

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

Solutos compatibles: Nuestros y sus protectores

Mamá: ¿por qué te untas crema en la cara todos los días?



Foto de Karolina Grabowska de Pexels

Foto de Shiny Diamond de Pexels

Hans-Jörg Kunte

Biologische Materialschädigung und
Referenzorganismen Bundesanstalt für
Materialforschung und -prüfung (BAM) Berlin,
Alemania

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

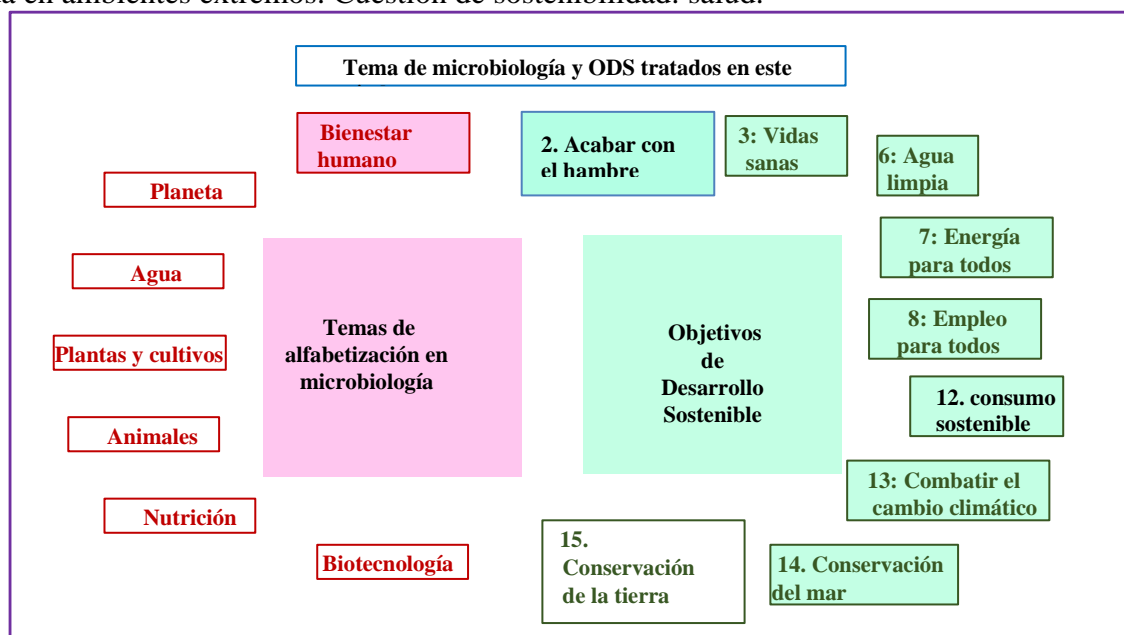
Solutos compatibles

Sinopsis

Los microorganismos pueden prosperar en entornos hostiles como los lagos salados y las salmueras. Estas aguas salinas se caracterizan por una baja disponibilidad de agua, por lo que, al igual que los desiertos, son lugares comparativamente secos. Para prevenir la pérdida de agua y evitar ser "encurtidos" por la sal, los microorganismos sintetizan y acumulan solutos compatibles en el interior de la célula. Los solutos compatibles son moléculas orgánicas hidrosolubles que retienen el agua en el interior de la célula. Además de su función como humectantes, los solutos compatibles son protectores frente a diversos factores de estrés. Los solutos compatibles protegen las proteínas, las membranas y las células enteras contra el estrés térmico y los daños causados por la sequedad, la congelación, la descongelación y la radiación. Las soluciones compatibles, y la ectoína en particular, han atraído la atención de la industria, que vio el potencial de nuevos productos para el cuidado de la salud con propiedades protectoras mejoradas. Hoy en día, los clientes encontrarán numerosos protectores solares y diferentes cosméticos, incluidos productos antienviejecimiento, basados en el soluto compatible ectoína. Además, la ectoína se ha convertido en un ingrediente activo de productos sanitarios con propiedades antiinflamatorias. La ectoína es especialmente buena para proteger el tejido cutáneo de la inflamación y muestra una eficacia similar a la de los antihistamínicos y los corticosteroides. Los solutos compatibles también pueden prevenir cierto tipo de mal plegamiento de las proteínas llamado amiloide, asociado a enfermedades como el Alzheimer y las relacionadas con los priones. Los solutos compatibles podrían ayudar a combatir estas enfermedades en el futuro. La capacidad de los solutos compatibles para estabilizar las proteínas también debería ayudar a que las vacunas se fabriquen con mayor eficacia y se almacenen y transporten durante más tiempo sin refrigeración.

