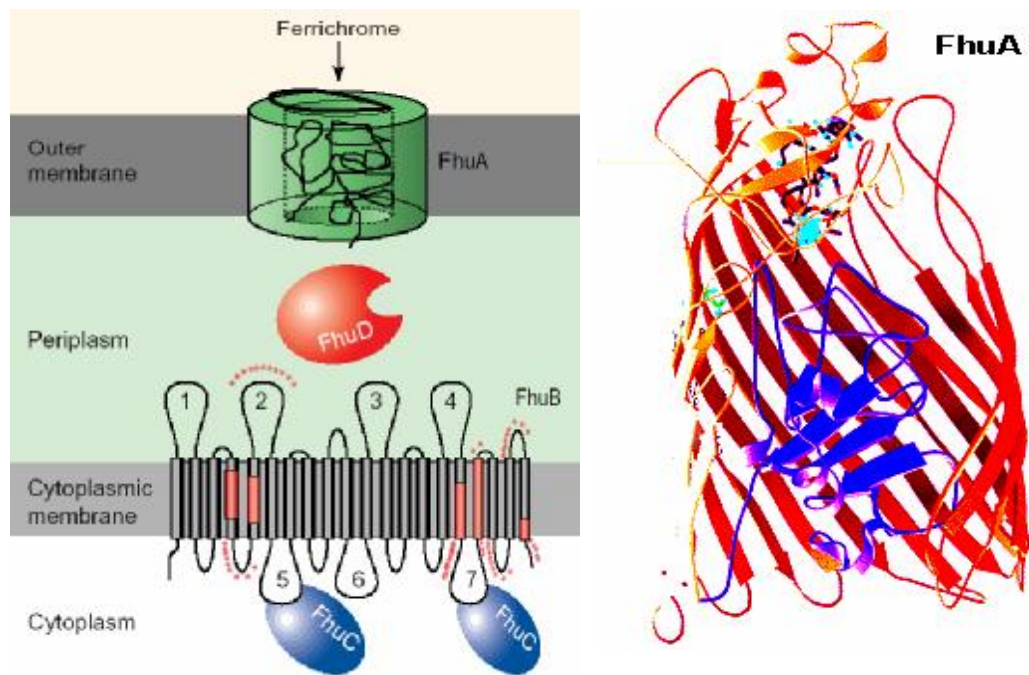


*Transporte activo de antibióticos a través de la membrana externa de bacterias Gram-negativas y sus implicaciones en el desarrollo de nuevos antibióticos.*



*Prof. Volkmar Braun*

Mikrobiologie/Membranphysiologie,

Universität Tübingen,

Auf der Auf Morgenstelle 28,

D-72076 Tübingen, Alemania.

Tel. (49) 7071 2972096

Facsímil (49) 7071 29 5843

Correo electrónico: [volkmar.braun@mikrobio.uni-tuebingen.de](mailto:volkmar.braun@mikrobio.uni-tuebingen.de)

