

Introducción

Cuando escuchamos la palabra *Pseudomonas*, no se puede evitar pensar en el microorganismo peligroso *P. aeruginosa*, una bacteria patógena y oportunista que representa una gran problemática debido a su alta resistencia a los antibióticos (Pelegrin *et al.*, 2021).

Esto no quiere decir que todas las especies del género *Pseudomonas* sean igualmente peligrosas. *P. reptilivora* es una bacteria descubierta en 1939 por Mary Caldwell y Dwight Ryerson, a la que clasificaron como Gram negativa, es patógena para reptiles y altamente patógena para conejos (*Oryctolagus cuniculus*) y otros mamíferos pequeños como las cobayas (*Cavia porcellus*) pero inofensiva para el humano. *P. reptilivora* mide de 1.5 a 2 micras de diámetro, es capaz de producir pigmentos fluorescentes si se le inocula en medios que contienen infusión de carne, únicamente fermenta glucosa, no fermenta arabinosa, xilosa, lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa, rafinosa y no produce ácidos orgánicos de fuentes como el manitol, dulcitol, inositol y salicina (Yegin *et al.*, 2020; Caldwell y Ryerson, 1940).

P. reptilivora se rige bajo la ruta metabólica de Entner-Doudoroff al igual que las demás especies de *Pseudomonas* (Hirose *et al.*, 2019; Chavarria *et al.*, 2013), y en comparación con otras bacterias Gram negativas como *Escherichia coli* o *Shigella sonnei* regidas por la ruta Embden-Meyerhoff, puede trabajar en condiciones sorprendentemente extremas, ya sea en altas concentraciones de glucosa o metales pesados como el Cd^{+2} , Fe^{+2} , Cu^{+2} , Hg^{+2} , Cr^{+2} o $\text{As}^{\pm 3}$ (Constantino-Herrera *et al.*, 2018) que facilitan la producción de biomoléculas con carácter bactericida y fungicida.

Nuestro grupo de trabajo ha encontrado que *P. reptilivora* puede crecer y producir pigmentos en medios suplementados con Cu^{+2} en ausencia de fuentes de carbono en forma de carbohidratos, únicamente enriquecidos con diversas fuentes de nitrógeno y carbono en forma de hidróxido de amonio y múltiples aminoácidos como asparagina o metionina (comunicación personal, Ruiz-Hernández). El presente

Pseudomonas reptilivora: un potencial revolucionario para la generación de antibióticos

Itan Homero Ruiz-Hernández¹, Luis Alberto Madrigal-Perez²,
Juan Carlos González-Hernández¹

¹Tecnológico Nacional de México / Instituto Tecnológico de Morelia. Michoacán. México.

²Tecnológico Nacional de México / Instituto Tecnológico Superior de Ciudad Hidalgo. Michoacán. México.
Contacto: juan.gh@morelia.tecnm.mx

Resumen. La producción de antibióticos por parte de las bacterias del género *Pseudomonas* es un tema novedoso, la mayoría son producidos por *Pseudomonas aeruginosa* (Clase II de bioseguridad), esto dificulta su uso industrial y en el laboratorio debido a la alta probabilidad de oportunismo. Por otra parte, *Pseudomonas reptilivora* (Clase I) es una bacteria que ha sido parcialmente estudiada para la generación de antibióticos que contienen átomos de cobre y de hierro dentro de la molécula biológicamente activa generada, posee una habilidad única para asimilar altas concentraciones de metales pesados o de compuestos altamente tóxicos para el ser humano, los cuales puede utilizar en la síntesis de nuevos antibióticos. Estos nuevos antibióticos podrían ayudar a contrarrestar a las bacterias altamente patógenas y mortales.

Palabras clave: *Pseudomonas aeruginosa*, metales pesados, resistencia bacteriana.

artículo tiene como objetivo dar a conocer el potencial de *P. reptilivora* en el área biotecnológica para la generación de nuevos antibióticos y alertar sobre el peligro inminente que representa la resistencia bacteriana en el mundo.

Problemáticas actuales y futuros de la resistencia a los antibióticos

La resistencia bacteriana es un fenómeno que amenaza la salud pública y el desarrollo humano en todo el mundo.

