

3 INTRODUCCIÓN

3.1 Pseudomonas

La familia Pseudomonadaceae incluye a diferentes géneros de bacterias dentro de los cuales destacan *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Comamonas* y *Ralstonia*. Se caracterizan por ser bacilos rectos, Gram negativos, aerobios y quimioorganótrofos con flagelos polares. Las bacterias de esta familia se dividen actualmente en cinco grupos genéticos taxonómicamente diferentes que se agrupan según su análisis de rRNA. (Winn & Koneman, 2008)

Tabla No 1. Clasificación de la familia Pseudomonadaceae

<p><u>Grupo I de rRNA</u></p> <p>Grupo fluorescente</p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p><i>Pseudomonas fluorescens</i></p> <p><i>Pseudomonas putida</i></p> <p>Grupo Stutzeri</p> <p><i>Pseudomonas stutzeri</i></p> <p><i>Pseudomonas mendocina</i></p> <p>Grupo Alcaligenes</p> <p><i>Pseudomonas alcaligenes</i></p> <p><i>Pseudomonas pseudoalcaligenes</i></p> <p><u>Grupo II de rRNA</u></p> <p>Grupo Pseudomallei</p> <p><i>Burkholderia mallei</i></p> <p><i>Burkholderia pseudomallei</i></p> <p><i>Burkholderia cepacia</i></p> <p><i>Burkholderia gladioli</i></p> <p><i>Burkholderia pickettii</i></p>	<p><u>Grupo III de rRNA</u></p> <p>Grupo Acidovorans</p> <p><i>Comamonans acidovorans</i></p> <p><i>Comamonans terrigena</i></p> <p><i>Comamonans testosterona</i></p> <p>Grupo Facilis-delafieldii</p> <p><i>Acidovorax delafieldii</i></p> <p><i>Acidovorax facilis</i></p> <p><i>Acidovorax temperans</i></p> <p><u>Grupo IV de rRNA</u></p> <p>Grupo Diminuta</p> <p><i>Brevundimonas diminuta</i></p> <p><i>Brevundimonas vesicularis</i></p> <p><u>Grupo V de rRNA</u></p> <p><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Homología de ácidos nucleicos desconocida</u></p> <p><i>Chryseomonas luteola</i></p> <p><i>Flavomonas orizyhabitans</i></p> <p><i>Sphingomonas paucimobilis</i></p> <p><i>Shewanella putrefaciens</i></p>
---	---

Winn & Koneman, 2008

Hablando específicamente del género *Pseudomonas*, son bacterias mesófilas (sobreviven temperaturas de 4-42°C) que pueden llegar a utilizar más de 100 componentes distintos

como fuente de carbono, pero éstos deben ser siempre compuestos orgánicos de bajo peso molecular, ya que estas bacterias carecen de las enzimas hidrolíticas necesarias para llevar a cabo la degradación de polímeros. Las características mínimas con las cuales pueden ser identificadas son el metabolismo oxidativo que presentan, la movilidad, oxidasa casi siempre positiva, en medio OF con glucosa produce ácido (color amarillo) y no genera gas y son indol negativas. (Madigan, Martinko & Dunlap, 2009)

El género *Pseudomonas* incluye casi 200 especies diferentes, se encuentran principalmente en el suelo, en los compuestos orgánicos de descomposición, en la vegetación y en el agua. Estos microorganismos tienen muchos factores estructurales, toxinas y enzimas que los hacen resistentes a los antibióticos y potencian su virulencia. La mayoría de las infecciones causadas por *pseudomonas* son oportunistas donde la especie que más se encuentra en los aislados clínicos es *Pseudomonas aeruginosa*. (Fauci, Kasper, Araiza Martínez & Harrison, 2009)

Los principales factores de virulencia con los que esta bacteria cuenta son las adhesinas, las cuales sirven para adherirse a las células hospedadoras, entre los componentes más importantes se encuentran el flagelo, pili, lipopolisacáridos y el alginato. Otro factor de virulencia está conformado por las toxinas y enzimas que secretan, dentro de este grupo destacan la Exotoxina A (ETA), la piocianina y pioverdina, las elastasas Lasa y LasB, la fosfolipasa C y las exotoxinas S y T. (Luján Roca, 2014)