**Resumen:**

La membrana externa de bacterias Gram-negativas forma una barrera de permeabilidad que normalmente reduce el acceso de antibióticos a las dianas intracelulares y las hace menos susceptible a los antibióticos que bacterias Gram-positivas, carentes de una membrana externa. Sin embargo, las bacterias Gram-negativas son muy susceptibles a los antibióticos, si éstos se transportan activamente a través de la membrana externa. Algunos antibióticos pueden usar sistemas de transporte activo de sustratos, con que comparten los rasgos estructurales. Como ejemplos están las sideromicinas y los derivados sintéticos de sideróforos-Fe<sup>3+</sup>, los cuales son transportados por la membrana externa mediante los sistemas de transporte de sideróforos-Fe<sup>3+</sup>. Un ejemplo bien estudiado es albomicina que tiene similitudes estructurales con el sustrato natural ferricromo; la albomicina y ferricromo son transportados por la proteína FhuA. Un derivado semisintético de rifamicina, CGP 4832 es también transportado por la proteína transportadora FhuA, aunque su estructura es completamente diferente a la del ferricromo. Las estructuras cristalizadas de FhuA unida al ferricromo, albomicina o rifamicina CGP 4832 revelan que los tres compuestos ocupan el mismo sitio de FhuA; este sitio es accesible desde el medio de cultivo a través de una cavidad en la superficie que acomoda los antibióticos. Hay un requisito estereoquímico bastante estricto para los grupos funcionales que encajan en el sitio activo de FhuA, pero una tolerancia bastante grande con respecto a la porción que se localiza en la cavidad. Estos datos dan información estructural precisa para el diseño de nuevos antibióticos muy activos compuestos de una mitad antibióticamente activa unida a un portador natural. Se han aislado varios portadores de sideróforos-Fe<sup>3+</sup> del tipo hidroxamato y catecolato unidos a los antibióticos de bacterias y otros se han sintetizado; su mayor eficacia se ha demostrado *in vitro* y en ratones. Se propone que las sideromicinas naturales y sintéticas puedan ser una alternativa para poder obtener nuevos antibióticos, solucionando así el aumento problemático de la resistencia de determinados patógenos a antibióticos.

## ***Las membranas previenen el acceso de los antibióticos a los sitios diana***

**Diapositiva 1:** Los antibióticos tienen que alcanzar sus sitios diana que se localizan en el periplasma, la membrana del citoplasma, o el citoplasma. La mayoría de los antibióticos alcanzan su diana por difusión, proceso que es impedido en mayor o menor grado por las membranas que rodean a las bacterias, dependiendo de las propiedades físicas de los antibióticos, del tamaño y de su balance hidrofílico/hidrofóbico. La conferencia de hoy se centrará en la membrana externa de bacterias Gram-negativas, que es la razón por la que ciertos antibióticos que son activos contra bacterias Gram-positivas (sin una membrana externa), no son activos contra las bacterias Gram-negativas. El obstáculo de la membrana externa, que impide curar infecciones bacterianas con los antibióticos, puede convertirse en una ventaja si los sistemas de transporte activo presentes en la membrana externa se usan para transportar a los antibióticos dentro de las células.

### ***La traslocación del sustrato a través de la membrana externa***

**Diapositiva 2:** Las bacterias Gram-negativas están rodeadas por una membrana externa que consiste en una bicapa lipídica en la que se insertan proteínas. Las proteínas determinan la permeabilidad de la membrana externa a los compuestos hidrófilos. Las proteínas se agrupan en tres clases funcionales con respecto a la captación de sustratos.

**Diapositiva 3:** La primera clase de proteínas de la membrana externa, las porinas, forman canales permanentemente abiertos, llenos de agua, a través de los cuales pueden difundir libremente compuestos de más de 600 Da, a favor de su gradiente de concentración. Las porinas (OmpF, OmpC) no reconocen los compuestos que fluyen a su través.

La segunda clase de proteínas también forma poros similares a los formados por las porinas, pero en este caso sí reconocen a sus sustratos. Las maltodextrinas se ligan a la proteína LamB, la sacarosa une a la proteína ScrY, los nucleósidos y deoxynucleósidos interaccionan con la proteína Tsx, y los fosfatos orgánicos e inorgánicos con la proteína PhoE. El movimiento de estos sustratos a través de la membrana externa es a favor de su gradiente de concentración y no consume energía. La unión a las proteínas de transporte acelera la velocidad de difusión, y la concentración de sustratos transportados puede ser mayor que la de aquellos tolerados por las porinas.