Se produce cuando las bacterias se vuelven resistentes a los efectos de los antibióticos, lo que dificulta el tratamiento de las infecciones. La resistencia bacteriana afecta a todos los sectores de la sociedad, sin importar el género, la etnia, la edad o el nivel socioeconómico. Es un problema que requiere una acción coordinada y multisectorial para prevenirlo y controlarlo (FAO/OMS, 2021). *Klebsiella pneumoniae*, *S. sonnei*, *E. coli* O:157:H7 o

K7, *P. aeruginosa*, *Salmonella* spp. y *Staphylococcus aureus*, son las 5 bacterias con mayor resistencia a diversos antibióticos como las cefalosporinas, penicilinas, carbapenémicos y tetraciclinas. Según datos de la OMS y de la revisión sobre la resistencia a los antibióticos (AMR por sus siglas en inglés) a cargo del gobierno del Reino Unido, aproximadamente 10 millones de personas morirán cada año a partir del 2050 derivado de la extrema resistencia a los antibióticos producidos por *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus agalactiae*, *S. typhi* y *Enterococcus faecalis*.

Tan solo en 2019 las enfermedades bacterianas ocasionaron la muerte de 4.95 millones de personas (Murray, 2022). Así mismo, la pandemia ocasionada por el COVID-19 agravó aún más esta problemática debido a la excesiva y mala administración de antibióticos. Durante la pandemia, el 75% de los adultos recibieron tratamiento con antibióticos sin un cultivo previo confirmatorio (López-Jácome *et al.*, 2022). Por lo anterior la OMS y diversos grupos de investigación urgen a todos los países a desarrollar nuevos antibióticos que puedan frenar la propagación de la resistencia bacteriana. Por lo que resulta interesante conocer la posibilidad de crear nuevas moléculas con capacidad bactericida utilizando *P. reptilivora*.

Pigmentos fluorescentes y antibióticos

Las especies de *Pseudomonas* pueden producir distintos compuestos

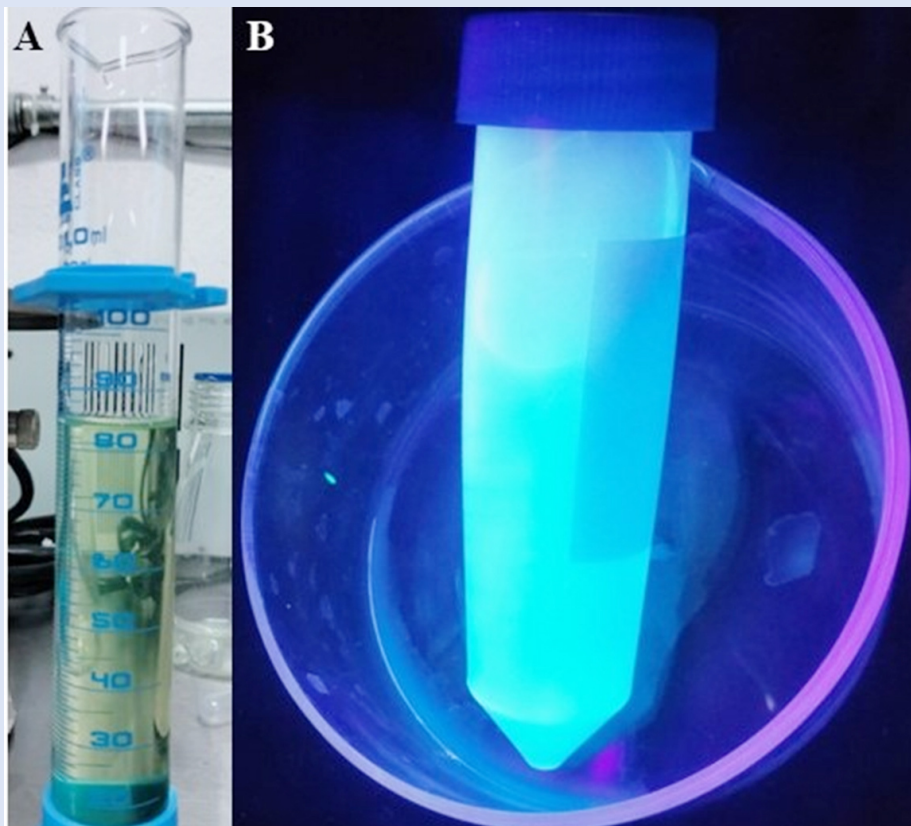


Figura 1. Extracción de pigmento verdoso (A) y con actividad fluorescente (B)
(comunicación personal Ruiz-Hernández)

