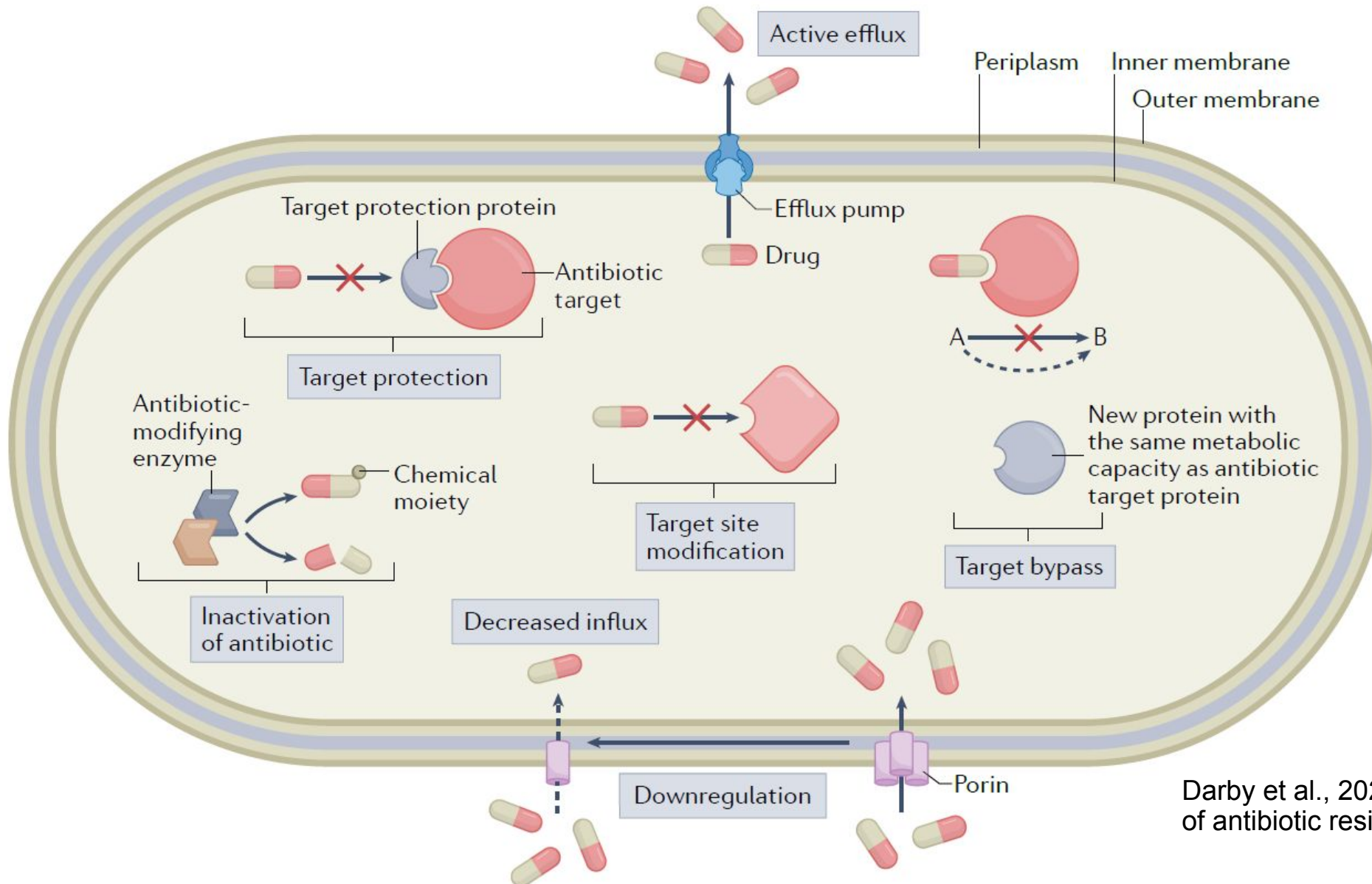


Brown & Wright, 2016. Antibacterial drug Discovery in the resistance era.

Reygaert, 2018. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria.

Multirresistencia: estrategias de supervivencia

Mecanismos de Resistencia Antimicrobiana



Darby et al., 2023. Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited.

Fig. 1 | Overview of the molecular mechanisms of antibiotic resistance.

