

02 DE JUNIO DE 2005

Bacterias gram negativas se lanzan hacia el interior de las células

Bacterias que causan intoxicación alimentaria, peste bubónica y tos ferina utilizan la misma arma para infectar el cuerpo. Una “jeringa” molecular que sobresale de las bacterias, hace un agujero en una célula cercana y envía chorros de proteínas venenosas que se apoderan de la maquinaria celular.

Por primera vez, investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han tomado una imagen detallada de la gran base de la jeringa, que tiene forma de anillo y que está incrustada en las membranas bacterianas. Los resultados están publicados en un artículo del número del 2 de junio de 2005, de la revista *Nature*.

"Creemos que este anillo forma la fundación sobre la cual todos los otros componentes se montan. Esto proporciona un posible blanco de ataque para intervenciones."

— **Natalie C.J. Strynadka**

Esta primera imagen atómica de un componente estructural importante de la peligrosa jeringa molecular podría ayudar a que los científicos desarrollen una nueva clase de drogas que puedan arruinar la jeringa y hacer que las bacterias que causan enfermedades sean inofensivas, sin afectar a las bacterias beneficiosas. Actualmente, los médicos deben luchar contra las infecciones bacterianas utilizando antibióticos, que matan a todas las bacterias, sean buenas o malas. Además, los investigadores esperan que las drogas de este tipo puedan ser eficaces contra los patógenos que son resistentes a los antibióticos existentes.

“Creemos que este anillo forma la fundación sobre la cual todos los otros componentes se montan”, dijo la autora senior Natalie Strynadka, becaria de investigación internacional del HHMI y profesora asociada de bioquímica en la Universidad de British Columbia en Vancouver, Canadá. “Sin este ensamblaje, no hay patogénesis. Esto proporciona un posible blanco de ataque para intervenciones terapéuticas”

La jeringa es utilizada casi exclusivamente por bacterias patógenas, tales como la *Escherichia coli* (*E. coli*) que a veces se encuentra en hamburguesas crudas, la *Pseudomonas* que causa infecciones peligrosas en los pulmones de personas con fibrosis quística que pueden ser mortales y el bacilo de la plaga, *Yersinia pestis*, que causa la llamada peste negra. Muchos patógenos importantes de plantas también utilizan la misma aguja de perforación para pinchar las células vegetales.

La jeringa atraviesa las membranas internas y externas de bacterias gram negativas, categoría importante de microbios que tienen paredes celulares de varias capas. Dos proteínas de la punta de la aguja perforan las membranas para llegar al interior de otras células. Especies de distintas bacterias gram negativas inyectan una mezcla distinta de proteínas que hacen cosas diferentes a la célula y que resultan en enfermedades distintas. La maquinaria molecular compartida que inyecta las proteínas específicas se llama sistema de secreción tipo III.

“Este es un paso importante hacia la comprensión de la forma en la que funcionan los sistemas tipo III, porque están muy conservados entre la gran cantidad de villanos bacterianos gram negativos”, dijo el coautor B. Brett Finlay, también becario de investigación internacional del HHMI y Profesor Distinguido Peter Wall de los Laboratorios Michael Smith, de la Universidad de British Columbia. “Ha sido una caja negra. Esto nos da una ventaja”.

El nuevo modelo molecular muestra un círculo de 24 moléculas idénticas que se entrelazan que sugiere cómo los otros componentes de la jeringa se pueden encajar. Este anillo grande se encuentra encima de la membrana interna de la bacteria gram negativa, que es la puerta donde las proteínas infecciosas se agrupan para salir de la célula.

El nuevo modelo se basa en experimentos realizados por el primer autor Calvin Yip, estudiante de doctorado del laboratorio de Strynadka, en los que se utilizó una técnica llamada cristalografía de rayos X. El número de moléculas fue confirmado por medio de análisis de bacterias completas en el laboratorio del coautor Sam Miller, de la Universidad de Washington. Todos estos experimentos revelaron detalles que confirman y mejoran la imagen confusa del sistema de secreción publicado previamente por otros investigadores que utilizaron microscopía electrónica.

El anillo proteico, llamado EscJ, es una molécula grande y grasa que había desafiado intentos repetidos de hacerla crecer en cristales ordenados que se necesitan para los detallados estudios estructurales. Uno de los problemas era que la superficie del anillo está cubierta con átomos cargados positivamente que aleja a los clones de sí mismos como si fueran imanes que se repelen.

El gran paso adelante del laboratorio se dio cuando Yip hizo una versión mutante para reducir parte de la carga superficial. Eso permitió que las moléculas EscJ mutantes se alinearan en grupos ordenados en un cristal. Investigadores del laboratorio de Finlay confirmaron que la proteína mutante todavía podía formar una jeringa funcional en las bacterias. En base a la forma en la que la molécula EscJ se compacta en el cristal, los científicos

sospechan que EscJ forma un anillo que funciona como una plataforma molecular para el ensamblaje del sistema de secreción.

Lo que más entusiasma sobre la nueva estructura atómica es la posibilidad de atacar selectivamente a un tipo de bacterias que causan enfermedades, dijeron los investigadores.

“Parte de la razón por la que esto es tan importante es que las bacterias se están volviendo resistentes a los antibióticos y éstos ya no están funcionando”, dijo Finlay. “Todas las compañías farmacéuticas importantes ya no se dedican a esto. No hay antibióticos nuevos que se estén desarrollando. Necesitamos distintas formas de pensar sobre cómo perseguir a las bacterias”.

Además, la estructura cristalina podría iluminar más funciones bacterianas que las relacionadas con sus aparatos de inyección, dijo Yip. Varias docenas de genes que se agrupan en una región del cromosoma conocida como “isla de patogenicidad” producen los componentes de la jeringa, explicó Yip. Es interesante que varios de esos genes se asemejen a otro grupo de genes que forman los flagelos, pelos movedizos que propulsan a algunas bacterias.