La microbiología y el contexto social

La microbiología: Las bacterias como fuente de principios activos en productos sanitarios y cosméticos, vacunas más estables sin refrigeración, solutos compatibles a partir de bacterias como punto de partida para el desarrollo de nuevos fármacos contra enfermedades neurodegenerativas. Periféricamente, para completar el argumento: ósmosis-osmorregulación, vida en ambientes extremos. Cuestión de sostenibilidad: salud.



Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

Solutos compatibles: la microbiología

1. **Lagos de sal - Mucha agua, pero secos como una galleta.** La gente conoce la sal de mesa (cloruro sódico) desde hace miles de años como ingrediente vital de muchos de nuestros alimentos. Desde la antigüedad, la sal de mesa también se ha utilizado como conservante para evitar que la carne o el pescado se estropeen. Desde entonces, la sal de mesa se ha producido mediante la evaporación de agua de mar (3% (p/v) de NaCl) en salinas de agua de mar (salterns). Los salineros observaron que, a medida que aumentaba el contenido de sal en la salmuera, el agua se volvía rojiza. Hoy sabemos que los microorganismos son los causantes de la coloración del agua.



Salinas de la isla de Ré, Francia. Los microorganismos halófilos prosperan en agua saturada de sal (NaCl) y provocan la típica decoloración rojiza. La razón es el fenómeno de los pigmentos en las membranas de los microorganismos.

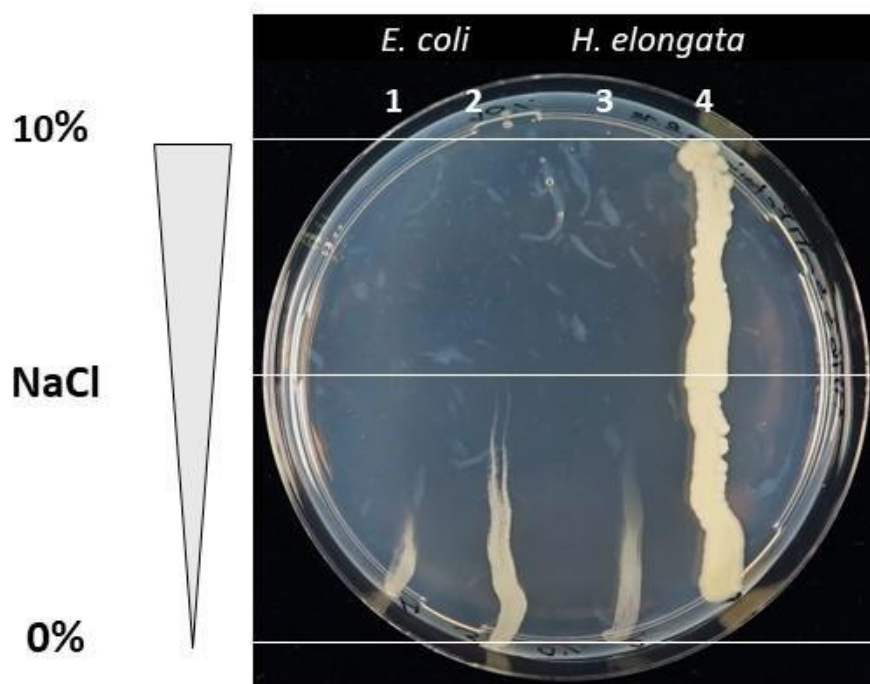
Estos microorganismos se popularizaron como temas de investigación con el inicio de la exploración espacial y la búsqueda de vida en otros planetas. Los científicos querían averiguar qué tipo de vida puede existir en condiciones extremadamente saladas, como las que se dan en numerosos lugares como el Gran Lago Salado o el Mar Muerto. Parece sorprendente, pero un lago salado, aunque está hecho de agua, es un lugar extremadamente seco y se parece más a un desierto. En efecto, un lago salado es seco como una galleta. Del mismo modo, los alimentos salados también están secos y esto nos indica cómo el NaCl actúa como conservante. El NaCl reduce el contenido de agua libremente disponible, necesaria para todos los organismos vivos, y los entornos con un alto contenido en sal son como desiertos hostiles a la vida.