La tercera clase de proteínas de la membrana externa está relacionada con la captación de sideróforos férricos y de vitamina B<sub>12</sub>. El peso molecular de los sideróforos férricos está normalmente en el rango de 700 Da y superior; por consiguiente, la difusión a través de las porinas no es suficientemente rápida para permitir el crecimiento. La concentración de los sideróforos férricos es también demasiado baja para mantener el crecimiento por la difusión a través de la membrana externa, por ello los sideróforos se sueltan y se diluyen en el medio circundante, complejando al escaso hierro, y a menudo, en competencia con otros secuestradores férricos fuertes, como la transferrina humana y la lactoferrina. La insolubilidad de Fe<sup>3+</sup> requiere la formación de complejos férricos solubles para que hierro pueda ser transportado por las bacterias; así, Fe<sup>3+</sup> no se incorpora como ión, sino unido a sideróforos de bajo peso molecular.

**Diapositiva 4:** Siempre que los sideróforos férricos se encuentren una célula, se unirán a proteínas transportadoras; esta unión aumenta mucho la eficacia de captación férrica. *E. coli* K-12 expresa 7 sistemas transportadores de sideróforos férricos. Los sideróforos pueden ser producidos por bacterias u hongos. El gran número de sistemas de transporte desarrollados para un solo metal, no solo refleja la variedad de sideróforos en el medio circundante de las bacterias, sino también la necesidad absoluta de poder captar hierro, que es un elemento esencial en el centro activo de la mayoría de las enzimas redox.

Los sideróforos-Fe<sup>3+</sup> unen a proteínas muy específicas de la membrana externa con los valores de K<sub>d</sub> en el rango nanomolar, y son transportados por la membrana externa con gasto de energía celular. En el periplasma, los sideróforos son pasados a proteínas de unión, que los entregan a los transportadores ABC de la membrana del citoplasma. La energía es proporcionada por el ATP, y los transportadores contienen sitios de unión a ATP y se nombran colectivamente, por eso, transportadores ABC (ATP-binding cassette) Las bacterias Gram-positivas también contienen proteínas de unión que se fijan a la superficie externa de la membrana del citoplasma, que reconocen los sideróforos férricos, y que los translocan a los transportadores ABC en la membrana del citoplasma.

A continuación, se discutirá el sistema de transporte Fhu con detalle, ya que es el sistema de transporte activo de membrana externa mejor conocido, y sirve de paradigma para la comprensión de los otros sistemas de transporte.

***La estructura cristalizada de FhuA muestra las bases  
para comprender como actúa FhuA como transportador***

**Diapositiva 5:** FhuA sirve como el transportador para el ferricromo, un hidroxamato- $\text{Fe}^{3+}$  sintetizado por el hongo *Ustilago sphaerogena*, que se libera al medio de cultivo y que puede ser usado por *E. coli* y muchas otras bacterias Gram-negativas y Gram-positivas, como una fuente de hierro. FhuA también transporta el antibiótico albomicina, un análogo estructural de ferricromo, y el antibiótico rifamicina CGP 4832, que no tiene la similitud estructural al ferricromo. Los mutantes sin el gen de FhuA, ya no transportan el ferricromo, son resistente a albomicina, y son tan sensibles a rifamicina CGP 4832 como a rifamicina no modificada (Rifampicina<sup>®</sup>).

El transporte activo consume la energía. Sin embargo, no hay ninguna fuente de energía en la membrana externa. La energía es más bien proporcionada por el gradiente de protones en la membrana del citoplasma. La pregunta es cómo se transfiere la energía de la membrana citoplasmática a la membrana externa. Este traslado de energía intermembrana se logra mediante el complejo **Ton**, compuesto de las proteínas TonB, ExbB, y ExbD. La proteína TonB está en contacto directo con FhuA, y hay evidencia indirecta que la energización de TonB cambia la conformación estructural de TonB, y en esta forma interacciona con FhuA, convirtiéndolo en un transportador activo. Como veremos, los cambios conformacionales en FhuA, probablemente, sueltan el ferricromo del sitio de unión a FhuA y abren un canal en FhuA a través del cual el ferricromo se transloca al periplasma.

