

Pseudomonas aeruginosa: una bella oportunista

Pseudomonas aeruginosa: a beautiful opportunist

Walter Ledermann Dehnhardt¹

¹Centro de Estudios Humanistas Julio Prado

Recibido: 30 de mayo de 2023

Resumen

Las bacterias son infinitamente más antiguas que el hombre y se reproducen más rápido, cada quince minutos y en una hora tienen cuatro generaciones, mientras que el hombre necesita un siglo para ello, de modo que en la larga existencia bacteriana somos apenas un minúsculo accidente. Toda la maravillosa maquinaria reunida en una sola bacteria de la especie *Pseudomonas aeruginosa* no fue planeada contra nosotros, incluyendo señales de *quorum*, bombas de expulsión, integrones, *biofilm* y piocinas, ya presentes en su vida natural o planctónica. Su adaptación a la vida nosocomial forzó a estudiarla y la organización de sus múltiples capacidades hace plantear que en su vida hay un propósito, una suerte de “inteligencia bacteriana” en contraposición a la tesis de Jacques Monod que estima la vida en este planeta como fruto del azar y de la necesidad.

Palabras clave: *Pseudomonas aeruginosa*; vida planctónica; inteligencia bacteriana; Jacques Monod.

Abstract

Bacteria are infinitely older than man and reproduce faster, every fifteen minutes and in one hour they have four generations, while man needs a century to have the same, so that in the long bacterial existence we are just a tiny accident. All the wonderful machinery assembled in a single bacterium of the species *Pseudomonas aeruginosa* it was not planned against us, including quorum sensing, efflux pumps, integrons, biofilm and pyocins, already presents in their natural or planktonic life. Her adaptation to hospital life forced to study this wonderful creature, and the organization of such multiple capacities suggests the existence of a vital purpose, a kind of bacterial intelligence, contrary to Jacques Monod's thesis, which estimates life in this planet as the result of chance and necessity.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*; planktonic life; bacterial intelligence; Jacques Monod.

Fósiles vivientes

Las bacterias son infinitamente más antiguas que el hombre, como lo prueban los estromatolitos, creados por microorganismos (principalmente cianobacterias fotosintetizadoras), cuyo biofilm atrapa lodo y otros sedimentos, en sucesivas capas, para formar estructuras rocosas de unos 3.500 millones de años, cuyas secciones muestran fósiles esféricos de 10 micrones de diámetro, que no pueden sino ser bacterias similares a las actuales, como las cianobacterias, que pasarían a ser “fósiles vivientes”¹. En la larga historia microbiana, el hombre es apenas un incidente, minúsculo y trivial, aparecido, a lo mucho, hace 3,3 millones de años, si consideramos humana a “la chica de Selam”,

una australopitecina de Dikika, que parece una monita erguida sobre sus dos pies posteriores. Y nuestra existencia, según Van Dam J. la raza humana desaparecerá de la tierra el 31 de octubre del año 2.252.006... ¡Qué precisión!².

A esta ventaja sobre nosotros se suma una velocidad de reproducción asombrosa, cada 15 minutos, de manera que en una hora tienen cuatro generaciones, tarea que al hombre le toma un siglo. A menudo los infectólogos, desconcertados ante un cuadro febril determinamos “tomar hemocultivos y observar 24 horas sin antibióticos”, temeraria decisión que podemos ejemplificar con la historia de Pericles y los peloponesos, en la Grecia del siglo V a.C. Imaginemos que el estadista está conversando en el ágora de Atenas cuando entra sudoroso un

Correspondencia a:

Walter Ledermann Dehnhardt
humanitasjulio Prado@gmail.com

correo a caballo gritando que los peloponesos se acercan a la ciudad.

-¿Dónde están y cómo? – pregunta Pericles.

-A un día de distancia, descansando en unos olivares.

-¿Armados y belicosos?

-Armados, sí; belicosos, no.