2. **Cómo los microorganismos se mantienen húmedos en un desierto.** Sin embargo, la vida prospera en el agua salada, y a principios del siglo 20th se demostró por primera vez que la coloración roja del agua salada está causada por el florecimiento de microorganismos. Algunos de los microorganismos amantes de la sal (= halófilos) están especializados en el crecimiento a altas salinidades, desde el 15 % (p/v) de NaCl hasta las salmueras saturadas de sal (> 35 % (p/v)), mientras que otros pueden adaptarse a concentraciones fluctuantes de sal bajas y altas. Los distintos patrones de crecimiento se basan en las dos maneras diferentes que tienen los microorganismos de enfrentarse a la sal en su entorno. Es importante saber que el agua puede atravesar libremente la membrana de cualquier célula viva, pero la membrana mantiene los iones y las moléculas más grandes dentro de la célula (membrana semipermeable). El aumento de la concentración de sal fuera de la célula provoca ósmosis, lo que significa que

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

el agua de la célula fluirá hacia el exterior hasta que se alcance un equilibrio, es decir, la misma concentración dentro y fuera de la célula.

Los microorganismos halófilos extremos retienen el agua en el interior de la célula (citoplasma) aumentando la concentración de sal (KCl) en el interior de la célula hasta que se detiene la pérdida de agua. Este mecanismo de adaptación se denomina "sal en el citoplasma" y las células que emplean esta estrategia tienen que ajustar la química proteínica interior de la célula a la alta concentración de sal. En consecuencia, los microorganismos "salinos en el citoplasma" se encuentran restringidos a entornos de alta salinidad. En cambio, los microorganismos halófilos moderados son más flexibles y pueden adaptarse a niveles de salinidad fluctuantes. Sintetizan y acumulan pequeñas moléculas orgánicas hidrosolubles en el interior de su célula para hacer frente al estrés salino. Aunque estas moléculas se acumulan en altas concentraciones en el citoplasma, no interfieren en el metabolismo de la célula, por lo que se denominan *solutos compatibles*.

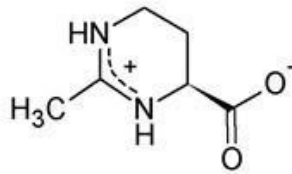


Los solutos compatibles permiten a las bacterias crecer incluso a altas concentraciones de sal. La bacteria no halófila *Escherichia coli* y la bacteria amante de la sal *Halomonas elongata* crecen en un medio sólido (agar) (las rayas verticales visibles representan millones de bacterias que han crecido y se han multiplicado a partir de unas pocas bacterias invisibles esparcidas en el medio de crecimiento de la placa de agar). La placa es una placa de gradiente de sal: en la parte inferior, el medio contiene un 0 % de sal (NaCl), hacia la parte superior, la concentración de sal aumenta hasta el 10 % (p/v) de NaCl. Las dos cepas de *E. coli* (1, 2) y una mutante de *H. elongata* (3) no pueden acumular solutos compatibles y sólo crecen-multiplican a concentraciones de sal inferiores al 5 % (p/v) de NaCl. La cepa silvestre de *H. elongata* (4) sintetiza el soluto compatible ectoína y puede incluso desarrollarse a partir de un 10% (p/v) de NaCl.

