

09 DE MARZO DE 2007

## Se derrumban paredes bacterianas

Las primeras imágenes detalladas de un blanco de drogas evasivo en la pared externa de las bacterias podrían proveer a los científicos de suficiente nueva información para ayudar en el diseño de antibióticos nuevos. Este tipo de drogas son muy necesarias para tratar infecciones mortales iniciadas por el *Staphylococcus aureus* y otros patógenos bacterianos.

El equipo de investigación, conducido por Natalie Strynadka, que es becaria internacional de investigación del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) en la Universidad de British Columbia en Vancouver, Canadá, publicó sus resultados en el número del 9 de marzo de 2007, de la revista *Science*.

---

"Esta enzima es un blanco de ataque impresionante para antibióticos. Tenemos una comprensión totalmente nueva de la forma en la que funciona la enzima y de cómo un antibiótico animal muy bueno la inhibe."

— Natalie C.J. Strynadka

---

La penicilina y muchos antibióticos más nuevos bloquean una parte de la maquinaria que la bacteria utiliza para construir sus durables paredes externas. Sin estas cubiertas resistentes y protectores, las bacterias mueren. La maquinaria enzimática (conocida como PBP2) estudiada por el grupo de Strynadka tiene dos partes principales: un extremo ensambla largas fibras de azúcar; el otro extremo las une a pequeños pedazos de proteína para formar una malla resistente.

El equipo de Strynadka proporciona una muy esperada imagen de la enzima utilizada en el primer paso de la vía bioquímica que inicia el ensamblaje de la cubierta de azúcar. El segundo paso es blanco de ataque de la penicilina y se ha estudiado bien.

Aunque los científicos han pasado muchos años identificando los componentes bacterianos cuyas características estructurales podrían tener debilidades que se pueden explotar con antibióticos, el avance en cuanto al descubrimiento de blancos de ataque de drogas reales ha sido lento. Las enzimas de la pared celular en particular han atormentado a los científicos, dijo Strynadka. La pared celular tiene todas las características de un gran

blanco de ataque de drogas, explicó. Es esencial para la supervivencia de todas las bacterias. Las enzimas que crean la pared celular sólo se encuentran en bacterias. Y es accesible; no se tiene que introducir antibióticos en la célula.

Los investigadores utilizaron para sus estudios estructurales al *Staphylococcus aureus*, que es un patógeno humano notorio. Una cepa epidémica de las bacterias conocidas como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina es resistente a varios antibióticos comunes, entre los que se encuentran la penicilina y la amoxicilina, y es un gran motivo de preocupación para el personal de enfermedades infecciosas de los hospitales. El estudiante postdoctoral Andrew Lovering, que es el primer autor del artículo, espera que las fotos tridimensionales que el grupo consiguió de la enzima del *S. aureus* que produce azúcar aceleren la búsqueda de un arma eficaz contra la infame superbacteria.

Las imágenes producidas por el equipo de Strynadka muestran la enzima congelada en su lugar por un antibiótico poderoso llamado moenomicina. La moenomicina se ha utilizado por décadas en la alimentación de animales para promover el crecimiento del ganado. Las bacterias han demostrado muy poca evidencia de resistencia a este antibiótico hasta el momento, y los científicos piensan que los compuestos relacionados podrían ser candidatos prometedores para el uso en seres humanos.

Esta enzima es un blanco de ataque impresionante para antibióticos, dijo Strynadka. Tenemos una comprensión totalmente nueva de la forma en la que funciona la enzima y de cómo un antibiótico animal muy bueno la inhibe. Aunque la moenomicina se absorbe mal en el cuerpo humano, la nueva comprensión de la forma exacta en la que interfiere con la función de la enzima bacteriana debería ayudar a que los científicos diseñen versiones modificadas que sean más adecuadas para el uso en personas.

La comprensión de la estructura de esta enzima también debería acelerar la búsqueda y el diseño de antibióticos nuevos, que están en constante demanda a medida que los microbios desarrollan continuamente nuevas formas de evadir las drogas que los investigadores diseñan para detenerlas. El tiempo que les lleva a las bacterias desarrollar resistencia a los antibióticos nuevos ha sido tan corto como un año, en el caso de la penicilina V, y tan largo como 30 años, en el caso de la vancomicina.

Los investigadores que intentaban resolver la estructura de esta enzima han luchado para reconstruir su ambiente celular en el laboratorio. Pero después de mucho jugar con distintas combinaciones de detergentes, iones y aditivos químicos, el equipo de Strynadka pudo cristalizar la enzima para que difractara rayos X en un patrón que revelaría en última instancia su estructura natural. Entonces pudieron repetir la hazaña para revelar la estructura cristalina de la enzima combinada con el antibiótico animal.

Sus resultados ayudan a revelar la forma en la que la enzima se prepara para ensamblar la cubierta de azúcar de la bacteria al tomar azúcares de un grupo que contiene lípido y azúcar, conocido como lípido II. Los investigadores

creen que el antibiótico, que es otro tipo de lípido azucarado, podría imitar a la molécula de lípido II al meterse en un pliegue de la enzima y tomar el espacio necesario para unirse al lípido II. Quisiéramos ver la enzima en un complejo con sus substratos naturales así como con los inhibidores, dijo Lovering. Mientras tanto, los científicos ahora tienen los detalles de su forma y conocen los puntos de contacto claves entre la enzima y el antibiótico.

La estructura de la enzima es la primera que se resuelve de un miembro de una familia de enzimas que quitan los azúcares de los lípidos y los unen a otros azúcares. Este proceso se utiliza en una amplia gama de reacciones bioquímicas, entre las que se encuentran las respuestas alérgicas y la señalización celular en el cáncer.