-Esperemos 24 horas, a ver qué hacen - decide Pericles.

Si Pericles podía correr el riesgo de esperar y ser sorprendido a medianoche, los infectólogos no, porque en 24 horas hay 96 generaciones bacterianas, es decir, unos 24 siglos.

Establecidas estas ventajas relativas de las bacterias, pasemos a nuestra heroína.

Una bella oportunista

En su vida libre en la naturaleza ha sido, por miles de millones de años, bella, fragante, colorida e inofensiva, en tanto que nosotros, los médicos, la hemos convertido en su vida nosocomial en una *Terminator*: poderosa, resistente, adaptable, inmutable y letal. Empecemos por su vida natural o comunitaria, diciendo que efectivamente es una bacteria bella, de forma bacilar y sinuosa, moviéndose mediante largos flagelos; que tiñe su entorno con variados colores, desde el azul, al verde y al rojo oscuro; a la par que exhala un perfume a miel (otros dicen “a afrecho”); y que vive libre entre las plantas de los ambientes acuáticos, como una mini-sirena.

Si bien el descubrimiento se lo disputan Lücke y Schroeter, fue Carle Gessard, farmacéutico francés (1850-1925) quien la hizo conocida a través de largo estudio y de las más completas descripciones. Este hombre llevó una vida muy movida, dominada por dos pasiones: los pigmentos del bacilo piocianico, como llamaban por entonces a nuestra bacteria, y la carrera militar o, mejor dicho, la guerra. Sus afanes bélicos partieron con su participación en la guerra franco-prusiana de 1871, como farmacéutico de ambulancia, tras lo cual ingresó a la Escuela de Medicina militar en Val-de-Grâce, de donde egresó como “farmacéutico ayudante mayor de segunda clase”, y en la cual sería años después profesor. Su primera destinación fue Argelia, donde estuvo cuatro años, regresando en 1882 para descubrir el bacilo del pus azul, iniciando de este modo su segunda y más fructífera pasión (Figura 1).

Se cuenta que estaba sumido Gessard en sus colorantes, cuando recibió la visita del celeberrimo Pasteur. El sabio, que había leído la tesis doctoral del farmacéutico, publicada bajo el rimbombante título de *De la pyocyanide et de son Microbe - Colorations qui en dépendent dans les liquides organiques (pus, sérosités, sueur, liquides de culture) - Applications cliniques*, le estrechó la mano emocionado, diciéndole:



Figura 1. Carl Gessard, embriagado por los colores. Revue d'Histoire de la Pharmacie, n°230, sept. 1976.

-Continuez, continuez, mon ami...Je vous encourage... Y continuó³.

Nuestra bacteria se mueve velozmente merced a un flagelo polar, aunque algunas cepas, más precavidas, llevan dos, ambos situados en el mismo polo y, si hace falta, una alternativa es el deslizamiento por fimbria (pili IV). Dos de sus pigmentos son los causantes del pus azul verdoso que se ve en los enfermos: la piocianina, azul, y la pioverdina o fluoresceína, verde. Esta última enmascara a la otra en los cultivos, de donde nació la creencia entre los bacteriólogos modernos que *Pseudomonas aeruginosa* es verde, y que toda *Pseudomonas* verde es de esta especie, generando muchos informes erróneos, pues *P. fluorescens* tiene la fluoresceína, pero no la piocianina, que es exclusiva de *P. aeruginosa*, lo cual puede evidenciarse mediante una sencilla prueba, agregando a un caldo de cultivo un poco de cloroformo: la piocianina se disuelve en él y, como este solvente es más pesado que el caldillo, se va al fondo, que se pone azul, separándose netamente de la pioverdina que queda arriba.