Multirresistencia: estrategias de supervivencia

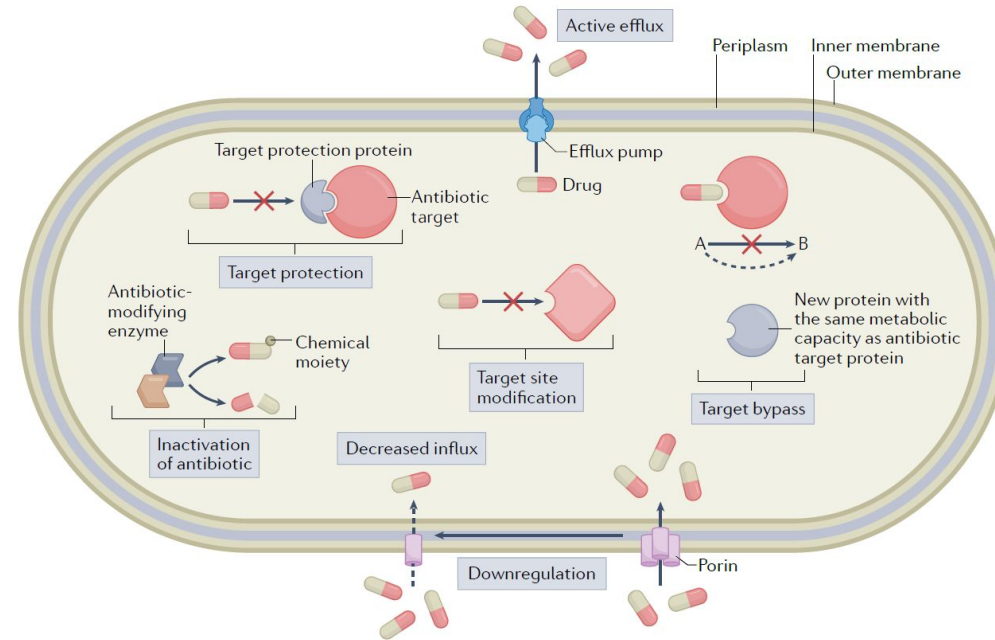
La **inactivación del antibiótico** está mediada por enzimas que degradan o modifican la molécula del antibiótico.

La **disminución de la afluencia** está mediada por cambios en la estructura de la membrana, por ejemplo, la regulación negativa de las porinas.

La **modificación del sitio blanco** implica la alteración del blanco del antibiótico para reducir su unión. Implica mutaciones en el gen que codifica la proteína blanco del antibiótico o una alteración enzimática del sitio de unión.

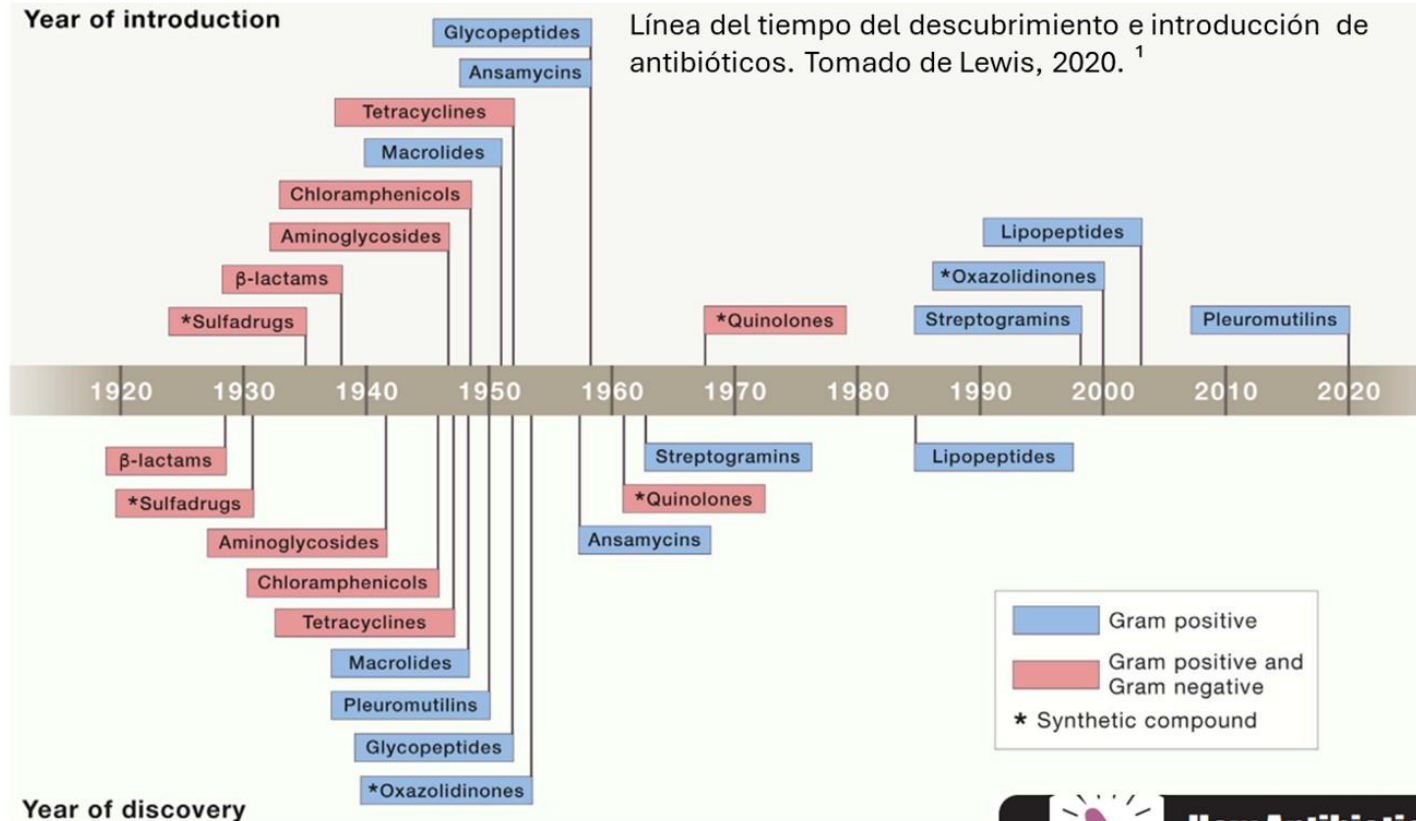
Durante el **bypass del objetivo**, la función del objetivo del antibiótico es realizada por una nueva proteína que no es inhibida por el antibiótico, lo que hace que el objetivo original sea redundante y el antibiótico ineficaz.