El flagelo y el pili son elemento que también sirven para la movilidad de la bacteria. El LPS tiene un componente llamado lípido A que forma parte de la endotoxina excretada por *P. aeruginosa*. El alginato es un exopolisacárido mucoide que forma una cápsula sobre la superficie bacteriana y la protege contra la fagocitosis y destrucción contra

antibióticos. En el caso de las toxinas producidas por esta bacteria, uno de los factores más importantes para su virulencia es la ETA, la cual altera la síntesis de proteínas inhibiendo la elongación de las cadenas peptídicas en las células eucariotas. La piocianina, pigmento azul, cataliza la producción de superóxidos y estimula la liberación de IL-8, mientras que la pioverdina es un sideróforo que capta el hierro para usarlo en el metabolismo. Las elastinas LasA y LasB actúan sinérgicamente para degradar la elastina y componentes del complemento. La fosfolipasa C es una hemolisina termolábil que degrada lípidos y lectina. Por último, las exotoxinas S y T se activan cuando son introducidas en las células eucariotas produciendo daño celular. (Murray, Rosenthal, Pfaller, Di Francesco & Angiolella, 2013)

3.2 Infecciones Nosocomiales

Las infecciones nosocomiales son un problema de salud que afecta a todo el mundo aumentando los costos de atención y facilitando la generación selectiva de microorganismos multirresistentes a antibióticos. Existen muchas especies patógenas que pueden causar infecciones intrahospitalarias pero los microorganismos que tiene mayor prevalencia y son aislados más frecuentemente a nivel mundial son *Staphylococcus aureus* (15,6%), *Escherichia coli* (11,5%), *Staphylococcus coagulasa negativos* (11,4%), *Klebsiella pneumoniae/oxytoca* (8,0%), *Pseudomonas aeruginosa* (7,5%), *Enterococcus faecalis* (6,8%), *Candida albicans* (5,3%) y *Enterococcus faecium* (4,1%). (Secretaría de Salud, 2011)

En un estudio realizado en México en el 2013, (Arias-Flores, Rosado-Quiab, Vargas-Valerio, & Grajales-Muñiz, 2016) describen los principales microorganismos aislados en

las unidades médicas del IMSS:

Tabla No 2. Principales microorganismos aislados en las infecciones nosocomiales de las unidades médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social en 2013						
	Unidades médicas del IMSS		Unidades médicas de segundo nivel		UMAE	
	n	%	n	%	n	%
<i>Escherichia coli</i>	8192	16.9	6282	17.9	1910	14.5
<i>Staphylococcus aureus</i>	4725	9.8	3534	10.0	1191	9.0
<i>Staphylococcus</i> coagulasa negativos	6771	14.0	4899	13.9	1872	14.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3122	6.5	2118	6.0	1004	7.6
<i>Klebsiella oxytoca</i>	371	0.8	268	0.8	103	0.8
<i>Acinetobacter spp.</i>	1437	3.0	690	2.0	747	5.7
<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>	5275	10.9	3721	10.6	1554	11.8
<i>Enterobacter cloacae</i>	1696	3.5	1158	3.3	538	4.1
<i>Candida albicans</i>	3115	6.4	2499	7.1	616	4.7
Otros	13673	28.3	10001	28.4	3672	27.8
Total	48377	100	35170	100	13207	100

UMAE = Unidad Médica de Alta Especialidad

A pesar de que las infecciones nosocomiales han existido desde que los hospitales aparecieron, fue sino hasta la década de 1950 que se crearon los programas de recopilación y análisis de datos para el control, tratamiento y estudio de las enfermedades. Posteriormente, en 1960 se creó en Estados Unidos la Comisión de Acreditación de Hospitales y, en México, este tipo de infecciones se empezó a estudiar hasta el año 1980 y diez años después se creó el Programa Prioritario en el Sector Salud dirigido al control de las infecciones intrahospitalarias. (Colmenero Estrada & Sánchez Oviedo, 2008)

Las infecciones por *P. aeruginosa* representan un grave problema clínico en pacientes con compromiso inmunológico en hospitales, ya que ésta puede colonizar prácticamente todo el cuerpo y ocasiona infecciones del sistema respiratorio, tracto urinario, infecciones oculares, otitis, osteomielitis, foliculitis, ectima gangrenoso e infecciones en pacientes con quemaduras. (Yayan, Ghebremedhin, & Rasche, 2015)