Viviendo en la naturaleza, defiende su territorio contra sus congéneres secretando piocinas, proteínas en forma de bastoncillos, similares a la cola de los bacteriófagos, estos virus miserables que parasitan bacterias. Dichas piocinas se unen a receptores específicos de otras cepas de la

misma especie, destruyéndolas arderamente. Una de ellas, producida por *P. fluorescens*, se ha hecho famosa gracias a un azar de la naturaleza, que le permite no sólo eliminar a otras cepas hermanas, sino también al *Staphylococcus aureus*: el antibiótico tópico conocido como mupirocina. El estudio de la sensibilidad a diferentes pirocininas se ha convertido en un método para determinar en un brote intrahospitalario si es causado por una o varias cepas distintas, método que se complementa admirablemente con la sensibilidad a distintos bacteriófagos.

Vive de dos maneras, planctónica y en *biofilm*. En la primera las células, individuales y libres, van buscando lugar donde asentarse para formar una comunidad. Cuando lo encuentran, se fijan mediante adhesinas y “señales de *quorum*”, que es la producción baja y constante de un inductor. Mientras más células enjambradoras llegan, más inductor se produce, hasta alcanzar un umbral, activándose un transcriptor que activa todos los genes de patogenia. Con suficiente *quorum* empieza la producción de una sustancia mucosa envolvente, el *biofilm*, que va recubriendo las capas de células una tras otra, como una lasaña: tenemos un enjambre, tenemos una comunidad.

La mañosa bacteria tiene tres señales de *quorum*: 1.- LasR - LasI : homoserina-lactona: 2.-RhI, que en medio pobre forman un biosurfactante, desatando una cascada con LasR; y 3.-PhzR -ligado a la piocianina. Si no se entiende, baste decir que es una muestra de su previsión y que estos sistemas de señalética permiten tener identidad colonial, alterar colonias, tomar decisiones, reconocer a otras colonias vecinas... ¿acaso todo esto no traduce una inteligencia social, como lo sostiene Ben Jacob, consistente en una comunicación lingüística?⁴

Esta comunicación se establece mediante un inductor universal, el AI-2, descubierto por Xin Chen con modelo computacional de RNM, que tiene 16 átomos y una molécula de boro, presente en 50 especies: una especie de esperanto bacteriano...! ¡Tuvo que ser un chino!⁵. Hablando de señales interespecies, digamos que en la placa bacteriana dental coexisten 20 especies, en número que supera del de la población humana normal: ninguna red, ni internet, podría coordinar tanta población.

A estas alturas, respondiendo a la llamada, empieza la multiplicación y se establece, como dijimos, el *biofilm*, que no es un magma inerte, sino capas que conforman una ciudad con calles y canales, rodeada por una membrana selectiva, con habitantes más resistentes a los antibióticos y en continua migración. Este *biofilm* es la primera de tres sustancias asquerosas, junto al alginato que vemos en la fibrosis quística y el surfactante. Solo una minoría de las cepas tiene este alginato, cuya imagen de masa gelatinosa es impactante: aterra pensar que esté dentro del bronquio de los desdichados enfermos, que sea una barrera contra opsonización y fagocitosis, a la vez que inmunomodulador, contribuyente a adherencia del *biofilm*

¿y a la resistencia antibiótica?

El biosurfactante, en cambio, es un ramnolípido, tensoactivo y detergente, que limpia terrenos de hidrocarburos y metales pesados, degrada y metaboliza el petróleo... El hombre, aprovechando estas propiedades, ha puesto a la bacteria a trabajar... ¡Entonces la *Pseudomonas* es buena!

Ya formado el *biofilm* y el enjambre terminado, la bacteria se sigue multiplicando por simple división cada 15 minutos, en forma sincrónica, es decir, todas al mismo tiempo, hasta que un sensor les dice que el alimento en el medio ambiente no alcanza para todas y la división cesa. Nótese que esta es una acción solidaria, pues aun queda alimento para buena parte de la población, pero la divisa es: “o comemos todas o ninguna”. ¿No es una maravilla que en una célula exista semejante sistema altruista de control? La población comienza entonces a envejecer y morir, pero entonces llega una llamada salvadora: llegan señales de *quorum* de una exploradora que ha empezado a infectar y colonizar una plantita vecina, hacia allá viajan las sobrevivientes.