El **eflujo activo** se ve facilitado por las bombas de eflujo, éstas exportan antibióticos fuera de las células bacterianas para reducir su concentración intracelular.



La **protección del objetivo** implica la asociación física de una proteína de protección del objetivo, liberándola así de la inhibición mediada por antibióticos.

Resistencia a antibióticos: Generalidades



Principales clases de Genes de Resistencia a Antibióticos. Tomado de Zhang et al., 2022. ²

ARG classes

- Multidrug
- Beta-lactams
- Aminoglycoside
- Tetracycline
- Glycopeptide
- Peptide
- Diaminopyrimidine
- Phenicol
- Fluoroquinolone
- MLS
- Elfamycin
- Fosfomicin
- Others

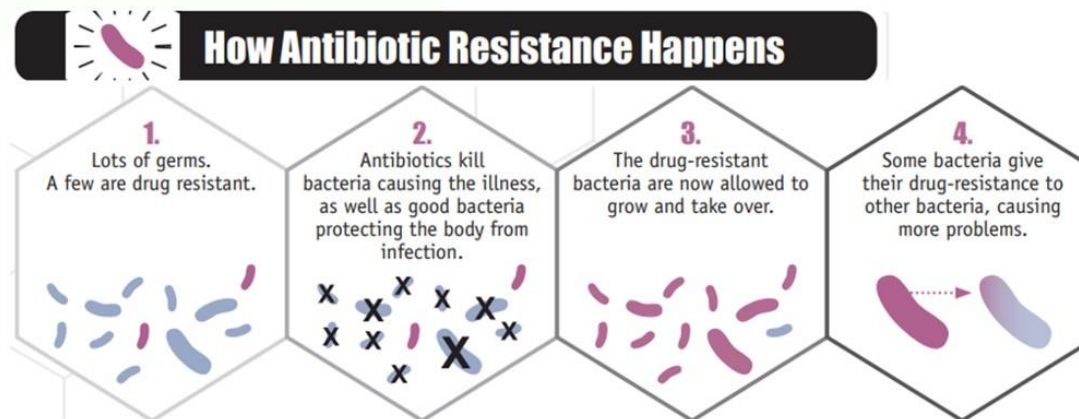
¹ Lewis, 2020. The Science of Antibiotic Discovery.

² Zhang et al., 2022. Assessment of global health risk of antibiotic resistance genes.

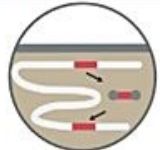



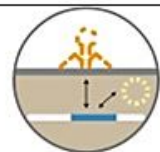
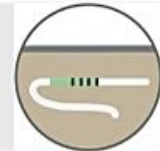
³ CDC, 2013. ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS in the United States, 2013.

⁴ 3Tres3.com. [artículo] Resistencia-a-los-antibióticos-preguntas-frecuentes

¿Como se produce la resistencia a antibióticos? Tomado de CDC, 2013. ³



¿Dónde encontrar los ARGs?