Los pacientes con infecciones graves por MDRPA deben ser tratados con una terapia antibiótica combinada, la cual consiste en un betalactámico antipseudomonal y un aminoglucosido o fluoroquinolona. Esta combinación es la que tiene mejor efecto, inclusive más que la combinación de amino glucósido con fluoroquinolona, debido a que los factores de virulencia de la bacteria se pueden contrarrestar mejor con un betalactámico específico de pseudomonas. (Sonbol, Khalil, Mohamed, & Ali, 2015)

3.3 Resistencia a los Antimicrobianos

La resistencia a los antimicrobianos es un problema mundial que afecta directamente a la salud y economía del ser humano. Tan solo en los Estados Unidos provoca al año 2 millones de enfermedades, 23 mil muertes, un gasto de 20 billones de dólares en cuidados de salud y una pérdida de productividad de 35 billones de dólares. Y lo que es alarmante es que el 80% del uso de antibióticos es debido a la agricultura y se ha documentado que además de ser una fuente de contaminación ambiental y alimenticia, también son una causa importante de resistencia en bacterias patógenas del ser humano. (Landfried et al., 2017)

Los antibióticos inhiben los procesos celulares esenciales retardando el crecimiento o

causando la muerte celular. Sin embargo, si una bacteria es expuesta a una dosis menor que la requerida para la concentración mínima inhibitoria, puede adquirir resistencia a ese fármaco por selección natural obteniendo mutaciones que les confieran resistencia. Estas mutaciones genéticas pueden ser causadas ya sea por la adopción de un plásmido que codifique un gen de resistencia, o por la mutación de genes específicos del cromosoma bacteriano. (Richardson, 2017)

Existen diferentes factores que influyen en el crecimiento global de la resistencia a los antibióticos que diferentes especies bacterianas han desarrollado. El primer y más importante factor es el uso inadecuado de los antibióticos, seguido de la prescripción incorrecta e injustificada por parte de los médicos y personas que se medican así mismas. Esto, debido a que estudios han demostrado que entre el 30% y 60% de la prescripción y uso de antimicrobianos a nivel mundial han sido inadecuados. (Mihankah, Khoshbakht, Raeisi, & Raeisi, 2017)

Una forma importante de contrarrestar el crecimiento de cepas multirresistentes es el uso de tratamientos multifármacos, ya sea secuencial o simultáneamente. Los efectos de las interacciones aditivas, antagonistas y sinérgicas fármaco-fármaco han demostrado tener un efecto directo en la disminución de la aparición de bacterias resistentes. Pero, por otro lado, también ha sido demostrado que la resistencia a un antibiótico aparece acompañada de los cambios en la resistencia a otros fármacos, creando un efecto colateral de resistencia y sensibilidad, lo que contribuye también a la determinación de la evolución de la resistencia a un antibiótico. (Suzuki, Horinouchi, & Furusawa, 2017)

A pesar de que actualmente la resistencia a antimicrobianos es un problema grave que afecta a todo el mundo, no se puede olvidar que éste es un proceso natural y es inevitable,

pero al mismo tiempo no es total ni universal. Aunque haya bacterias patógenas que sean resistentes a la mayoría de los antibióticos, no es posible pensar que será resistente a todos, siempre habrá un fármaco que funcione y más importante, no todos los antimicrobianos serán inútiles contra todas las bacterias. Esto es debido a que el resistoma de cada bacteria es único y aún no se ha visto que los genes responsables de la resistencia en un género de bacteria pasen a otro. Por este motivo, no es posible hablar de una pan-resistencia a los antibióticos. (Waglechner & Wright, 2017)

P. aeruginosa es intrínsecamente resistente a una amplia variedad de antibióticos y, aunque se escoja un antibiótico correcto para el tratamiento de la bacteria, ésta puede desarrollar resistencia durante el tiempo en el que el paciente es tratado. Por el mismo motivo, las infecciones causadas por las cepas multirresistentes llevan a morbilidad, mortalidad, cuidado crónico y un aumento en el costo del tratamiento. (Nathwani, Raman, Sulham, Gavaghan, & Menon, 2014)

Las mutaciones encontradas en los genes de resistencia de los plásmidos o en los genes cromosomales que se ven alterados contribuyen a los mecanismos de resistencia a los antibióticos como la adquisición de un espectro extendido de β -lactamasas, carbamenepasas, enzimas modificadoras de aminoglicósidos y metilasas de rRNA. También, se ha reportado que mutaciones en la regulación río arriba de la bomba de eflujo multifármaco y cambios en la barrera de permeabilidad de la membrana externa podrían ser causa de la resistencia a fármacos. (Ramanathan et al., 2017)