Como todo esto que sabemos sobre esta bacteria lo debemos a la necesidad de defendernos de su actividad patógena, pasemos a su vida nosocomial.

Vida nosocomial

Érase una vez una bacteria saprófita que vivía en la húmeda selva, parasitando algunos vegetales. En algún impreciso momento de la humanidad, una hacendosa mujercita, que tanto pudo ser una ruda *cro-magnon* como una afable viejecilla de la Europa decimonónica, la llevó a su jardincillo en la superficie de una plantita, que deseaba trasplantar con fines decorativos o alimentarios. De esta manera la inocente fémica introdujo un pequeño demonio, no sólo en su hogar, sino en la comunidad entera, pues este microorganismo pasaría poco después al intestino de sus familiares, encontrándolo tibio y confortable. Desde este nuevo hábitat, saliendo en las deposiciones, abonaría campos y arroyuelos.

Con el paso de los años, alguna monjita, deseosa de alegrar la vida a los enfermos, instalaría varias macetas con flores en los veladores de algún nosocomio, provocando que más de un paciente acercara su nariz a estas manchas de color, aspirara profundamente, y luego se limpiara los mocos con el dorso de la mano: allí estaba la boca abierta, como una gran puerta, para dar entrada al más terrible de los patógenos oportunistas, el bacilo piocianínico, el bacilo del pus azul.

Nuestra visión cambió y ahora es una enemiga poderosa, resistente, adaptable y letal; el hombre, sintiéndose agredido, comenzó a estudiar esta amenaza, buscando vacunas y antibióticos para combatirla. Las vacunas no resultaron, los antibióticos se fueron haciendo inefectivos;

forzosamente, nuestro estudio se ha centrado en tres puntos: primero en las mutaciones y los plasmidios, donde poco podemos intervenir y en las bombas de eflujo y de los integrones, que son fascinantes.

Pero antes, serendipity, la capacidad de hacer una observación valiosa durante un paseo banal, como los del príncipe de Serendy, cualidad de la que careció John Tyndall cuando tuvo un gran hallazgo en sus manos y no lo vio. Este sabio publicó mucho: no sólo sus experiencias científicas, sino también en literatura, religión, montañismo y viajes. Uno de sus libros cayó en nuestras manos en su versión francesa - *Les microbes* - y en él nos enteramos de gran hallazgo del famoso físico o, más bien, de una terrible omisión. Porque Tyndall, con toda su sagacidad y perspicacia, cuando se encontró frente a un descubrimiento fundamental no supo verlo y se le escapó, y no sólo a él, sino también a los muchos que, seguramente, leyeron entonces y después sus trabajos. El 23 de octubre de 1875 dio comienzo a su experiencia para demostrar la presencia de gérmenes en el aire, exponiendo a la contaminación ambiental cien tubos de ensayo abiertos, distribuidos de la siguiente manera:

30 con una infusión de heno.

35 con una infusión de nabo.

35 con una infusión de carne de buey.

Tyndall observó los tubos hasta el 31 de octubre, anotando la turbidez según iba apareciendo, la cual calificaba de “nebulosa”, cuando era incipiente y ligera, y de “fangosa” cuando era avanzada. Por cierto que todos los tubos terminaron turbios, pero lo interesante es que permanecían claros en su parte inferior aquéllos en cuya superficie se desarrollaba uno de tres diferentes tipos del hongo *Penicillium*. Cada vez que los mohos eran espesos y coherentes, las bacterias morían; sin embargo, en los tubos en que se desarrollaba bajo el hongo un pigmento verde, las bacterias resistían. En palabras de Tyndall: La misma ausencia de uniformidad se manifiesta en la lucha por la existencia entre las bacterias y el hongo y las bacterias que producen el pigmento verde parecen ser constantemente victoriosas en su lucha con el *Penicillium*⁶.