**Diapositiva 6:** En 1998, las estructuras cristalinas de FhuA y de FhuA cargado con ferricromo se publicaron con una resolución de 2.7 Å, por dos grupos de investigación independientes. FhuA tiene 22 hebras  $\beta$  antiparalelas que forman un barril  $\beta$ , similar al de las porinas, que forman barriles  $\beta$  de 16 o 18 hebras. En contraste con las porinas, el barril  $\beta$  de FhuA está completamente cerrado por los residuos 19 a 159, que forman una estructura globular que entra en el barril  $\beta$  por el lado del periplásmica y es por esta razón designada como el corcho o tapón. El ferricromo se liga a un bolsillo que se expone a la superficie celular sobre la interfase de la membrana externa.

**Diapositiva 7:** La unión del ferricromo causa un movimiento del tapón 1.7 Å hacia el ferricromo y una gran transición estructural en la porción expuesta hacia el periplasma, donde una pequeña  $\alpha$ -hélice se desenrolla, y el Glu-19 se mueve 17.3 Å con respecto a la posición anterior del carbono  $\alpha$ . El movimiento inducido por el ferricromo a través de la molécula de FhuA y a través de toda la membrana externa no abre el canal del barril  $\beta$ . Se piensa que esto ocurre por la entrada de energía de la membrana del citoplasma a través del dispositivo de transferencia de energía del sistema Ton.

### ***FhuA es un transportador activo de antibióticos***

La mayoría de los antibióticos difunden en las bacterias. Su eficacia, medida por la concentración inhibitoria mínima (MIC), es determinada por la velocidad de difusión y la actividad en los sitios diana. Los mecanismos adicionales y específicos que confieren la resistencia a antibióticos no se discutirán en esta conferencia. Las bacterias Gram-negativas son normalmente menos sensibles a los antibióticos que las bacterias Gram-positivas porque ellas contienen una membrana externa que funciona como una barrera de permeabilidad. Sin embargo, si los antibióticos se transportan activamente por la membrana externa, su MIC puede ser más bajo en Gram-negativas que en las bacterias Gram-positivas porque el antibiótico es acumulado en el periplasma, donde los antibióticos  $\beta$ -lactámicos inhiben la biosíntesis de mureina, o crean un fuerte gradiente de concentración en el citoplasma, aumentando así la velocidad de difusión, o bien antibiótico puede transportarse activamente a través de la membrana del citoplasma.

### ***FhuA–albomicina: la primera estructura cristalizada de un transportador proteico de antibióticos***

Albomicina es un antibiótico de amplio-espectro con una actividad inhibitoria excelente contra las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. La concentración inhibitoria mínima para *E. coli* K-12 es 100 veces más baja que la de la ampicilina. Albomicina pertenece a la clase de sideromicinas que contienen  $\text{Fe}^{3+}$ . La cepa productora de albomicina *Streptomyces* specWS116 sintetiza tres derivados, que difieren cadenas laterales de pirimidina.

**Diapositiva 8:** Albomicina está compuesta de un trihidroxamato, que une  $\text{Fe}^{3+}$ , un péptido de unión, y una de tioribosil pirimidina que le confiere actividad antibiótica

La alta actividad específica de albomicina se debe al transporte activo a través de la membrana externa y la membrana del citoplasma en las bacterias, vía el sistema de transporte de análogos estructurales de ferricromo. La porción de albomicina que es análoga al ferricromo sirve como el portador del grupo antibióticamente activo, la tioribosil pirimidina. Albomicina, como el ferricromo, es transportada a través de la membrana externa por la proteína FhuA. En el periplasma, el albomicina se une a la proteína FhuD la cual dona la albomicina a la proteína FhuB situada en la membrana del citoplasma. Después del ser transportada al citoplasma, el hierro se suelta de la albomicina, y la tioribosil pirimidina tiene que ser separada por corte, en *E. coli*, éste es catalizado principalmente por la peptidasa N. Los mutantes desprovistos de actividad peptidasa de N son resistentes a albomicina, y la albomicina sirve entonces sólo como un transportador férrico.