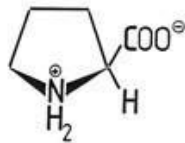
Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

3. **Solutos compatibles - Un escudo contra el estrés hostil.** ¿Qué es un soluto compatible? Desde el punto de vista químico, los solutos compatibles son muy diversos y pertenecen a distintas clases de sustancias. Los solutos compatibles suelen pertenecer a las clases de aminoácidos y derivados, azúcares, polioles y azúcares-polioles. Los solutos compatibles que están ampliamente distribuidos en la naturaleza y se encuentran habitualmente en las bacterias incluyen el aminoácido prolina, los derivados del aminoácido ectoína y glicina-betaína, el azúcar trehalosa y el azúcar-poliol glucosilglicerol. El polirol glicerol es un soluto compatible bien conocido en hongos y algas. El óxido amínico trimetilamina *N* (TMAO) se encuentra en moluscos (calamares, mejillones), crustáceos (cigalas) y peces. A pesar de sus diferencias de estructura y composición, los solutos compatibles pueden caracterizarse como moléculas no cargadas (no iónicas, zwitteriónicas), pero polares y muy solubles en agua.

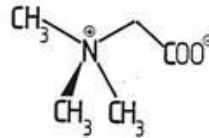
Aminoácidos y derivados



Ectoína

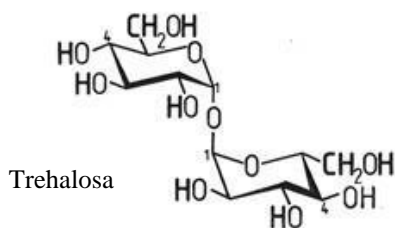


Prolina

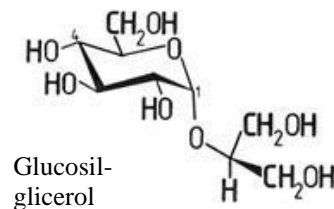


Glicina Betaína

Azúcares y derivados



Trehalosa



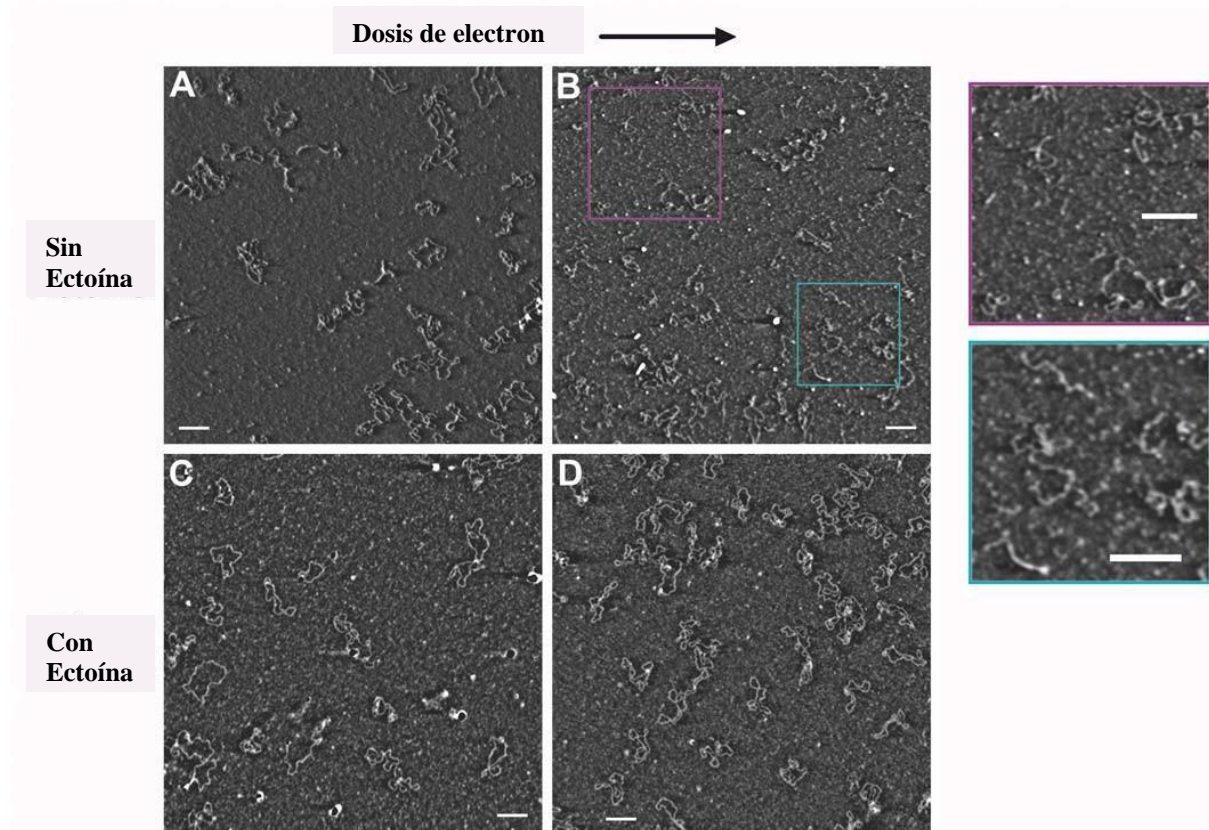
Glucosil-glicerol

Ejemplos de solutos compatibles en bacterias. Se muestran el azúcar y sus derivados trehalosa y glucosil-glicerol y el aminoácido prolina. Los derivados de aminoácidos glicina betaína y ectoína están muy extendidos en las bacterias halófilas.

4. **Los solutos compatibles son beneficiosos para las células bacterianas no sólo como moléculas osmorreguladoras para retener el agua en la célula, sino también como protectores de proteínas, membranas, núcleos y células enteras frente a diversos tipos de estrés.** Los solutos compatibles pueden proteger las proteínas y las células contra los daños causados por la congelación y descongelación, la desecación y las altas temperaturas. Algunos

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