Categorías operacionales de Elementos Genéticos Móviles (MGE)					Tamaño
Asignación	Categoría de MGE	Tipo de MGE	Imagen representativa	Definición	Longitud en Kb
Elementos transponibles	IS-Tn	IS: Secuencias de inserción		Elementos que transportan solamente un gen de transposasa	~2.5
		Tn: Transposones		Elementos que transportan transposasa y genes de carga prescindibles	~5
Naturaleza de fagos en procariotas	Fagos	Fagos		Partículas virales que infectan una célula procariota, se replican dentro de ella y se transfieren entre las células mediante transducción. Presentan capacidad de transferencia intercelular	~11-500
		Elementos similares a Fagos		Elementos que contienen solo proteínas de la subfamilia de la recombinasa de fagos sin genes estructurales de fagos en el vecindario (aledaños).	NE
Elementos Conjugativos	CE	Plásmidos		Replicones que se transfieren entre células mediante conjugación.	hasta 2,500
		ICEs: Elementos conjugativos integrativos		Elementos que se integran en el genoma del huésped y llevan un sistema de conjugación funcional para la transferencia intercelular.	~18-500
		MI Islas móviles		Sin clasificar debido a la ausencia de genes estructurales de fagos vecinos y genes que codifican sistemas de secreción o debido a la presencia simultánea de ambos.	NE
Integrones	Integron	Integrones		Sistemas de adquisición de genes que son inmóviles sin otros MGE.	de varios Kb de longitud

Elementos genéticos móviles (MGE)

Desempeñan papeles importantes en la evolución procariota y en la dispersión de funciones de carga como la resistencia a los antibióticos.

Otorgan al huésped ventajas en su adaptación:

- Supervivencia bacteriana

- Diversificación de especies

- Expansión de nichos

Tabla creada con información de Khedkar et al., 2023. Landscape of mobile genetic elements and their antibiotic resistance cargo in prokaryotic genomes.

Observaciones:

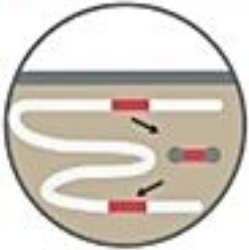
NE= No especificado. Tanto los Elementos similares a fagos y los las Islas móviles se reportan de longitud altamente variable.

Características tomadas del artículo original, Khedkar et al., 2022¹, y el recurso desarrollado por los mismos autores, proMGE.embl.de.²

¿Dónde encontrar los ARGs?

Elementos genéticos móviles (MGE)

1) IS-Tn



Categorías operacionales de Elementos Genéticos Móviles (MGE)					Tamaño
Asignación	Categoría de MGE	Tipo de MGE	Imagen representativa	Definición	Longitud en Kb
Elementos transponibles	IS-Tn	IS: Secuencias de inserción		Elementos que transportan solamente un gen de transposasa	~2.5
		Tn: Transposones		Elementos que transportan transposasa y genes de carga prescindibles	~5

¿Dónde encontrar los ARGs?

Elementos genéticos móviles (MGE)

2) Fagos

3) Elementos similares a Fagos



Categorías operacionales de Elementos Genéticos Móviles (MGE)					Tamaño
Asignación	Categoría de MGE	Tipo de MGE	Imagen representativa	Definición	Longitud en Kb
Naturaleza de fagos en procariotas	Fagos	Fagos		Partículas virales que infectan una célula procariota, se replican dentro de ella y se transfieren entre las células mediante transducción. Presentan capacidad de transferencia intercelular	~11-500
		Elementos similares a Fagos		Elementos que contienen solo proteínas de la subfamilia de la recombinasa de fagos sin genes estructurales de fagos en el vecindario (aledaños).	NE

¿Dónde encontrar los ARGs?

Elementos genéticos móviles (MGE)

Tabla creada con información de Khedkar et al., 2023.
Landscape of mobile genetic elements and their antibiotic resistance cargo in prokaryotic genomes.


- 4) CE: Plásmidos y ICEs
- 5) MI

Categorías operacionales de Elementos Genéticos Móviles (MGE)					Tamaño
Asignación	Categoría de MGE	Tipo de MGE	Imagen representativa	Definición	Longitud en Kb
Elementos Conjugativos	CE	Plásmidos		Replicones que se transfieren entre células mediante conjugación.	hasta 2,500
		ICEs: Elementos conjugativos integrativos		Elementos que se integran en el genoma del huésped y llevan un sistema de conjugación funcional para la transferencia intercelular.	~18-500
		MI Islas móviles		Sin clasificar debido a la ausencia de genes estructurales de fagos vecinos y genes que codifican sistemas de secreción o debido a la presencia simultánea de ambos.	NE

¿Dónde encontrar los ARGs?

Elementos genéticos móviles (MGE)

6) Integrones

Categorías operacionales de Elementos Genéticos Móviles (MGE)					Tamaño
Asignación	Categoría de MGE	Tipo de MGE	Imagen representativa	Definición	Longitud en Kb
Integrones	Integron	Integrones		Sistemas de adquisición de genes que son inmóviles sin otros MGE.	de varios Kb de longitud

¿Cómo se diseminan los ARGs?