La mayoría de la tioribosil pirimidina permanece dentro de la célula, mientras que el portador se suelta de nuevo al medio. Albomicina es uno de los muy pocos antibióticos de los que se ha caracterizado su transporte y activación intracelular. La diana intracelular no se ha identificado. La falta de mutantes de diana-resistentes a albomicina hace pensar en varios blancos y/o las funciones esenciales de las dianas. La estructura de la tioribosil pirimidina hace que, probablemente, albomicina interfiera con el metabolismo de los ácidos nucleicos y/o con funciones relacionadas, como la biosíntesis de proteínas.

Albomicina se ha co-cristalizado con FhuA, para determinar, si se liga al sitio de unión del ferricromo de FhuA, cómo encaja en el sitio de unión, si la porción tioribosil pirimidina impide estéricamente el acceso al sitio de unión del ferricromo y donde se localiza en FhuA esta cadena lateral voluminosa. Además, los sitios de unión adicionales de FhuA podrían producir una unión más fuerte a FhuA, dando lugar a una velocidad más baja de transporte de albomicina.

**Diapositiva 9:** La estructura cristalizada revela que la porción hidroxamato-Fe<sup>3+</sup> de la albomicina ocupa el mismo sitio en FhuA y se une por los mismos aminoácidos que el ferricromo.

**Diapositiva 10:** Los sitios predominantes de unión son residuos aromáticos (69%). La porción de tioribosil pirimidina se une en el bolsillo externo y están involucrados cinco residuos; los cuales no intervienen en la unión del ferricromo. Estos sitios de unión adicionales no impiden la liberación de albomicina de FhuA, ni el transporte a través de FhuA.

La estructura del co-cristal FhuA-albomicina también ha revelado la hasta ahora desconocida estructura de la albomicina y la estructura competente para ser transportada.

**Diapositiva 11:** El resultado más inesperado fue la existencia de dos estructuras de albomicina en el cristal: una extendida y una compacta. Ambas estructuras encajan en la cavidad externa de FhuA y ocupan siete ligandos, de aminoácidos diferentes. La cavidad externa de FhuA expuesta al solvente es suficientemente grande para acomodar la voluminosa cadena lateral de la albomicina.

Con la composición modular de albomicina, en que el portador férrico se une mediante un péptido de unión a la porción antibióticamente activa del tioribosil pirimidina, la naturaleza proporciona una pista de cómo se pueden diseñar antibióticos muy eficaces, que puedan transportarse activamente en las bacterias. Tales antibióticos podrían ensamblarse sintéticamente a partir de hidroxamatos-Fe<sup>3+</sup>, que encajan en el centro activo de los transportadores y de un antibiótico, que difunde demasiado despacio en las células para ser utilizado como fármaco. La estructura de FhuA–albomicina demuestra que las cavidades llenas de agua en los transportadores, pueden tolerar antibióticos bastante grandes, que no tienen que estar estructuralmente relacionados con el portador. Esta tolerancia no es exclusiva de FhuA, ya que la albomicina es transportada muy bien por la membrana del citoplasma, y en este proceso tiene que ser reconocida por las proteínas de FhuD y FhuB.

