Las guerras bacterianas

Beatriz S. Méndez

Departamento de Química Biológica. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina

Contacto: Beatriz S. Méndez - bea@qb.fcen.uba.ar

A no confundirlas con las del Peloponeso ni con las más recientes del siglo XX, para dar solo dos ejemplos

Las bacterias viven en entornos populosos que carecen de suficientes nutrientes para satisfacer sus necesidades, dado lo cual a lo largo de la evolución han desarrollado múltiples estrategias para asegurar su subsistencia. En ese contexto es de sumo interés conocer la variedad de armas que han producido ya que arroja luz sobre las investigaciones que abarcan el microbioma humano y otros en los cuales su actividad es de importancia.

Las formas en que atacan a sus víctimas y contrincantes son numerosas y muy variadas. Por ejemplo algunas se presentan ante determinadas situaciones con los conocidos sistemas de secreción tipo IV;VI y VII (type IV,VI and VII secretion systems) llamados también T4SS, T5SS y T6SS,que son complejos de proteínas que se introducen en otros microorganismos , digamos competidores, ya sea para atacar o defenderse.

El objetivo principal de los ataques para lograr eliminar a competidores es impedir su crecimiento. Para ello es esencial disponer de sustancias que no sean auto tóxicas. Esto se puede lograr por una inmunidad natural o por la síntesis de un precursor inactivo, entre otras estrategias. El ataque se centra generalmente en el DNA y en la pared celular del sujeto a ser eliminado y los métodos para alcanzar dichos blancos consisten en diferentes estrategias. Una especialmente generosa consigo mismo, que se detecta en bacterias como *Escherichia coli*, es la lisis parcial de la comunidad, de manera que las sobrevivientes pueden perdurar en el ambiente después que el competidor queda prácticamente eliminado [1].

Otro ejemplo es de la muy estudiada *Pseudomonas aeruginosa* causante de numerosas infecciones. Para su defensa sintetiza toxinas vehiculizadas mediante diversos mecanismos, T6SS entre otros, que en algunos casos son mecanismos de defensa y en otros directamente eliminan a los atacantes ya sean bacterias o eucariotas [2]. Este tipo, digamos de armamentos, también se encuentra en otras bacterias como por ejemplo *Agrobacterium tumefaciens*, *Bacillus subtilis* y *Lactobacillus. plantarum* [3,4;5]

Las toxinas por supuesto tienen que penetrar en las células que atacan y el sistema de secreción de Tipo IV (T6SS) que predomina en las bacterias Gram- es el más efectivo [6]. Está presente en más de 80 genomas de Proteobacterias. Presenta 13 genes, altamente conservados y específicos de T6SS y a la vez han desarrollado diferentes mecanismos regulatorios necesarios para la adaptación a distintas bacterias y ambientes. Recientemente se ha detectado su importancia en lo que concierne a la competencia con otras

bacterias especialmente en la microbiota intestinal humana [6,7,8,9].

¿Y con respecto a nosotros los humanos que convivimos con ellas en cada cm de nuestro cuerpo?

En el intestino humano se identificaron muchas armas bacterianas y a algunas bacterias patógenas que las usan para establecerse. Sin embargo no perduran ya que otras usan esas mismas armas para eliminarlas [10].

Además de las toxinas otra arma eficiente son los fagos integrados en los genomas bacterianos, conocidos como profagos, que tienen la ventaja de eliminar a competidores mientras perduren como portadoras. A estas bacterias se las denomina lisógenas y una de sus ventajas es que si el fago se libera se multiplicará y destruirá otras bacterias que carezcan del mismo asegurando su propagación. También puede suceder que se integre a otras bacterias de la misma o diferente especie y las inmunice ante otros ataques. Tenemos entonces que los profagos son un arma biológica tan importante como las toxinas. La pérdida de un número limitado de células cuando el profago se escinde representa un costo para una bacteria lisógena pero las células que sobreviven han visto disminuir una porción significativa de sus competidoras. Ahora esos beneficios no son duraderos si los fagos se integran en los genomas de las bacterias competidoras [11]. En el caso de la presencia de múltiples profagos en las células se las hace más competitivas y además disminuye la posibilidad de que las bacterias atacadas se vuelvan inmunes [12]

Ir a la guerra no siempre es una buena táctica. Se puede perder, más aún, si ese no es el caso, ¿cuál es el costo de ganar? Esto es lo que se preguntaron González *et al.* [13] que mediante modelado y experimentos estudiaron a cepas de *E. coli* productoras de toxinas para determinar los costos y beneficios de una guerra bacteriana. La conclusión a la cual llegaron fue que en encuentros de dos, digamos contrincantes, la provocación resultó un acto fallido ya que dio lugar a una fuerte reacción. Sin embargo, ante más de un enemigo, "divide y vencerás" fue la estrategia que le dio la victoria al atacante. Dichos resultados conducen a estrategias para eliminar bacterias por ejemplo en infecciones crónicas o en biofilms que se encuentran en distintas actividades industriales.