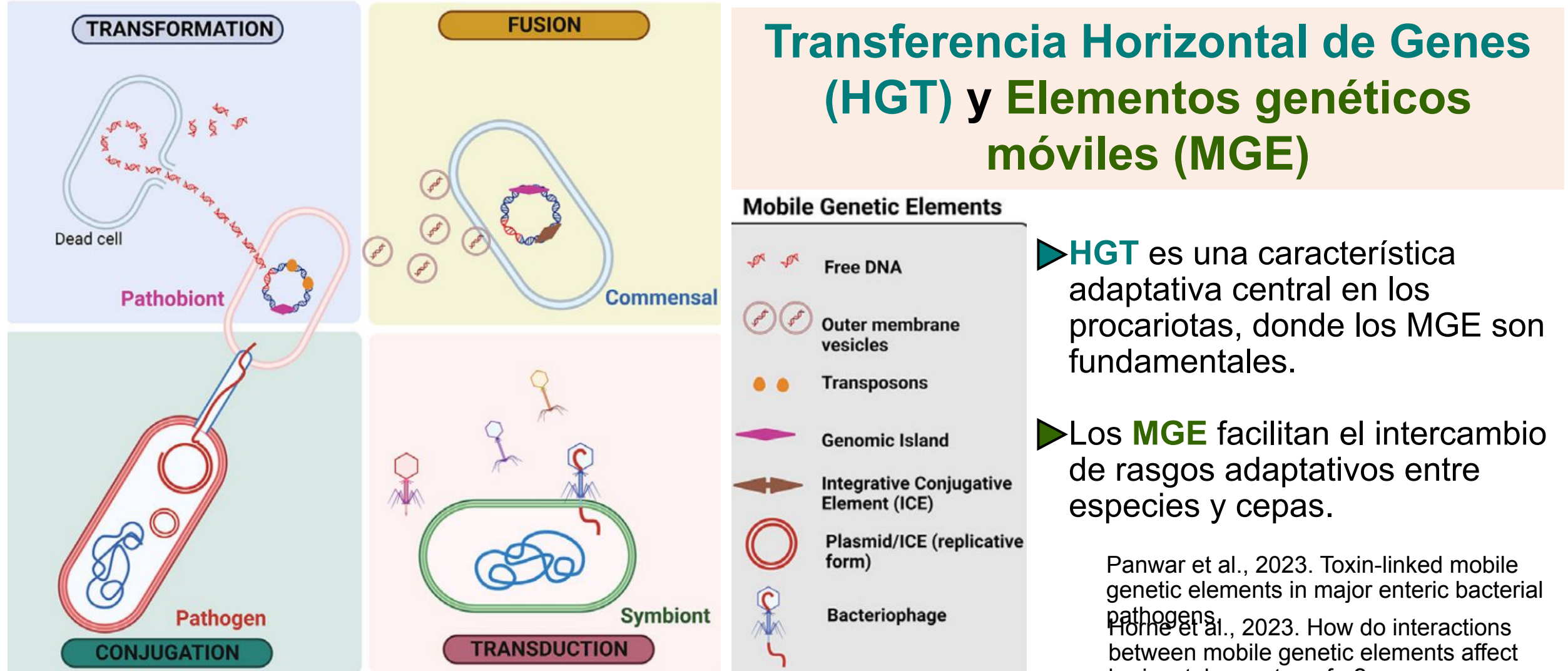
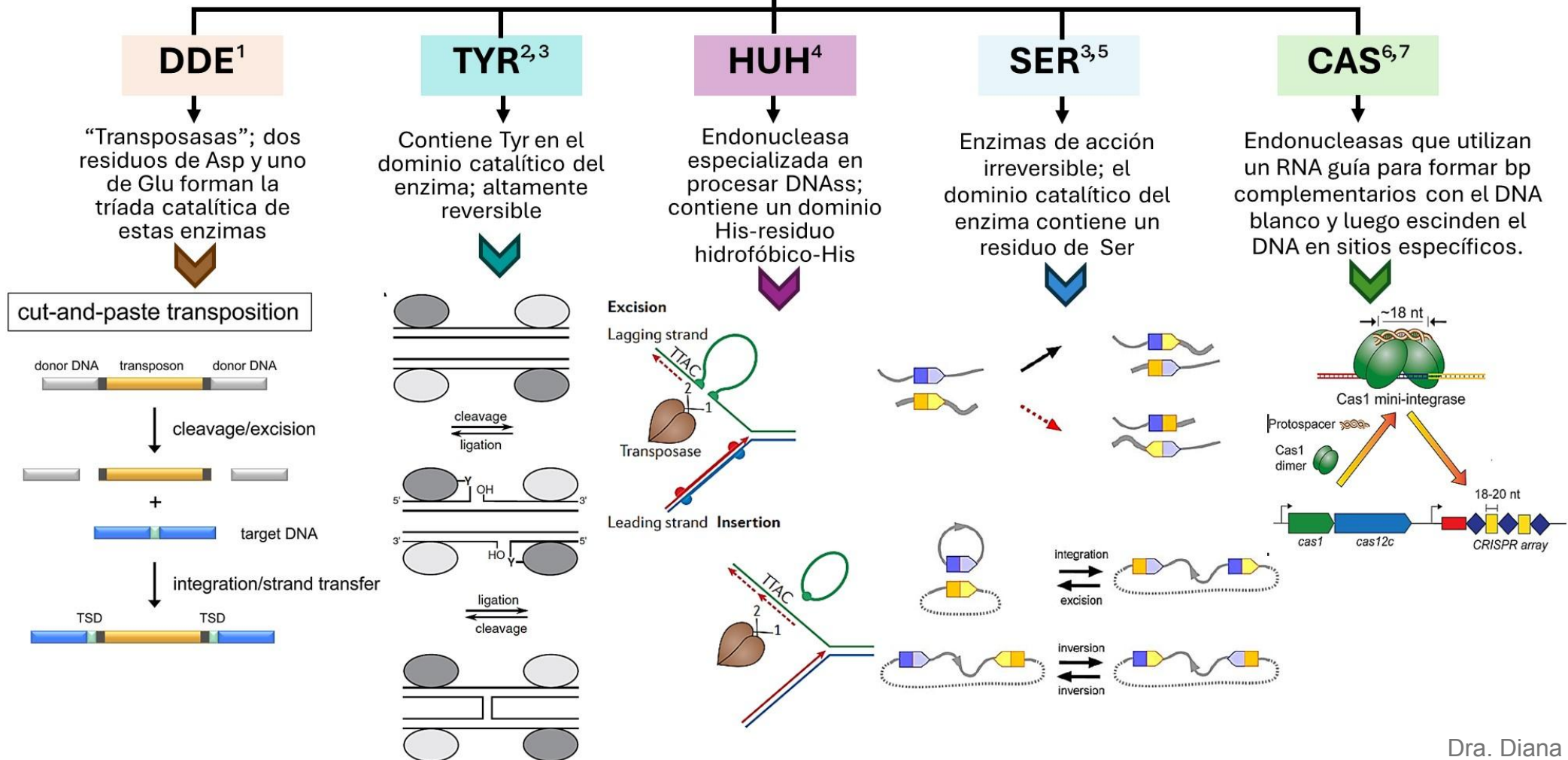