¡Ay, Tyndall, qué falta de serendipity! ¡Los antibióticos estuvieron ante tus ojos y perdiste el descubrimiento de la penicilina sesenta años antes que Fleming! El *Penicillium* es particularmente bello - agrega Tyndall, seducido por unos colores que le hacen ignorar la verdad manifiesta ante sus ojos. Por desgracia para el irlandés, su formación como físico lo desvió del punto central y se fue por las ramas, deslumbrado por el pigmento verde. En el mismo mes de octubre inició experiencias iluminando los cultivos con luz eléctrica incidental, observando en dos de ellos fluorescencia amarillo-verdosa brillante, en otros dos fluorescencia azul y en otro par de color café oscuro. Comenta entonces los trabajos de Bence-Jones y Dupré, presentados a la *Royal Society*: En una memoria

extremadamente interesante, titulada *On a fluorescent substance resembling quinina in animals*, describen una sustancia que se puede extraer de todos los tejidos animales y humanos... parecida a la quinina desde el punto de vista óptico. Yo la encontré netamente verde y no podría ser confundida con la luz azul de la quinina...⁷.

¿Qué bacteria pudo ser ésa, capaz de resistir naturalmente a la penicilina y producir un pigmento amarillo-verdoso brillante, sino la *Pseudomonas aeruginosa*?

En su vida nosocomial, que ella no buscara, nuestra heroína ha desarrollado resistencia antibiótica en forma, para nosotros, amenazante, ya sea mediante mutaciones al azar, o adquiriéndola de otras especies a través de plasmidios, partículas genéticas muy movedizas y penetrantes, o merced a sus bombas de expulsión.

Estas bombas, que expulsan al citoplasma sustancias tóxicas, con toda seguridad no nacieron, como creen los vanidosos médicos, como respuesta al ataque con antibióticos: ellas son “ancestrales”, palabra hoy de moda, es decir, vienen de millones de años atrás y han permitido a la especie sobrevivir en ambientes tóxicos. Lo importante -lo verdaderamente maravilloso- es que seres unicelulares puedan tener elementos tan sofisticados (Figura 2).

Ancladas a la membrana citoplasmática, la bomba misma está formada por dos moléculas proteicas proyectadas hacia el espacio periplásmico y conectada con las porinas, proteína horadadas que sirven de tubos de escape. ¿No es asombroso? Bombas más simples se encuentran también en *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Lactobacillus lactis*, al menos las más estudiadas, pero nuestra heroína, más precavida, tiene tres sistemas de bombas, denominados Mex-A, Mex-B, que no significa “made in Mexico”, y OprM, que nada tiene que ver con la opresión^{8,9}.

Para hacerla todavía más peligrosa, esta dama oportunista tiene una gran aceptación para los integrones, largas

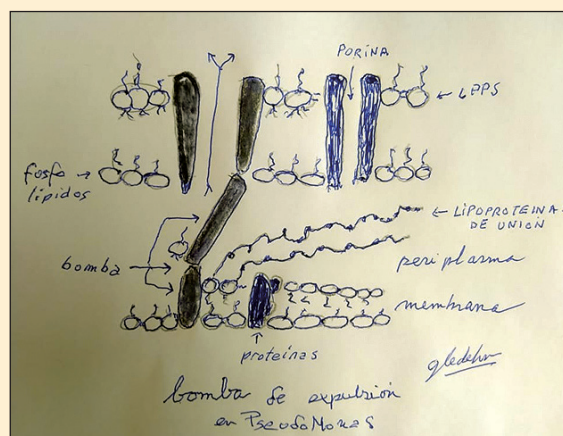


Figura 2. Bomba de expulsión. De los apuntes tomados por un alumno.

salchichas de genes de resistencia a distintos antibióticos, unidos en cadenas, que van pasando entre especies de bacilos Gram negativos. Los integrones fueron descritos en 1989 por Stoke y Hall¹⁰ y se definen como elementos genéticos potencialmente móviles, que integran genes y *cassettes* de resistencia, no sólo presentes en cepas nosocomiales: son de origen ancestral (como las bombas), ¡anteriores a los antibióticos!... ¿Probando qué? Que la *Pseudomonas* nos esperaba desde hace muchísimo tiempo: estaba preparada.

