



## Análisis predictivo de nuevos genes de resistencia a los antibióticos en genomas y metagenomas

Alvaro Hernández, José-Luis Martínez, Maria-Blanca Sánchez

Departamento Biotecnología Microbiana, Centro Nacional de Biotecnología, CSIC, Campus Universidad Autónoma de Madrid, España

La disposición cada vez de un mayor número de secuencias de genomas y herramientas bioinformáticas, esta permitiendo la búsqueda de genes con interés biológico y/o clínico. Un ejemplo son los genes de resistencia a antibióticos, los cuales presentan una amplia distribución en diversos organismos. La aplicación de un análisis *in silico*, mediante la utilización de las herramientas bioinformáticas, además de un posterior estudio funcional, permite la identificación de posibles genes implicados en resistencia a antibióticos. Por otro lado, un análisis detallado del entorno genético posibilita el estudio de su evolución dentro de las especies y predecir su capacidad para moverse a otros organismos, debido a la presencia de elementos móviles (transposones e integrones). Todo ello resulta una importante herramienta para una posible predicción de la existencia de resistencias antes de su aparición en un medio clínico. En este trabajo nos centramos en la identificación, en aproximadamente 1000 genomas bacterianos secuenciados, así como en secuencias metagenómicas, de nuevos genes pertenecientes a dos familias de determinantes de resistencia, asociados generalmente a plásmidos. La familia *qnr* implicada en la resistencia a quinolonas y la familia *bla*<sub>CTX-M</sub>, que codifica beta-lactamasas de amplio espectro. El uso de diferentes programas bioinformáticos, BLAST (NCBI) (1), genomicBlast ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/genom\\_table.cgi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/genom_table.cgi)) y Whole Genome Shotgun Sequence similarity search ([www.ebi.ac.uk/fasta33/wgs.html](http://www.ebi.ac.uk/fasta33/wgs.html)) nos han permitido identificar posibles genes *qnr* y *bla*<sub>CTX-M</sub> en los cromosomas de diferentes bacterias. En el caso del gen *qnr*, descrito hasta el momento en dos genomas bacterianos (2,3), se identificaron genes pertenecientes a dicha familia en los cromosomas de 8 géneros diferentes (*Vibrio*, *Shewanella*, *Aeromonas*, *Serratia*, *Psychromonas*, *Moritella*, *Stenotrophomonas* *Photobacterium*), la mayoría con un hábitat acuático, o incluso en un patógeno oportunista como *Stenotrophomonas maltophilia*, así como en metagenomas de medio acuático. Para el caso de *bla*<sub>CTX-M</sub>, descrito en el genoma de *Kluyvera ascorbata* (4), se han podido identificar la presencia de este gen fundamentalmente en dos géneros, *Yersinia* y *Burkholderia*, y en menor medida en otra serie de géneros pertenecientes a tres clases de proteobacterias, alfa, beta y delta. En este caso también se localizó en metagenomas de medio acuático e intestino humano. El análisis de los entornos génicos muestra cierta conservación dentro del mismo género, indicando un posible origen común.

1. Altschul, S. F., and D. J. Lipman. 1990. Protein database searches for multiple alignments. Proc Natl Acad Sci U S A 87:5509-13. ([www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/Blast.cgi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/Blast.cgi))

2. Poirel, L., A. Liard, J. M. Rodriguez-Martinez, and P. Nordmann. 2005. Vibrionaceae as a possible source of Qnr-like quinolone resistance determinants. J Antimicrob Chemother 56:1118-21.

3. Poirel, L., J. M. Rodriguez-Martinez, H. Mammeri, A. Liard, and P. Nordmann. 2005. Origin of plasmid-mediated quinolone resistance determinant QnrA. Antimicrob Agents Chemother 49:3523-5.

4. Rodriguez, M. M., P. Power, M. Radice, C. Vay, A. Famiglietti, M. Galleni, J. A. Ayala, and G. Gutkind. 2004. Chromosome-encoded CTX-M-3 from *Kluyvera ascorbata*: a possible origin of plasmid-borne CTX-M-1-derived cefotaximases. Antimicrob Agents Chemother 48:4895-7