Figure 2. The mechanisms of gene exchange in human. The known mechanisms for mediating horizontal gene transfer (HGT) include transformation, transduction, conjugation and the fusion of outer membrane vesicles. Antibiotic resistance genes, virulence and pathogenicity determinants are transmitted by various mobile genetic elements (MGEs) through HGT. The widespread HGT in the human microbiome has a significant impact on both health and disease.

Panwar et al., 2023. Toxin-linked mobile genetic elements in major enteric bacterial pathogens.
Horne et al., 2023. How do interactions between mobile genetic elements affect horizontal gene transfer?

Recombinasas como marcadores moleculares de MGE

Principales familias de recombinasas

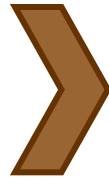


Recombinasas como marcadores moleculares de MGE

DDE¹



“Transposasas”; dos
residuos de Asp y uno
de Glu forman la
tríada catalítica de
estas enzimas



cut-and-paste transposition

donor DNA transposon donor DNA



cleavage/excision



+



target DNA



integration/strand transfer



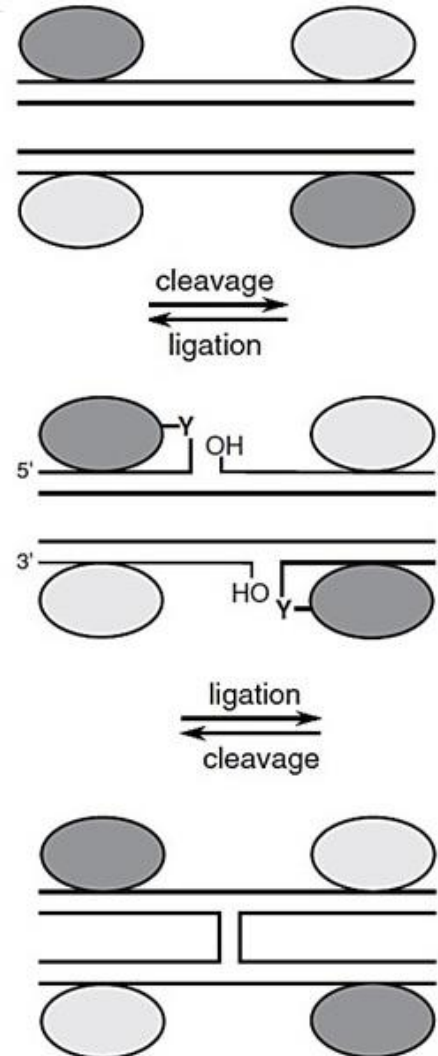
¹ American Chemical Society. Hickman et al., 2016. DNA transposition at work.

