

29 DE SEPTIEMBRE DE 2000

Cómo se protege la bacteria *Salmonella* de la muerte por hierro

Unos investigadores han descubierto un mecanismo de supervivencia que las bacterias del género *Salmonella* utilizan para detectar y protegerse contra los altos niveles de hierro que existen en el medio ambiente. El nuevo sensor de hierro descubierto proporciona una protección de doble efecto puesto que permite que *Salmonella* detenga al antibiótico polimixina, que es producido por un microbio del suelo. La investigación ofrece una pista de las herramientas que *Salmonella* utiliza para sobrevivir y prosperar en ambientes hostiles.

El descubrimiento del investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Eduardo Groisman y sus colegas en la Facultad de Medicina de la Washington University, en St. Louis, fue divulgado en el número del 29 de septiembre de 2000, de la revista *Cell*.

"Estos descubrimientos también nos ayudan a entender la naturaleza de los ambientes donde prospera *Salmonella* cuando no infecta a un huésped animal o humano."

— Eduardo A. Groisman

Los científicos investigaron la función de PmrA/PmrB, sistema regulador de dos componentes encontrados en *Salmonella* y en otras bacterias gram negativas. Las bacterias utilizan sistemas reguladores de dos componentes para detectar estímulos ambientales y para responder a esos estímulos, activando o reprimiendo la expresión de diferentes genes. Los científicos ya sabían que PmrB era el elemento de detección de la asociación PmrA/PmrB, pero no sabían qué señal activaba a PmrB. "Sabíamos que PmrA/PmrB era un sistema regulador que controlaba la resistencia al antibiótico polimixina B", dijo Groisman. "Anteriormente habíamos establecido que PmrA/PmrB era activado por otro sistema de dos componentes, llamado PhoP/PhoQ".

Cuando los científicos compararon el segmento de detección de PmrB con dominios de levadura y de proteínas mamíferas que se unen al hierro, tuvieron un indicio sobre la naturaleza de la señal de activación de PmrB. Sus estudios demostraron que PmrB también contenía secuencias de proteínas, o

motivos, que podrían responder al hierro.

"Debido a que el sistema PmrA/PmrB era activado por el hierro, pensamos que debe ser requerido para el crecimiento en presencia de niveles tóxicos de hierro", dijo Groisman. "De la misma forma, el sistema de PhoP/PhoQ se activa cuando el magnesio es bajo, y es necesario para el crecimiento en presencia de poco magnesio".

En sus experimentos, los científicos demostraron que el hierro activa específicamente a los genes activados por PmrA. También demostraron que el hierro se une al segmento periplásmico de la proteína PmrB, que se extiende a través de la membrana celular.

En estudios con cepas mutantes de *Salmonella*, encontraron que las cepas con proteínas sensoras PmrB que funcionaban incorrectamente porque carecían del segmento periplásmico, no respondían al hierro extracelular. Y descubrieron que una cepa de *Salmonella* con un PmrA que funciona incorrectamente es hipersensible a la muerte por el hierro. Groisman y sus colegas también encontraron que el hierro inhibe el crecimiento de las cepas de *Salmonella* que carecen de versiones funcionales de PmrA o de PmrB, o de ciertos genes activados por PmrA.

"Fue muy sorprendente que el sistema PmrA/PmrB respondiera a altas concentraciones de hierro, porque todos los libros de texto dicen que el hierro bajo promueve la expresión de genes bacterianos", dijo Groisman. En tales respuestas, las bacterias están procurando mantener las concentraciones internas de hierro necesarias para los procesos bacterianos esenciales, dijo.

Groisman y sus colegas encontraron que el sistema PmrA/PmrB es altamente sensible al hierro en estado férrico, o Fe^{3+} , en comparación con el hierro en estado ferroso, Fe^{2+} , que es la forma que se encuentra dentro de las células. Por ejemplo, demostraron que el tratamiento de *Salmonella* con productos químicos que selectivamente secuestraban al Fe^{3+} de las células, suprimía la transcripción de uno de los genes regulado por PmrA. Los investigadores también demostraron que estos genes no eran activados por una amplia gama de otros átomos cargados positivamente, llamado cationes.

Las concentraciones de hierro que activaban la respuesta protectora, dijo Groisman, son típicas de aquellas encontradas en el suelo y el agua, concentraciones que las bacterias encuentran una vez que dejan el ambiente existente en los intestinos de animales o de seres humanos. Las altas concentraciones de hierro también se pueden encontrar en los estómagos de animales y de seres humanos, dijo.

El hierro promueve la resistencia a la polimixina a través de PmrA, dijo Groisman. La especulación es que tal resistencia puede resultar beneficiosa para *Salmonella*, protegiéndola contra los ataques químicos por parte de la bacteria del suelo *Paeniacillus polymyxa*, que es productora de polimixina. Este efecto beneficioso habría sido preservado en la evolución porque ofrece una ventaja, dijo Groisman.

El entender cómo el hierro en estado férrico mata a las bacterias dañando sus macromoléculas y cómo funcionan los genes protectores van a ser desafíos importantes, dijo Groisman. "Nuestra hipótesis de trabajo es que estos genes modifican el lipopolisacárido que cubre la superficie de las bacterias para que el hierro no se una a ellas", dijo.

"Además de ayudarnos a entender el mecanismo protector de *Salmonella* y otras bacterias gram negativas-todas presentan el sistema PmrA/PmrB- estos descubrimientos también nos ayudan a entender la naturaleza de los ambientes donde prospera *Salmonella* cuando no infecta a un huésped animal o humano", dijo.