solutos compatibles, como la ectoína, tienen propiedades protectoras adicionales en comparación con otros solutos compatibles, que son beneficiosas no sólo para las bacterias, sino también para las células animales y humanas. La ectoína estabiliza las células humanas enteras frente a estreses como la radiación ultravioleta (UV), la inflamación causada por nanopartículas o las citotoxinas. Investigaciones recientes han revelado que la ectoína es también un agente protector del ácido nucleico ADN frente a las radiaciones ionizantes.



El soluto compatible ectoína protege el ADN de la radiación ionizante. ADN de bacterias (plásmidos = ADN pequeño y circular) irradiado con electrones y examinado con un microscopio (microscopía de fuerza atómica) tras la irradiación. A dosis bajas de radiación, el ADN permanece intacto (A, C). A altas dosis de radiación, el ADN sin ectoína resulta dañado (B, fragmentos lineales cortos de ADN). En cambio, el ADN en solución de ectoína está protegido de la radiación y mantiene su forma circular nativa (D).

5. Solutos compatibles a la venta - De los productos de la vida cotidiana a la asistencia sanitaria. Las propiedades beneficiosas de los solutos compatibles, y de la ectoína en particular, atraeron a la industria, que vio el potencial de lanzar productos sanitarios novedosos y mejorados con solutos compatibles como ingredientes activos. El primer uso comercial de la ectoína fue como ingrediente en productos para el cuidado de la piel y cosméticos, y hoy en día los clientes encontrarán numerosos protectores solares y productos antienviejamiento de diversas marcas en los que se utiliza ampliamente la ectoína.

Con el paso de los años, la ectoína se ha convertido en un ingrediente activo de productos sanitarios con propiedades antiinflamatorias, y la ectoína es especialmente eficaz en la protección de distintos tipos de tejido cutáneo y células de la piel (epitelios). En el caso de los epitelios nasales y oculares en la inflamación ocular alérgica (conjuntivitis), los aerosoles nasales y colirios con ectoína aliviaron eficazmente los síntomas característicos. Es importante destacar que la ectoína mostró una eficacia similar a la de los antihistamínicos y los corticosteroides, pero sin los efectos secundarios típicos.