Otra característica importante que confiere resistencia a las bacterias como *P. aeruginosa* y similares, es su capacidad para formar biofilm, el cual se podría definir como comunidades agregadas de células que producen una matriz extracelular que contiene

varios polímeros como lo son polisacáridos, DNA y proteínas. Gracias a su estructura asociativa el biofilm tiene la capacidad de adherirse a superficies y ser muy estable. Además, ayuda a mantener un ambiente interno ideal y a encerrar las enzimas degradativas extracelulares lo que lo hace intrínsecamente resistente. Es por eso que al tratar una infección causada por una bacteria capaz de formar biofilm, su alto patrón de expresión génica alterada y la protección conferida por la matriz extracelular, la convierten en un blanco más difícil de atacar con antibióticos comunes. (Taylor, Van Kessel, Colavita, Hancock, & Mah, 2017)

3.4 Métodos y Agentes Antimicrobianos

Los antibióticos son usados para tratar infecciones, en su mayoría bacterianas, y están clasificados según su mecanismo de acción sobre las bacterias que se intentan eliminar, por su estructura química o por su acción directa sobre el microorganismo, ya sea que elimine por completo el crecimiento bacteriano y cause la muerte de todas las células bacterianas (bactericida); o que sólo inhiban el crecimiento y reproducción (bacteriostático). (Rowles, 2017)

De acuerdo a los mecanismos de acción, se clasifican en siete grandes grupos según (Mendoza Medellín, 2011):

Tabla No 3. Mecanismos de acción de los antibióticos	
Mecanismo de acción	Ejemplos
Inhibición de la síntesis de la pared celular	Penicilinas, cefalosporinas, vancomicina, bacitracina, oxacilina, nafcilina
Daño de la membrana plasmática	Polimixina, nistatina, anfotericina B
Inhibición de la síntesis de proteínas	Aminoglucósidos, cloranfenicol, eritromicina, tetraciclina
Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos	Rifamicina, actinomicina D, ácido nalidíxico, ciprofloxacina, norfloxacina
Antimetabolitos	Trimetoprim, sulfonamidas
Inhibidores de betalactamasas	Sulbactam, clavulanato, tazobactam
Antifímicos	Etambutol, pirazinamida, isoniazida, estreptomina, rifampicina

En cuanto a la clasificación en base a su estructura química, (Molina López, 2015) menciona que existen diferentes familias de antibióticos: aminoglucósidos, betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos), macrólidos (lincomicidas y estreptograminas), quinolonas y fluoroquinolonas, sulfonamidas y tetraciclinas, entre otros.

Los aminoglucósidos se usan principalmente para el tratamiento de infecciones por bacilos gram negativos y endocarditis. Estos compuestos son en su totalidad moléculas hidrofílicas unidas a un núcleo de hexosa, atraviesan por difusión la membrana externa bacteriana y a través de un mecanismo dependiente de oxígeno atraviesan la membrana interna causando alteraciones funcionales en la misma. Finalmente, al llegar al citoplasma se unen a polisomas e inhiben la síntesis proteica ya que su sitio diana es la

subunidad 30s del ribosoma causando proteínas de membrana defectuosas y posteriormente la muerte celular. (Barranco-Hernandez, 1998)

La familia de los betalactámicos se caracteriza por ser una de las más usadas como antibióticos de amplio espectro, en su estructura molecular siempre tienen un anillo β -lactámico sin importar si es una penicilina, cefalosporina o monobactámico. Estos fármacos funcionan mimetizándose con la región D-Ala-D-Ala del peptidoglicano permitiendo la formación de un complejo no covalente con la enzima transpeptidasa. Después, ocurre una acilación que priva a la bacteria de un funcionamiento enzimático correcto y se inhibe la síntesis de la pared celular. (Lim, Sutton, & Brown, 2011)

En cuanto a los macrólidos, tienen un espectro de acción bastante reducido y se usan principalmente para tratar organismos intracelulares, ya que estas moléculas pueden pasar a través de las membranas plasmáticas de los macrófagos. Una vez dentro de las células, inhiben la síntesis de proteínas uniéndose a la subunidad 50s del ribosoma. Estos fármacos tienen poca acción ante las bacterias gram positivas y prácticamente son impermeables en las gram negativas. Sin embargo, al estar en altas concentraciones dentro de las células hospederas, su acción se potencializa y tienen mayor éxito en inhibir el crecimiento bacteriano. (Gaillard, Dormoi, Madamet, & Pradines, 2016)