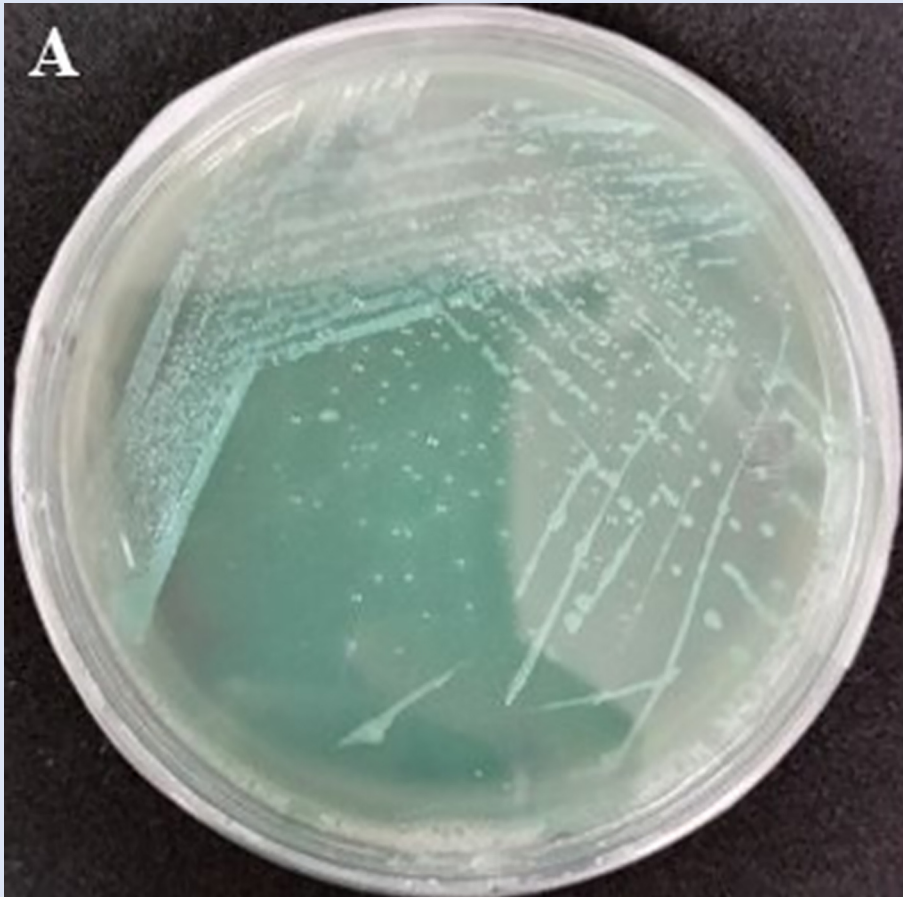


Figura 2. Placa Petri donde se muestra el crecimiento de *P. reptilivora* en un medio enriquecido con cobre (comunicación personal Ruiz-Hernández).

fluorescentes como la piocianina o la fluoresceína, aunque también sin ser nocromógenos (es decir, sin la capacidad de producir estos compuestos), algunas de ellas son: *P. fluorescens*, *P. aeruginosa*, *P. putida* y por supuesto *P. reptilivora*. Caldwell y Ryerson (1940) observaron que *P. reptilivora* puede producir fluoresceína, por otra parte, Afonso y colaboradores (2022) encontraron una relación entre el contenido de hierro y la producción de fluoresceína.

