

ANTIBIÓTICOS, ALGO MÁS QUE ARMAS DEFENSIVAS Y DE ATAQUE
 ANTIBIOTICS, SOMETHING MORE THAN DEFENSIVE AND OFFENSIVE WEAPONS

por JUAN CARLOS CODINA ESCOBAR

COLABORADOR HONORARIO DEL DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA DE LA UMA. PROFESOR DE EESS EN EL IES
 SIERRA BERMEJA, AVENIDA RAMÓN Y CAJAL, 113. 29014-MÁLAGA.

jccodina@uma.es

Palabras clave: antibiótico, hormesis, biopelícula, fitness ecológico
Keywords: antibiotics, hormesis, biofilms, ecological fitness

Enviado: 29 de diciembre de 2016
 Aceptado: 21 de febrero de 2017

El descubrimiento de los antibióticos abrió una nueva era en la medicina al reducir las muertes por infecciones. Pero, además, los antibióticos actúan en el ambiente mejorando la eficacia biológica de la bacteria que los produce. Ejercen varios efectos a concentraciones por debajo de la inhibitoria, actuando en un proceso de hormesis, es decir, desencadenando distintas respuestas en función de la concentración. Estas respuestas incluyen la formación de biopelículas, la movilidad bacteriana y las funciones nutricionales. Estos nuevos descubrimientos deben cambiar la visión antropocéntrica que tenemos de los antibióticos.

The discovery of antibiotics opened a new era in therapeutics reducing the number of people dead by infections. But antibiotics play other roles in the environment that enable the bacteria that produce them to increase their ecological fitness. Antibiotics exert different effects at concentrations below the inhibitory level playing a role in the hormesis process, that is, the ability of metabolites to induce different responses depending on its concentration. These responses range from production of biofilms to bacterial motility or nutritional functions. So, our human point of view of antibiotics should change.

En el año 1928, en el hospital St. Mary de Londres, Alexander Fleming descubrió la producción de la penicilina por parte del hongo *Penicillium notatum* y su actividad antibacteriana. Este descubrimiento fue el punto de partida para la introducción en el medio clínico de los antibióticos que redujeron en gran medida el número de muertes causadas por infecciones. Howard W. Florey de la Universidad de Oxford, en colaboración con Ernst Chain, Norman G. Heatley y Edward P. Abraham, lograron con éxito que la penicilina pasase de ser una sustancia estudiada en el laboratorio a ser usada como tratamiento clínico en 1941. La producción de penicilina a gran escala se llevó a cabo en los Estados Unidos durante el período de la Segunda Guerra Mundial, por parte de científicos e ingenieros del *Northern Regional Research Laboratory* del Departamento de Agricultura de los EEUU, los laboratorios Abbot, los laboratorios Lederle, Merck & Co. Inc., Chas Pfizer & Co. Inc. y E.R. Squibs & Sons. Esto abrió la era de los antibióticos, reconocida como uno de los grandes avances en terapéutica.

otros microorganismos^[1]. Los ambientes representados por el suelo y los asociados a plantas, contienen numerosas bacterias que producen metabolitos específicos con actividades específicas o de amplio espectro frente a otros microorganismos con los que coexisten. Por ello, si los organismos productores de antibióticos pudiesen definirlos irían más allá de esta visión histórica de los mismos como componentes principales del armamento de la lucha microbiana en sus respectivos ecosistemas.

Existen muchos procesos modulados por antibióticos que pueden ser críticos para la bacterias productoras de los mismos, como puede ser el caso de la adquisición de sustratos o el inicio de cambios en el desarrollo que aseguren su supervivencia bajo condiciones de estrés. Los antibióticos existen mucho antes que la especie humana, habiéndose datado en el período cámbrico su primera producción; e incluso se ha propuesto que moléculas parecidas a los antibióticos jugaron un papel importante en los inicios de la evolución bioquímica, como efectores o catalizadores en una variedad de reacciones de condensación tales como la transcripción y la traducción^[2]. Así pues, y sobre la base del número limitado de ejemplos de la función ataque/defensa de los antibióticos, en los ambientes naturales, deberíamos coincidir con Monier^[3] en su afirmación de que nuestra visión antropogénica de los antibióticos en el ambiente clínico no debería ser extrapolable al ambiente nativo de los

