

21 DE OCTUBRE DE 02

## Investigadores determinan cómo resiste a los antibióticos el *Staphylococcus* hospitalario

Estudios estructurales de una enzima clave han revelado cómo se hacen resistentes a antibióticos las cepas peligrosas de la bacteria *Staphylococcus aureus*.

Las cepas resistentes de *Staphylococcus aureus*, que también se conoce como *Staphylococcus* hospitalario debido a su predominio en hospitales, constituyen el 34 por ciento de los aislados clínicos en los Estados Unidos, más del 60 por ciento en Japón, Singapur y Taiwán, y más del 50 por ciento en Italia y Portugal. Y la aparición de cepas de *Staphylococcus* que son resistentes a la vancomicina el antibiótico de último recurso ha incrementado la preocupación sobre la salud pública.

En un artículo publicado en Internet el 21 de octubre de 2002, en la revista *Nature Structural Biology*, Daniel Lim y Natalie Strynadka, quien es becaria internacional de investigación del Instituto Médico Howard Hughes, publicaron los estudios estructurales de la enzima conocida como proteína de unión a penicilina 2A (PBP2a, por sus siglas en inglés). Lim y Strynadka se encuentran en la Universidad de British Columbia.

Antes del advenimiento de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a drogas, las infecciones por *Staphylococcus* eran tratadas usando antibióticos betalactámicos, tales como la metilina, que bloquean la enzima bacteriana PBP. Esta enzima llamada transpeptidasa cataliza normalmente el entrecruzamiento de moléculas estructurales de la pared celular de la bacteria. El bloqueo de PBP con metilina debilita la pared celular, que en última instancia estalla, matando a la bacteria.

Sin embargo, ha evolucionado una cepa de la bacteria resistente a la metilina, que ha adquirido el gen para una nueva versión de PBP PBP2a de otra bacteria. El desafío, así como la oportunidad, dijo Strynadka, es entender por qué PBP2a es resistente a los antibióticos betalactámicos.

Lo que es muy interesante desde un punto de vista terapéutico es que PBP2a constituye un blanco de ataque único, en lo que se refiere al desarrollo de

antibióticos nuevos que puedan superar esta resistencia, dijo.

Para comprender la estructura de PBP2a en detalle, Lim produjo una versión de la enzima que carecía de un segmento que la anclaba a la membrana celular, pero que conservaba la actividad catalítica de la misma. La eliminación del segmento de anclaje hizo soluble a la proteína, de modo que los investigadores pudieron cristalizar la proteína para usarla en estudios de cristalografía de rayos X. Para realizar la cristalografía de rayos X, los investigadores dirigen un haz de rayos X a través de los cristales de una proteína, para deducir su estructura analizando el patrón de difracción que se produce. El análisis realizado por Lim y Strynadka reveló diferencias fundamentales entre las estructuras de PBP2a y otras PBPs sensibles a antibióticos betalactámicos.

Al comparar la enzima nativa con las estructuras previamente conocidas de las transpeptidasas, comprendimos que habían evolucionado distorsiones en el sitio activo de PBP2a que previenen la acción eficaz del antibiótico, dijo Strynadka. El sitio activo de una enzima es el sitio en el cual la enzima realiza la reacción catalítica. En el caso de PBP2a, esta reacción catalítica lleva al entrecruzamiento esencial de las proteínas de la pared celular de la bacteria.

A pesar de que las bacterias sensibles a los antibióticos betalactámicos todavía tienen muchas de estas transpeptidasas normales, también tienen PBP2a, que debido a su sitio activo distorsionado no reacciona fácilmente con el antibiótico, dijo Strynadka. Por lo tanto, PBP2a puede producir suficiente entrecruzamiento en la pared celular de modo que la bacteria sobreviva.

Los estudios de los investigadores demostraron que PBP2a es diferente a PBP normal en toda su estructura, y no sólo en el sitio activo. Esto sugiere que el sitio activo distorsionado es una parte integral de la enzima, dijo Strynadka. El lado bueno es que la estructura del sitio activo de PBP2a tiene características únicas que se pueden utilizar para diseñar nuevos tipos de antibióticos que bloqueen su actividad de resistencia.

El sitio activo de PBP2a es bastante grande y relativamente hidrofóbico, dijo Strynadka. Las estructuras que hemos observado permiten el diseño racional de inhibidores específicos de PBP2a que se adapten para ajustarse mejor a estas características del sitio activo de PBP2a, permitiendo una mejor afinidad e inactivación de las enzimas.