Recombinasas como marcadores moleculares de MGE

TYR^{2,3}



Contiene Tyr en el dominio catalítico del enzima; altamente reversible



² Gibb et al., 2010. Requirements for catalysis in the Cre recombinase active site.

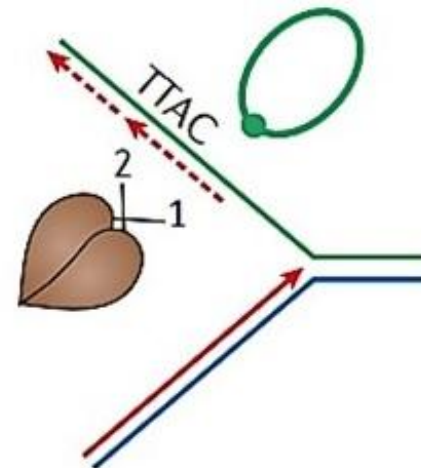
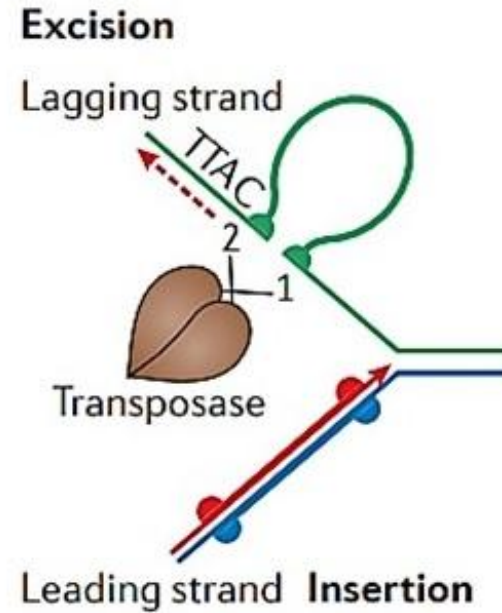
³ Wang et al., 2011. Recombinase technology: applications and possibilities.

Recombinasas como marcadores moleculares de MGE

HUH⁴

↓

Endonucleasa especializada en procesar DNAss; contiene un dominio His-residuo hidrofóbico-His



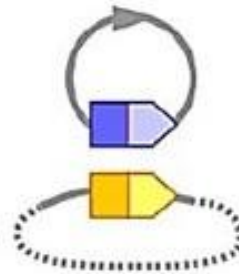
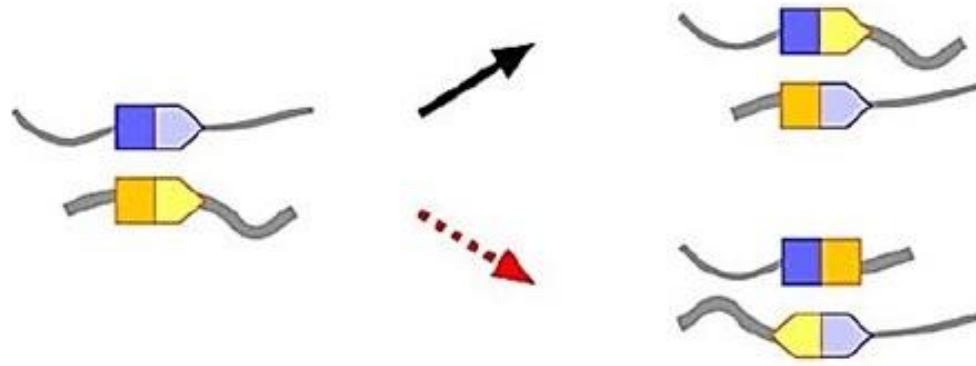
⁴ Chandler et al., 2013. Breaking and joining single-stranded DNA: the HUH endonuclease superfamily.

Recombinasas como marcadores moleculares de MGE

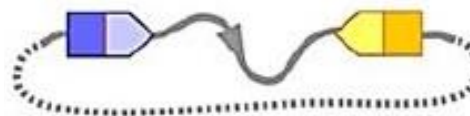
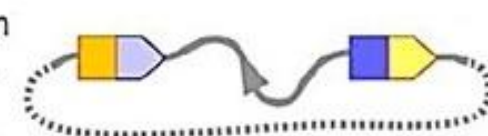
SER^{3,5}



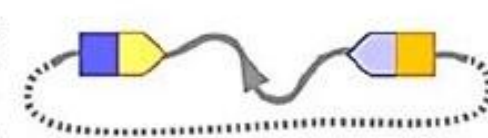
Enzimas de acción irreversible; el dominio catalítico del enzima contiene un residuo de Ser



integration
excision



inversion
inversion



³ Wang et al., 2011. Recombinase technology: applications and possibilities.