Estos compuestos pueden utilizarse en la producción de pigmentos fluorescentes con carácter bactericida. Comercialmente existen dos medios de cultivo para la producción de pigmentos, el medio King A que da una coloración azul (piocianina) y King B (fluoresceína o pioverdina) que da una coloración verdosa (Afonso et al., 2022; Jablonska et al., 2022; Gonçalves y Vasconcelos, 2021).

La producción de compuestos fluorescentes (metabolitos secundarios) está relacionada con la producción de antibióticos, como una medida de respuesta ante una bacteria u hongo que

pueda amenazar a las bacterias del género *Pseudomonas* (Gonçalves y Vasconcelos, 2021).

Nuestro grupo de trabajo ha observado experimentalmente que *P. reptilivora* puede producir un pigmento color verdoso similar a la pioverdina que presenta fluorescencia en el rango UV (Figura 1).

También se encontró que *P. reptilivora* puede crecer en medios de cultivo formulados con altas concentraciones de Cu^{+2} (Figura 2).

Se ha reportado que *P. reptilivora* puede producir tres antibióticos, que tienen en su molécula átomos de cobre y azufre (Patteson et al., 2021; Martínez-Molina et al., 1979), denominados A, B₁ y B₂. El antibiótico B₁ es muy similar a la Fluopsina C que produce *P. aeruginosa* (Afonso et al., 2022). Navarro et al. (2019), encontraron que la fluopsina C tenía un efecto distinto dependiendo de la bacteria analizada. Por un lado, era capaz de inhibir el crecimiento de *S. aureus* MRSA N315 y MRSA BEC9393 en

24 h con una concentración mínima inhibitoria (CMI) de 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y, por otro lado, inhibía el crecimiento de *Klebsiella pneumoniae* kpn19 hasta después de 48 días con una CMI de 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Conclusiones

P. reptilivora es una bacteria interesante para el desarrollo y generación de nuevas moléculas de carácter bactericida empleando diversas fuentes de metales pesados. Estos compuestos pueden tener grandes aplicaciones en microbiología y medicina. Además, debemos reconocer el peligro que representa la resistencia bacteriana a los antibióticos modernos e implementar estrategias en México que permitan disminuir la resistencia a los nuevos fármacos desarrollados, por ejemplo, solicitando estudios clínicos que avalen la infección presente. En el mismo sentido, nuestro grupo de trabajo está estudiando la producción de diversos antibióticos por *P. reptilivora*, los cuales pueden ser buenos candidatos para tratar infecciones provocadas por bacterias resistentes a los antibióticos comúnmente utilizados.

Referencias

- Afonso, L., Andreato, M. F. d. L., Chryssafidis, A. L., Alarcón, S. F., das Neves, A. P., da Silva, J. V. F. R., Gonçalves, G. d. S., Abussafi, L. D. d. S., Simionato, A. S., Cely, M. V. T., & Andrade, G. (2022). Fluopsin C: A Review of the Antimicrobial Activity against Phytopathogens. *Agronomy*, 12(12): pp. 2997. doi:<https://doi.org/10.3390/agronomy12122997>.
- Caldwell, M. E., & Ryerson, D. L. (1939). A New Species of the Genus *Pseudomonas*. *Journal of Bacteriology*, 39(3): pp. 323–336. doi:<https://doi.org/10.1128/jb.39.3.323-336.1940>.
- Chavarría, M., Nikel, P. I., Pérez-Pantoja, D., & De Lorenzo, V. (2013). The Entner-Doudoroff pathway empowers *Pseudomonas putida* KT2440 with a high tolerance to oxidative stress. *Environmental Microbiology*, 15(6): pp. 1772–1785. doi:<https://doi.org/10.1111/1462-2920.12069>.
- Constantino, Herrera, Y. A., Soto, Reyes, L. J., & Vega, García, F. (2018). Biorremediación de disolución con permanganato de potasio para generar birnesita. *Tendencias en Docencia e Investigación en Química*, UAM-Azcapotzalco. México.
- Gonçalves, T., & Vasconcelos, U. (2021). Colour me blue: The history and the biotechnological potential of pyocyanin. *Molecules*, 26(4): pp. 927. doi:<https://doi.org/10.3390/molecules26040927>.
- Hirose, A., Kouzuma, A., & Watanabe, K. (2019). Towards development of electrogenetics using electrochemically active bacteria. *Biotechnology in*

Advances, 37(6): pp. 107351.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.02.007>

Jabłońska, J., Dubrowska, K., Augustyniak, A., Kordas, M., & Rakoczy, R. (2022). Application of Magnetically Assisted Reactors for Modulation of Growth and Pyocyanin Production by *Pseudomonas aeruginosa*. *Frontier in Bioengineering and Biotechnology*, 10:795871. doi: 10.3389/fbioe.2022.795871.