El grupo de las quinolonas se caracteriza por ser un antibiótico sintético con efecto bactericida. Debido a que las quinolonas de primera generación tienen un espectro de actividad muy bajo, se introdujo un átomo de flúor en su estructura para formar las llamadas fluoroquinolonas que tuvieron una mayor actividad y efectividad en los microorganismos. Su efecto bactericida ocurre gracias a su capacidad para inhibir la replicación y transcripción del DNA bacteriano causando una muerte celular rápida. Esto

funciona permitiéndole al fármaco unirse a las enzimas topoisomerasas II y IV formando un complejo fármaco-enzima-DNA que bloquea la replicación. (Uivarosi, 2013)

El grupo de las sulfonamidas tiene un amplio espectro de acción, ya que no sólo funciona como antimicrobiano sino también como anticancerígeno y antiparasitario. Este grupo de fármacos tiene la ventaja de poder ser combinados con un metal para producir metalofármacos de acción específica y contundente. El mecanismo de acción más conocido e importante de estos antibióticos se basan en la inhibición de la anhidrasa carbónica de las bacterias, enzima que provee de una gran virulencia a los patógenos y es parte de procesos biológicos esenciales. Por otro lado, también sirve como inhibidor de topoisomerasas y de la vía de reparación del DNA, esta propiedad es la que la ha convertido en un anticancerígeno con mucho potencial a futuro. (Ghorab, Alsaid, El-Gaby, Elaasser, & Nissan, 2017)

Las tetraciclinas son fármacos de amplio espectro, en su mayoría de segunda elección. Tienen una estructura tetracíclica básica y una actividad biológica común. Para poder ejercer acción sobre los microorganismos debe entrar al interior celular por medio de las porinas, una vez dentro se une reversiblemente a la subunidad 30s del ribosoma bacteriano, provocando así, que nuevos aminoácidos se incorporen a la cadena peptídica creciente, inhibiendo la síntesis de proteínas. (Mendoza Patiño & Campos Sepúlveda, 2008)

Existen muchos métodos disponibles para la detección de antibióticos, entre los cuales se pueden encontrar los cromatográficos, inmunoquímicos y espectrofotométricos. La elección del método depende de las necesidades y particularidades de cada caso e investigación. Sin embargo, la realización de nuevos métodos sigue siendo un problema,

ya que dichos métodos deben combinar de manera óptima una serie de requerimientos dentro de los cuales se encuentran la alta sensibilidad, alta exactitud, simplicidad y expresividad de la prueba, bajo costo y una alta especificidad por cada ensayo. (Vlasova, Asrieli, Gavrilova, & Danilov, 2007)

A pesar del problema que representa, nuevos métodos para clasificar los compuestos antimicrobianos están siendo desarrollados. Los métodos tradicionales físicos y químicos permiten saber con exactitud la estructura del compuesto usado, pero la mayoría falla a la hora de proveer información acerca de la actividad biológica del mismo en organismos vivos y su comportamiento sinérgico o antagónico en mezclas de fármacos. Por lo que al usar una bacteria genéticamente modificada que pueda producir una señal dependiente de dosis de fármacos conocidos o recién desarrollados. Estas señales están basadas en fluorescencia, bioluminiscencia y electroquímica. Con esto, se podría clasificar los fármacos según su actividad biológica y no por su estructura molecular. (Melamed et al., 2012)

3.5 Bacteriocinas

Las bacteriocinas son toxinas bioactivas proteicas producidas por todos los grupos mayores de bacterias y son antagonistas de las especies relacionadas de un mismo grupo. Estos péptidos tienen un espectro mucho más amplio teniendo actividad contra hongos, virus, bacterias y protozoarios. Una característica importante de estos compuestos antimicrobianos es su poca resistencia a las bacterias, ya que la resistencia antimicrobiana podría limitar su uso en el biocontrol. Sin embargo, al ser de origen natural y tener acción

no solo con las bacterias del mismo grupo sino con cepas pertenecientes a otros nichos, se han convertido en un campo de investigación que se está expandiendo rápidamente. (Naz, Jabeen, Sohail, & Rasool, 2015)