La estructura básica de un integrón y de la adquisición de *cassettes* genéticos de resistencia consta de: *intI1*: gen que codifica la integrasa clase 1; *attI*: sitio de recombinación del integrón en el cual los *cassettes* son integrados; PI: promotor que transcribe la integrasa; PC: promotor que dirige la transcripción de los *cassettes* integrados, y *attC*: sitio de recombinación del *cassette* genético...*Voilà!*

Hagamos una pausa para reponernos

Todo esto es asombroso, es una compleja máquina formada por una sola célula, que actúa en un equipo reunido a través de una llamada y establecido como un campamento en su elaborado *biofilm*. Una larga evolución de millones de años llevó a esta maravilla, pero... ¿por qué no creció, se hizo pluricelular y echó dientes? Quizás porque, de alguna inconcebible manera, comprendió que la ventaja estaba en su simplicidad, que la hacía invisible a los ojos de los predadores.

El siglo XXI nos muestra una bacteria formidablemente adaptada como patógena oportunista. Gracias a un esfuerzo conjunto de la *Cystic Fibrosis Foundation*, el *University of Washington Genome Center* y la *Pathogenesis Corporation*, en el año 2000 se ha identificado su completo genoma, utilizando una cepa aislada de otitis llamada PAO 1¹¹, información que está disponible para todo el mundo en internet, pues como bacteria moderna tiene su página web...¹². Su cromosoma único es circular, con 6.264.403 pares de bases, el más grande de los bacterianos “secuenciado” hasta entonces. Su entero genoma ya se conoce: un platillo circular o, más bien, un increíble anillo de 6.264.203 pares de bases, que se distribuyen de esta manera:

El 54,2% de éstos tiene función conocida: del resto, casi la mitad, nada sabemos, constituyendo una terrible probabilidad de miles de posibles adaptaciones contra nuestros ataques terapéuticos.

El 32% es no homologable con nada: otro misterio.

Hay 8,4% de genes reguladores (una verdadera Contraloría).

150 para bombas de flujo, reflejando la importancia de este sistema defensivo.

>30 para el pili tipo IV de movilización auxiliar.

Y 4 sistemas completos de quimiotaxis. *And so on...*

Este genoma es gigante, uno de los bacterianos más grandes, con distintos nichos; sus genes de virulencia están dispersos; se recombina consigo misma; no hay clones geográficos, no hay deriva... ¡Oh, Darwin!: está igual en millones de años. ¡Qué diría Carle Gessard!

La pregunta de los mil millones

¿Y entonces? ¿azar o intencionalidad? ¿Hay una inteligencia bacteriana? ¿Hay una finalidad en la creación? En el año 1966 los franceses Jacques Monod, Francois Jacob y André Lwoff ganaron merecidamente el Premio Nobel por el sistema operón de la lactosa, toda una maquinaria de *Escherichia coli*, tras lo cual el primero de ellos cobró gran notoriedad y se entregó a la filosofía, seguramente tan maravillado como nosotros de las capacidades de la minúscula célula bacteriana, publicando un *Essai sur la philosophie naturelle de la biologie moderne* (Figura 3).