Se han desarrollado numerosos productos sanitarios a base de ectoína para el tratamiento de alergias e inflamaciones cutáneas como el eccema (dermatitis atópica) y la rinosinusitis, que se han probado con éxito en ensayos clínicos y están disponibles actualmente en el mercado.

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez



Productos sanitarios a base de ectoína. Los productos sanitarios a base de ectoína que se comercializan incluyen aerosoles nasales y colirios antialérgicos, colirios y aerosoles nasales para el tratamiento de la sequedad ocular y nasal, productos para el tratamiento de la tos y la rinitis, y cremas dermatológicas para el tratamiento de la dermatitis atópica y otras afecciones inflamatorias de la piel.

Como ya se ha dicho, los solutos compatibles protegen a las proteínas del mal plegamiento causado por el calor o la congelación. Se ha demostrado que los solutos compatibles también pueden evitar cierto tipo de mal plegamiento de las proteínas que produce los llamados amiloides. La formación de amiloides está asociada a enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. Los solutos compatibles pueden constituir un prometedor punto de partida para el desarrollo de nuevos compuestos que impidan la formación de amiloides y puedan utilizarse en el futuro para tratar enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, el Parkinson o el Huntington, así como enfermedades relacionadas con priones.

6. Solutos compatibles y protección de las vacunas. La capacidad de los solutos compatibles para estabilizar las proteínas también debería ayudar a que las vacunas se fabriquen con mayor eficacia y se almacenen y transporten durante más tiempo sin refrigeración. Los solutos ya son ventajosos al principio de la producción de vacunas. Las vacunas suelen producirse mediante tecnología de ADN recombinante, que requiere la expresión del antígeno proteico o de un anticuerpo en un organismo huésped adecuado. Las células que se utilizan habitualmente como huéspedes son bacterias como *Escherichia coli* o eucariotas como la levadura. Estos huéspedes tienen la ventaja de que crecen rápido y permiten la producción a gran escala. Sin embargo, la síntesis de una proteína en un huésped extraño puede provocar su mal plegamiento y su reconocimiento y posterior degradación por enzimas específicas (proteasas) de la célula huésped. Para reducir el mal plegamiento, se añaden solutos compatibles a las células durante la síntesis de la vacuna. Los solutos compatibles inducen el plegamiento correcto de la proteína en crecimiento y evitan así la degradación de la vacuna recién sintetizada.

También se ha demostrado que la vida útil y la estabilidad de la vacuna aumentan si había solutos compatibles en la célula huésped durante la síntesis, lo que conduce a otro problema: la pérdida de eficacia de la vacuna durante el transporte y el almacenamiento. A menudo, los anticuerpos y los antígenos proteicos son inestables a temperatura ambiente, por lo que se transportan o almacenan a bajas temperaturas. Por desgracia, algunas vacunas pierden

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

su eficacia al congelarse o congelarse y descongelarse. Se sabe que los solutos compatibles, como la trehalosa, el glicerol o las ectoínas, estabilizan la función natural de las proteínas durante meses a temperaturas de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ o inferiores. Los solutos compatibles también pueden ayudar a eliminar la necesidad de congelar las vacunas y protegerlas en ausencia de una cadena de frío. Muchos solutos compatibles protegen a las proteínas lábiles de los daños inducidos por el calor o la temperatura, y se ha demostrado, por ejemplo, que el glicerol estabiliza la vacuna contra el ántrax frente a la inactivación a temperatura ambiente. Para almacenar las vacunas a temperatura ambiente, protegerlas de las altas temperaturas durante el transporte y facilitar el envío y la distribución, se intenta estabilizar las vacunas secándolas en forma de polvo. Esto se hace mediante un método llamado liofilización. Aunque la liofilización se considera suave con las proteínas o células enteras, los antígenos o anticuerpos pueden perder su eficacia durante este proceso. Una vez más, los solutos compatibles pueden ayudar a estabilizar las vacunas, y la trehalosa, por ejemplo, ha demostrado proteger eficazmente las vacunas contra la gripe durante el proceso de secado.