Pero, ¿qué son y para qué sirven los antibióticos más allá del uso que hacemos de ellos desde el punto de vista humano? Los antibióticos engloban a un grupo químicamente heterogéneo de compuestos orgánicos de bajo peso molecular producidos por microorganismos, que tienen efectos deletéreos sobre el crecimiento o las actividades metabólicas de

microorganismos productores. El hallazgo de que los antibióticos ejercen efectos variados sobre los microorganismos a concentraciones por debajo del nivel inhibitorio hacen patente el papel de los mismos en el fenómeno de hormesis, es decir, la capacidad de metabolitos de inducir respuestas diferentes dependiendo de su concentración. Por consiguiente, no es de extrañar que se haya sugerido que los antibióticos llevan a cabo su función de una manera dependiente de su concentración, actuando como inhibidores a altas concentraciones y como mediadores en procesos de señalización intercelular a bajas concentraciones^[4].

Entre las funciones potenciales de los antibióticos en la naturaleza, la primera es la más obvia, como mecanismo de defensa y ataque. En su medio ambiente natural, los organismos productores de antibióticos, entre ellos las bacterias están expuestos a una amplia gama de agentes depredadores, entre ellos nemátodos y protozoos. Muchos géneros bacterianos que incluyen a *Bacillus*, *Pseudomonas* y *Streptomyces* producen una gran variedad de péptidos sintetizados por vía no ribosomal con efecto antibiótico. Entre ellos, los lipopéptidos producen disgregación de las membranas celulares con la consiguiente lisis de diferentes estructuras como las zoosporas de oomicetos o los trofozoítos de algunos flagelados. A veces, algunos lipopéptidos son empleados como señales de advertencia para determinados nemátodos bacteriófagos. Es el caso de la interacción entre la bacteria *Serratia marcescens* y el nematodo *Caenorhabditis elegans*. *Serratia* produce el lipopéptido serrawetina W2. Se ha comprobado en ensayos *in vitro* que *C. elegans* elude los céspedes de *Serratia* en medios de cultivo después de estar expuesto al lipopéptido durante un corto período de tiempo.

Una segunda función de los antibióticos bastante importante para las bacterias es la de actuar como señales químicas para la producción de biopelículas durante la fase de crecimiento estacionario, y la consiguiente adherencia a superficies. Las biopelículas permiten un intercambio más eficaz de nutrientes, oxígeno y moléculas señal, además de proteger a las bacterias productoras de la depredación por parte de protozoos. A lo que habría que añadir que representan un nicho importante en los mecanismos de transferencia genética horizontal. Como ejemplo, los β -lactámicos y los aminoglucósidos inducen la formación de biopelículas en *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli* a concentraciones subinhibitorias. En el caso de *Bacillus* y *Pseudomonas*, los lipopéptidos de función antibiótica juegan un papel importante en la adherencia a superficies y en la producción de biopelículas, aunque el resultado puede diferir en

función de las características fisicoquímicas del lipopéptido. Así, la surfactina activa una cascada de señalización que se inicia con la formación de poros, continúa con una pérdida de potasio, finalizando en una situación de estrés fisiológico y la producción de una matriz extracelular^[5].