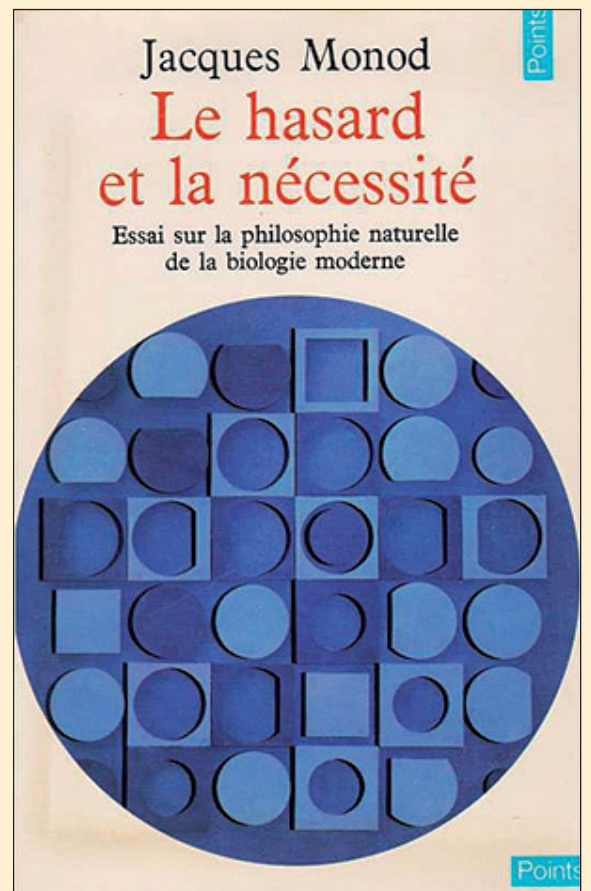


Figura 3. Jacques Monod se trompe beaucoup.

Partiendo de la frase de Demócrito “*Todo lo que existe en el Universo es fruto del azar y de la necesidad*”, concluyó que “*la vida se generó una sola vez y era altamente improbable: no podría repetirse*”, generando variadas -y- airadas réplicas de todos los creyentes del mundo. Hablando de las maravillas que aquí expongo sobre las regulaciones en el crecimiento y desarrollo microbiano, en que participan proteínas reguladoras, integradoras e inhibidoras a la vez, que llamaba “alostéricas”, parecía no asombrarse, aun reconociendo que “*se está muy lejos aun de haber analizado en su integridad el sistema que gobierna el metabolismo, el crecimiento y la división de las células más simples que se conocen: las bacterias*”¹³.

Porque, ¡vamos, hombre!... ¿sólo azar o necesidad? Monod se contradice, porque ¿la necesidad selecciona una mutación? ¿Quién anticipa el futuro? A los bacteriólogos, que en general se tragan todo, les parece lógico y natural que las bacterias tengan bombas de expulsión, se reproduzcan cada 15 minutos y formen colonias.

Modestamente, nosotros discrepamos con Monod y con los bacteriólogos que no se asombran y creemos que hay en la naturaleza un designio, una inteligencia, capaz de elaborar tales bombas dentro de una simplísima célula, diseñar un *biofilm* que es una ciudad microscópica y emplear una molécula de boro para crear un lenguaje universal.

Por favor, un minuto todavía

¿Qué pasó con Pericles y los peloponesos? En términos bacterianos, las veinticuatro horas griegas se cumplirían justo en el momento de esta conferencia, en tanto que la guerra la ganaron las bacterias, enviando sobre ambos bandos una misteriosa epidemia que los aniquiló por parejo. Moraleja final: las bacterias siempre vencerán y nos sobrevivirán como especie.

A guisa de explicación

Cuando el año de mi jubilación, el Profesor Antonio Banfi, Jefe del Servicio de Pediatría del Hospital Luis Calvo Mackenna me concedió el honor de dictar la Conferencia Profesor Aníbal Ariztía 2006, decidí atenerme al espíritu con que fuera creada: que un profesor de larga trayectoria expusiera, en una clase magistral, un tema estudiado y desarrollado durante su existencia, como lo hicieron los profesores José Zacarías con su línea de investigación en hepatitis A y Manuel Aspíllaga, con las posibilidades futuras de la genética. Con el tiempo este espíritu se fue extraviando y los expositores se limitaron a hacer emotivos recuerdos de los comienzos de su especialidad y de los personajes que intervinieron en su

evolución, con variadas anécdotas y borrosas fotografías, dictando conferencias muy aplaudidas, pero hartamente deficientes. Evitando esos errores, eludí la historia de nuestra Unidad de Infecciosos y elegí los bacilos Gram-negativos no fermentadores, en cuyo diagnóstico de laboratorio fui, modestamente, pionero en Chile, tomando como ejemplo *Pseudomonas aeruginosa*.