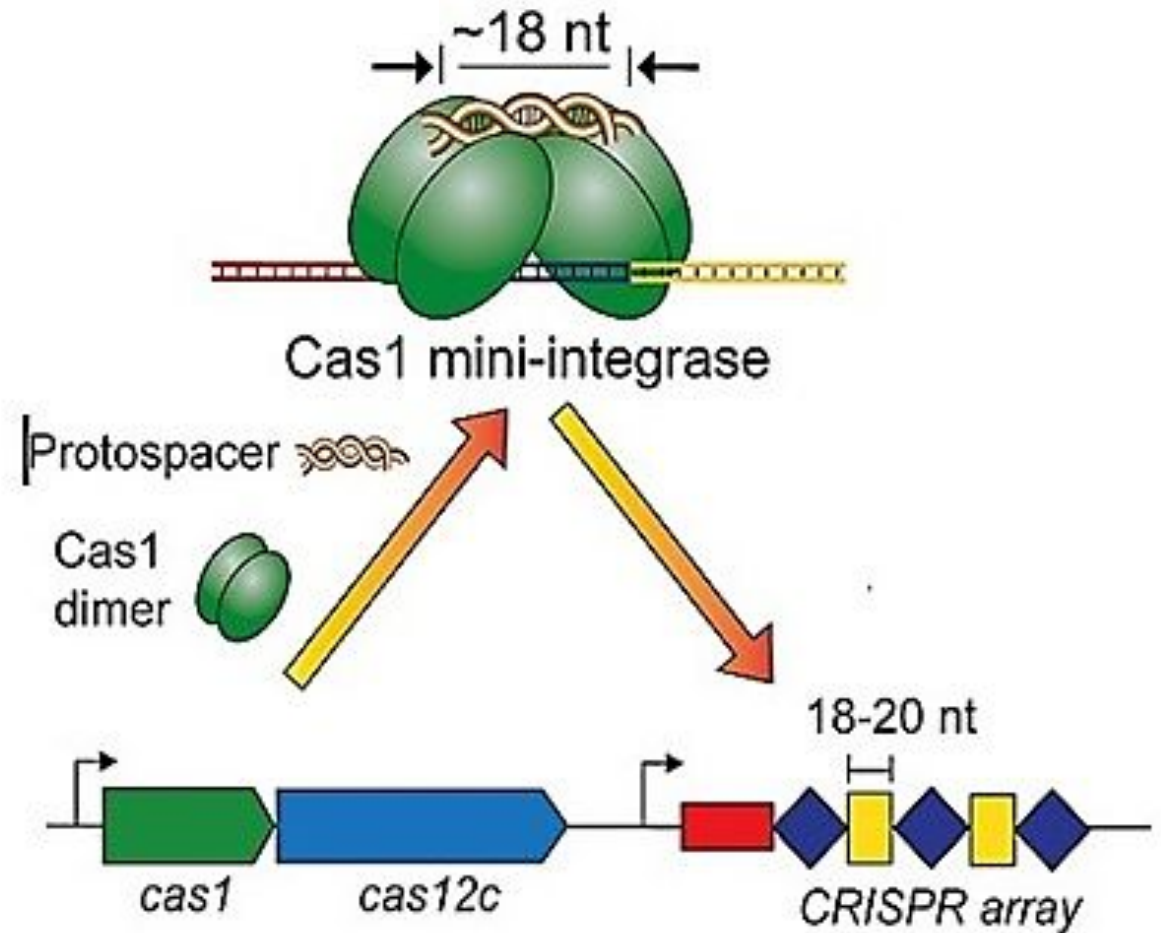
⁵ Marshal-Stark, 2014. The Serine Recombinases.

Recombinasas como marcadores moleculares de MGE

CAS^{6,7}



Endonucleasas que utilizan un RNA guía para formar bp complementarios con el DNA blanco y luego escinden el DNA en sitios específicos.



⁶ Krupovic et al., 2014. Casposons: a new superfamily of self-synthesizing DNA transposons at the origin of prokaryotic CRISPR-Cas immunity.

⁷ Wright et al., 2019. A Functional Mini-Integrase in a Two-Protein Type V-C CRISPR System.

Contacto

**Dra. Diana Barceló
Antemate**

dbarcelo@uqi.edu.mx

invesmed@uqi.edu.mx