Relevancia para los Objetivos de Desarrollo Sostenible y los Grandes Retos

- **Objetivo 3. Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades.** Dado que los solutos compatibles son capaces de proteger y, por lo tanto, estabilizar los productos farmacéuticos frente a diversas tensiones durante la producción, la formulación, el transporte y en las estanterías, pueden reducir los costes de los medicamentos y, por lo tanto, de la salud, y permitir que los medicamentos estén más ampliamente disponibles, especialmente en climas cálidos que necesitan cadenas de frío. Además, parecen tener actividades farmacológicas por derecho propio, por lo que podrían convertirse en medicamentos importantes en el futuro.

Base empírica, lecturas complementarias y material didáctico

- Oren A. 2010. Industrial and environmental applications of halophilic microorganisms. *Environ Technol* 31:825-834.
- Oren A. 2008. Microbial life at high salt concentrations: phylogenetic and metabolic diversity. *Saline Syst* 4:2.
- Hasan T, Kumari K, Devi SC, Handa J, Rehman T, Ansari NA, Singh LR. 2019. Osmolitos en la producción, floculación y almacenamiento de vacunas: una revisión crítica. *Hum Vaccin Immunother* 15:514-525.
- Kunte HJ, Lentzen G, Galinski EA. 2014. Producción industrial del protector celular ectoína: mecanismos de protección, procesos y productos. *Curr Biotechnol* 3:10-25

Glosario

Anticuerpo: es una proteína del sistema inmunitario que reconoce componentes extraños, como bacterias o virus, y ayuda a destruirlos.

Antígeno: molécula situada en el exterior de bacterias o virus a la que pueden unirse componentes del sistema inmunitario, como los anticuerpos.

Salmuera: es el agua con una elevada concentración de sal, generalmente muy superior a la del agua de mar, hasta llegar al agua saturada de sal.

Citoplasma: todos los componentes de la célula que están encerrados por la membrana citoplasmática, a excepción del núcleo.

Membrana citoplasmática: es una fina capa lipídica de la célula que separa el citoplasma del entorno.

Radiación ionizante: es capaz de eliminar electrones de átomos o moléculas. Esto crea iones cargados positivamente y rompe los enlaces químicos, causando daños en el ADN y las proteínas.

Metabolismo: comprende todas las reacciones bioquímicas de una célula.

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

Microorganismo: es un pequeño organismo microscópico (no se puede ver a simple vista) que existe como una sola célula o una colonia de células. Todas las arqueas y bacterias y muchos eucariotas unicelulares son microorganismos.

Osmorregulación: describe la regulación de la concentración de agua y sal en un organismo.

Proteína: es una molécula polimérica formada por uno o más polipéptidos. Los péptidos están formados por aminoácidos.

Salinidad: describe la cantidad de sal disuelta en el agua. La salinidad suele medirse en gramos de sal por volumen de agua, con el volumen expresado en L (litro) o 100 mL (0,1 L). Gramos por 100 mL es igual a % y el signo de porcentaje se denomina w/v, que significa peso (g) por volumen (100 mL). El agua de mar contiene unos 3 g de sal por 100 mL y la notación en porcentaje sería 3% (p/v).

Cloruro de sodio: es un compuesto iónico conocido comúnmente como sal. Su fórmula química es NaCl, formado por iones sodio (Na^+) y cloruro (Cl^-) en una proporción de 1:1. El cloruro sódico es el principal responsable de la salinidad del agua de mar y se utiliza como sal de mesa.

Zwitterion: En química, un zwitterion también llamado sal interna, es una molécula que contiene el mismo número de grupos funcionales cargados positiva y negativamente. Con los aminoácidos, por ejemplo, en solución se establecerá un equilibrio químico entre la molécula “madre” y el zwitterion.