No quise desarrollar una completa historia de esta bacteria, que puede encontrarse en otra parte¹⁴; la tesis de mi conferencia era que las bacterias, mucho más antiguas que el hombre, viven con absoluta independencia de él, al cual sobrevivirán, pues su secreto está en su simplicidad; y que en esta configuración singular hay un designio o intencionalidad, como lo demuestra el comportamiento “inteligente” de estos seres mínimos, que tiende hacia un misterioso fin.

Desde que di esta conferencia han pasado diecisiete años y sin duda mucho se ha avanzado en la investigación microbiológica, dejando obsoletos algunos conceptos de entonces: espero que los lectores sabrán disculpar mi pereza al no haber hecho una puesta al día. En cuanto a Jacques Monod, su texto de “El azar y la necesidad”, escrito en 1970, también está muy atrasado, pues falleció seis años después de leucemia, sin tiempo para arrepentirse ni para rectificar o actualizar su tesis.

Referencias bibliográficas

- 1.- Rodríguez-Martínez M, Menéndez S, Moreno-Eiris E, Calonge A, et al. Estromatolitos: las rocas construidas por microorganismos. *Reduca (Geología). Serie Paleontología*. 2 (5): 1-25, 2010. ISSN: 1989-6557
- 2.- Van Dam J. Making the paper. *Nature*. Oct 12th 2006.
- 3.- Bossard E. Carle Gessard (1850-1925). *Presse Méd* 1962 (février); 10: 479-80.
- 4.- Jacob E B, Becker I, Shapira Y, Levine H. Bacterial linguistic communication and social intelligence. *Trends Microbiol* 2004; 12(8): 366-72.
- 5.- Chen X, Schauder S, Potier N, Van Dorsselaer A, Pelzer I, Bassler B L, et al. Structural identification of a bacterial quorum-sensing signal containing boron. *Nature* 2002; 415: 545-9.
- 6.- Tyndall J. *Les microbes*. Traduit de l'anglais par Louis Dollo, Ingénieur civil. Librairie F. Savy, Paris 1882; pp. 120-44.
- 7.- Jones H B, Dupre A. II. On a fluorescent substance, resembling quinine, in animals; and on the rate of passage of quinine into the vascular and non-vascular textures of the body. *Proc R Soc Lond* 1867; 15: 73-93.
- 8.- Livermore D M. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002; 34: 634-40.
- 9.- Poole K, Srikumar R, Paul C. Influence of mutations in mexR repressor gene on expression of the Mex A-Mex B-OprM multidrug efflux system of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol* 2000; 182: 1410-14.
- 10.- Stokes H W, Hall R M. A novel family of potentially mobile

- DNA elements encoding site-specific gene-integration functions: integrons. *Mol Microbiol* 1989; 3: 1669-83.
- 11.- Stover C K, Pham X Q, Erwin A L, Mizoguchi S D, Warrenner P, Hickey M J, et al. Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, an opportunistic pathogen. *Nature* 2000; 406: 959-64..
 - 12.- www.pseudomonas.com
 - 13.- Monod J. El azar y la necesidad. Ediciones Orbis S.A. Madrid 1985; pp. 70-83.
 - 14.- Ledermann W. *Pseudomonas aeruginosa*, una bella oportunista. En: Una historia personal de las bacterias. RIL Editores, Santiago de Chile 2007; pp. 333-44.