Por último todos los mecanismos antibacterianos podrían ser adaptados como alternativa o complemento al uso de antibióticos. Recientemente algunas bacteriocinas, entre ellas nisinas, han sido aceptadas en Estados Unidos por la Food and Drug Administration (FDA) para ser utilizadas como conservantes de alimentos [14]

Las bacterias se involucran en muchas actividades, que realizamos nosotros, los humanos, como la agricultura, la medicina, o la industria, por ello las guerras bacterianas que darán lugar a múltiples predominios deben interesarnos. Veamos un ejemplo *Salmonella entérica* serovar Thyphimurium puede invadir una subpoblación del epitelio del intestino humano y provocar entonces una fuerte respuesta inmune que elimina una muy alta proporción de las bacterias que lo habitan. Dada esta circunstancia las *S. thyphimurium* sobrevivientes usan un bioproducto de la respuesta inmune para respirar y proliferar en el campo de los vencidos [15,16]. ¡Buenas chicas!

Comprender cómo las bacterias ganan las batallas en que se involucran dará información sobre las sustancias y mecanismos que utilizan y obtener datos para el estudio del microbioma humano y de otros sistemas donde tengan importancia.

Referencias:

1. Cascales E et al (2007) Colicin biology. Microbiology and Molecular Biology Reviews 51:158-229

- 2. **Ghequire MGK**, **De Mot R** (2014) Ribosomally encoded antibacterial proteins and peptides from Pseudomonas. *FEMS Microbiological Reviews* 38: 523–568
- 3. **Xu J, Kim J, Koestler BJ, Choi JH, Waters CM, Fuqua C** (2013) Genetic analysis of Agrobacterium tumefaciens unipolar polysaccharide production reveals complex integrated control of the motile-tosessiles witch. *Molecular Microbiology* 89, 929–948.
- 4. **Zweers JC et al** (2008) Towards thedevelopment of Bacillus subtilis as a cell factory for membrane proteins and protein complexes *Microbial Cell Factories* 7: 10.
- 5. **Bron PA, Marco M, Hoffer SM, Van Mullekom E, de Vos WM, and Kleerebezem, M** (2004). Genetic characterization of the bile salt response in Lactobacillus plantarum and analysis of responsive promoters in vitro and in situ in the gastrointestinal tract. *Journal of Bacteriology* 186:7829–7835.
- 6. **Boyer F, Fichant G, Berthod J, Vandenbrouck Y, Attree I** (2009). Dissecting the bacterial type VI secretion system by a genomewide in silico analysis: what can be learned from available microbial genomic resources? *BMC Genomics* 10: 104.
- 7. **Sana TG et al** (2016). Salmonella Typhimurium utilizes a T6SS-mediated antibacterial weapon toestablish in the host gut. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 113: E5044–E5051.
- 8. **Zhao W, Caro F, Robins W, Mekalanos JJ** (2018). Antagonism toward the intestinal microbiota and its effect on Vibrio cholerae virulence. *Science* 359, 210–213.
- 9. **García-Bayona L, Comstock LE** (2018). Bacterial antagonism in host-associated microbial communities. *Science* 361, eaat2456.
- 10. **Chassaing B, Cascales E** (2018) Antibacterial Weapons: Targeted Destruction in the Microbiota. *Trends in Microbiology* 26 329-328
- 11. **Gama JA**, **Reis AM**, **Domingues I**, **Mendes-Soares H**, **Matos M** (2013)Temperate bacterial viruses as double-edgedswords in bacterial warfare. *PLoS One* 8, e59043
- 12. **Burns N, James CE, Harrison E** (2015). Polylysogeny magnifies competitiveness of a bacterial pathogen in vivo. *Evolutionary Applications* 8: 346–351.
- 13. **Gonzalez D, Sabnis A, Foster KR, Mavridou DAI** (2018). Costs and benefits of provocation in bacterial warfare. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 115, 7593–7598.
- 14. **Shin JM, Gwak JW,.Kamarajan P, Fenno JC, Rickard AH,. Kapila YL** (2016) Biomedical application of nisin. *Journal of Applied Microbiology* 120:1449-1862
- 15. **Rivera-Chavez F, Baumler, AJ** (2015). The pyromaniac inside you: Salmonella metabolism in the host gut. *Annual. Review of Microbiology* 69, 31–48.
- 16. **Coyte KZ, Schluter J. Foster KR** (2015). The ecology of the microbiome: networks, competition, and stability. *Science* 350, 663–666.



www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista QuímicaViva Volumen 20, Número 1, Abril de 2021 ID artículo:E0202

DOI: no disponible Versión online