Gracias a sus mecanismos de acción estos péptidos antimicrobianos podrían también ser usados como base para la producción de nuevos antibióticos sintéticos tomando la estructura química principal de las bacteriocinas. Estos mecanismos de acción se agrupan generalmente en dos clases. La primera clase es la destrucción de la membrana plasmática seguida de mecanismos de formación de poros transmembrana, poros toroidales o agregados micelares. La segunda clase son los mecanismos de no destrucción de la membrana que apuntan a los componentes intracelulares. (Goh & Philip, 2015)

A pesar de que la mayoría de las bacterias podrían producir bacteriocinas, la investigación científica está enfocada actualmente en los péptidos antimicrobianos producidos por bacterias acidolácticas como los *Lactobacillus* debido a que estos son clasificados como microorganismos seguros para la salud al ser consumidos continuamente en productos lácteos fermentados y son comúnmente utilizados como probióticos. Otra razón por la que están siendo utilizados es porque su manipulación no representa un riesgo grande y las empresas alimenticias, al tener un poder adquisitivo alto, financian las investigaciones relacionadas a probióticos y las bacteriocinas que estos producen para eliminar patógenos, no sólo que afectan al ser humano, sino también a mamíferos, peces y crustáceos que forman parte de la alimentación diaria de la población humana. (Monroy & Jos, 2009)

En el caso de las cepas de *P. aeruginosa*, la bacteriocina más conocida y estudiada es la piocina. Ésta, es específicamente activa en bacterias de la misma especie, y su síntesis está tan regulada, que sólo unas cuantas células en una población la pueden producir,

pero su producción puede incrementarse con tratamientos que causan daños en el DNA como la luz UV junto con la presencia del gen *recA*. Su actividad inicia cuando se une a receptores específicos de la membrana externa de las células susceptibles, aunque también puede actuar en los transportadores de hierro de la bacteria. En un medio donde la concentración de hierro regule los transportadores, las bacterias se pueden hacer mucho más susceptibles. (Abdi-Ali, Worobec, Deezagi, & Malekzadeh, 2004)

Dentro de las piocinas presentes en el género *Pseudomonas*, existe una gran variedad de proteínas que han sido estudiadas a lo largo del tiempo. Las piocinas más destacadas son las pertenecientes a los grupos S, R, F y M. (Al-Shammary, Ibtisam Gh, & Aziz, 2013)

El grupo de las piocinas S es el más extenso y del que se tiene mayor conocimiento, se dividen en 6 tipos desde la S1 hasta la S6 y sus funciones son muy diferentes entre ellas. Estos péptidos antimicrobianos son solubles y son sensibles a las proteasas y al calor, sirven para matar células de la misma especie. Son secretadas en forma binaria junto con una pequeña proteína inmunogénica unida fuertemente al dominio citotóxico. Las piocinas S1 y S2 son una Dnasa de tipo HNH, mientras que la S3 es una DNasa simple. Por otro lado, la S4 es una tRNasa y la S5 es una proteína formadora de poros. Finalmente, la S6 es una rRNasa. Se puede observar que la mayoría de las piocinas de este grupo atacan directamente al material genético de los otros microorganismos y es por eso que son las más efectivas y estudiadas de todas las otras bacteriocinas mencionadas. (Ghequire & De Mot, 2014)

Las piocinas R y F también reciben el nombre de bacteriocinas parecidas a cola de fago. Esto debido a que estas proteínas tienen una estructura muy similar a las colas del bacteriófago T y aparecen como partículas rígidas y no flexibles. Las R son bacteriocinas

de alto peso molecular producidas por algunas cepas contra bacterias de la misma especie. Existen cinco tipos de estos péptidos antimicrobianos, R1-R5. Su mecanismo se basa en la unión de sus colas a la membrana externa celular y penetrar hasta la membrana celular liberando el contenido intracelular. (Williams, Gebhart, Martin, & Scholl, 2008)

El grupo F no presenta la estructura de núcleo envuelto como la piocina R, es flexible y parece un bacilo no contráctil con sus colas parecidas a fagos. Esta proteína tiene más similitud a las colas del bacteriófago λ que al T y su mecanismo de acción es similar al de las R, pero aún no está bien dilucidado. (Lee et al., 2016)

Las del grupo M, se encuentran generalmente en *P. fluorescens* y *P. aeruginosa*, la característica principal de estas bacteriocinas es el de degradar lípidos y de la membrana celular y actuar como una enzima peptidoglicano hidrolasa. Esta bacteriocina actúa contra bacterias de otros géneros y no sólo contra *Pseudomonas*. (Klein et al., 2016)