López-Jácome, L. E., Fernández-Rodríguez, D., Franco-Cendejas, R., Camacho-Ortiz, A., Morfin-Otero, M. R., Rodríguez-Noriega, E., Ponce-de-León, A., Ortiz-Brizuela, E., Rojas-Larios, F., Velázquez-Acosta, M. C., Mena-Ramírez, J. P., Rodríguez-Zulueta, P., Bolado-Martínez, E., Quintanilla-Cazares, L. J., Avilés-Benítez, L. K., Consuelo-Munoz, S., Choy-Chang, E. V., Feliciano-Guzmán, J. M., Couoh-May, C.A., López-Gutiérrez, E., Molina-Jaimes, A., Rincón-Zuno, J., Gil-Veloz, M., Alcaraz-Espejel, M., Corte-Rojas, R. E., Gómez-Espinosa, J., Monroy-Colin, V.A., Morales-de-la-Peña, C. T., Aguirre-Burciaga, E., López-Moreno, L. I., Martínez-Villarreal, R. T., Cetina-Umaña, C. M., Galindo-Méndez, M., Soto-Nieto, G. I., Cobos-Canul, D. I., Moreno-Méndez, M. I., Tello-Gómez, E., Romero-Romero, D., Quintana-Ponce, S., Peralta-Catalán, R., Valadez-Quiroz, A., Molina-Chavarría, A., Padilla-Ibarra, C., Barroso-Herrera-y-Cairo, I.E., Duarte-Miranda, L. S., López-López, D.M., Escalante-Armenta, S.P., Osorio-Guzmán, M. J., López-García, M., Garza-Ramos, U., Delgado-Enciso, I., & Garza-González E. (2022). Increment Antimicrobial Resistance During COVID-19 Pandemic: Results from the invifar network. *Microbial Drug Resistance*, 28(3): pp. 338-345. doi:<http://doi.org/10.1089/mdr.2021.0231>.

Martínez-Molina, E., & Olivares, J. (1979). Antibiotic production by *Pseudomonas reptilivora* as a phage conversion. *Canadian Journal of Microbiology*, 25(9): pp. 1108–1110. doi: <https://doi.org/10.1139/m79-170>.

Murray, C. J., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Robles Aguilar, G., Gray, A., Han, C., Bisignano, C., Rao, P., Wool, E., Johnson, S. C., Browne, A. J., Chipeta, M. G., Fell, F., Hackett, S., Haines-Woodhouse, G., Kashef Hamadani, B. H., Kumaran, E. A. P., McManigal, B., & Ghavi, M. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325): pp. 629–655. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).

Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación/Organización Mundial de la Salud. (2021). Bacterias y súper bacterias ponen en riesgo la salud humana. Recuperado de: <https://www.paho.org/es/noticias/4-3-2021-bacterias-super-bacterias-ponen-riesgo-salud-humana>.

Patteson, J. B., Putz, A. T., Tao, L., Simke, W. C., Bryant, L. H., Britt, R. D., & Li, B. (2021). Biosynthesis of fluoposin C, a copper-containing antibiotic from *Pseudomonas aeruginosa*. *Science*, 374(6570): pp. 1005–1009. doi:<https://doi.org/10.1126/science.abj6749>.

Pelegrin, A. C., Palmieri, M., Mirande, C., Oliver, A., Moons, P., Goossens, H., & Belkum, A. v. (2021). *Pseudomonas aeruginosa*: a clinical and genomics update. *FEMS Microbiology Reviews*, 45(6): pp. 1-20. doi: <https://doi.org/10.1093/femsre/fuab026>.