La movilidad bacteriana, ya sea mediante *swimming*, *swarming* o *twitching*, es otra característica que puede verse afectada por los antibióticos. Así, lipopéptidos y ramnolípidos juegan un papel clave en la movilidad bacteriana, presumiblemente a través de su influencia en la viscosidad de las superficies colonizadas. Los lipopéptidos parecen estar implicados en la agregación en estructuras llamadas dendritas y en la coordinación de su movimiento en la zona frontal de *swarming*. Las típicas estructuras con forma de dedo observables en la movilidad tipo *swarming* están originadas por flujos líquidos, llamados flujos de Marangoni, que están inducidos por un gradiente de concentración de estos componentes antibióticos, que da como resultado un gradiente de tensión superficial. Las funciones de estos antibióticos con capacidad surfactante en el proceso de dispersión bacteriana en sus hábitats naturales está poco estudiado, aunque se ha postulado que en el caso de ambientes asociados a plantas, los antibióticos con capacidad surfactante actúan como agentes humectantes de las cutículas hidrófobas de las hojas, lo que facilitaría no sólo la movilidad, sino también la solubilización y difusión de sustancias necesarias para el crecimiento^[6].

Finalmente, los antibióticos desempeñan funciones nutricionales. De hecho, se trata de metabolitos secundarios producidos en situaciones en las que hay altos niveles de carbono frente a bajos de nitrógeno, utilizados como reserva de energía. Se ha comprobado que bacterias aisladas de suelo, diferentes desde el punto de vista filogenético, son capaces de subsistir empleando antibióticos como única fuente de carbono. Las ventajas selectivas y el fitness ecológico que se derivan del empleo de antibióticos como fuente de carbono para su crecimiento no están claras. Puede que la producción de antibióticos en la rizosfera incremente de forma indirecta el estatus nutricional de los organismos productores. También puede ser que modulen las características nutricionales de los suelos que habitan, incrementando la disponibilidad de sales minerales o alterando el flujo de nitrógeno en la interfase suelo-raíz de las plantas. Es el caso de *Pseudomonas chlororaphis* PCL1391, que produce fenazina-1-carboximida y que muestra capacidad de disolver mediante reacciones redox óxidos de hierro y manganeso, en contraposición a un mutante de la misma cepa deficiente en la producción

de este antibiótico. Lo cual sugiere que los antibióticos con actividad redox pueden afectar al acceso de las bacterias al hierro y que la movilización de este nutriente puede suponer una ventaja ecológica para la célula productora^[7]. También puede ser que la producción de antibióticos incremente la disponibilidad de carbono en la rizosfera, como es el caso del aumento de la disponibilidad de aminoácidos en la misma, que podrían promover el crecimiento del organismo productor así como del resto de organismos asociados en este microhábitat.

Como siempre nuestra visión se queda muchas veces reducida a lo que nos interesa desde el punto de vista humano y no prestamos atención a lo demás. Es el caso de los antibióticos, a los que siempre hemos considerado, y seguimos haciendo, como armas defensivas y de ataque en nuestra lucha contra las infecciones bacterianas. Pero, aunque es una de sus funciones para los organismos que los producen, no es la única ni la más importante. Por ello, quizás no estaría de más que el ser humano, en su faceta

investigadora fuera más empático. Se pusiera en el lugar del otro y pensase más como el objeto de su estudio que como humano.

Referencias

- ¹Thomashow LS y otros. Antibiotic production by soil and rhizosphere microbes in situ. In *Manual of Environmental Microbiology*, ed. CJ Hurst, GR Knudsen, MJ McInerney, LD Stetzenbach, MV Walter, pp. 493–99. Washington, DC: ASM Press. 1997.
- ²Davies J. What are antibiotics? Archaic functions for modern activities. *Mol. Microbiol.* 4:1227–32. 1990.
- ³Monier JM y otros. Metagenomic exploration of antibiotic resistance in soil. *Curr. Opin. Microbiol.* 14:229–35. 2011.
- ⁴Allen HK y otros. Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nat. Rev. Microbiol.* 8:251–59. 2010.
- ⁵Lopez D y otros. Structurally diverse natural products that cause potassium leakage trigger multicellularity in *Bacillus subtilis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106:280–85. 2009.
- ⁶Lindow SE, Brandl MT. Microbiology of the phyllosphere. *Appl. Environ. Microbiol.* 69:1875–83. 2003.
- ⁷Hernandez ME y otros. Phenazines and other redox-active antibiotics promote microbial mineral reduction. *Appl. Environ. Microbiol.* 70:921–28. 2004.