### ***La estructura de cristal de FhuA unida a rifamicina CGP 4832***

En 1987, un grupo de Ciba-Geigy desarrolló un derivado de rifamicina semisintético, el CGP 4832, con una actividad 200 veces superior contra muchas bacterias Gram-negativas que la rifamicina no modificada. Se mostró entonces con mutantes, que rifamicina CGP 4832 se transporta por FhuA desde la membrana externa de *E. coli* y que se requiere la actividad de TonB. Los mutantes en los genes del *fhuBCD* que codifican las proteínas requeridas para el transporte activo de ferricromo a través de la membrana del citoplasma muestran una sensibilidad CGP 4832 inalterada. Nuestros esfuerzos por averiguar si CGP 4832 también se transporta activamente por la membrana del citoplasma sólo rindió las mutaciones en los genes *fhuA*, *tonB*, *exbB*, y *exbD*, requeridos para el transporte por la membrana externa, lo que sugiere que CGP 4832 cruza la membrana del citoplasma por difusión en lugar de por transporte.



**Diapositiva 12:** El uso de FhuA como el transportador para CGP 4832 era sorprendente ya que CGP 4832 no contiene hierro y no tiene parecido estructural con el ferricromo. Por tanto, era particularmente atractivo determinar la estructura de FhuA cargada con CGP 4832.

**Diapositiva 13:** El análisis de los datos de difracción de rayos X reveló que CGP 4832 ocupa mayoritariamente en FhuA, el sitio usado también por el ferricromo. Interesantemente, de los 16 residuos de aminoácidos de FhuA que ligan CGP 4832, sólo 5 residuos reconocen la cadena lateral de CGP 4832, que la diferencian de la rifamicina no modificada. Nueve de los residuos que ligan CGP 4832, también unen al ferricromo. Dos residuos aminoacídicos adicionales unen específicamente a la cadena lateral de CGP 4832, mientras que los otros residuos se unen a los sitios que CGP 4832 comparte con la rifamicina.

**Diapositiva 14:** La estructura de la Rayos-X de CGP 4832 unida a FhuA, también revela la conformación de CGP 4832, y mostró que es muy diferente a la del ferricromo y la albomicina. Es una casualidad que la cadena lateral de CGP 4832, diferente de la rifamicina, se oriente de tal forma que sus residuos encajen en el sitio de unión de FhuA.

La cavidad de FhuA hacia la superficie celular a través de que los substratos difunden al sitio de unión que es bastante grande para acomodar las diferentes estructuras y tamaños.

En contraste con CGP 4832 que se transporta activamente sólo al periplasma, la albomicina se transporta activamente también en el citoplasma. Al parecer, las proteínas de transporte que catalizan el transporte por la membrana del citoplasma toleran, como FhuA, adiciones bastante grandes al ferricromo. Esto realmente se ha demostrado al cristalizar la proteína FhuD con galicromo, un análogo estructural de ferricromo, en el que el hierro se reemplaza por galio.

**Diapositiva 15:** La estructura cristalina de la proteína FhuD revela una alta tolerancia a las substituciones en el sitio del ferricromo, ya que el galicromo no se une profundamente en el bolsillo expuesto a la superficie de la molécula. Esto está en contraste con las estructuras de transferrina y lactoferrina, que contienen el hierro unido en un bolsillo profundo que está cerrado cuando el hierro está unido, y abierto cuando es liberado. La apertura y cierre de los dos dominios de FhuD se previenen por una hélice rígida, que fija los dos dominios en una sola posición.

**Diapositiva 16:** La exposición a la superficie tiene como consecuencia que la cadena lateral de albomicina no se vea en la estructura del co-cristal de FhuD, ya que la cadena lateral es flexible.

Para el diseño de antibióticos sintéticos, los datos de FhuA y FhuD son muy importantes, ya que ellos demuestran la alta tolerancia de las proteínas de transporte por las modificaciones realizadas sobre substratos naturales. Porciones antibióticamente activas pueden agregarse sin deterioro del transporte activo.

### *Otras sideromicinas del tipo del hidroxamato*

**Diapositiva 17:** Hay otras dos sideromicinas cuyas estructuras son conocidas. Éstas son la ferrimicina A y la salmicina. Salmicina inhibe la biosíntesis de proteínas a través del disacárido, el modo de acción no es conocido. Ambos antibióticos son probablemente captados por transporte activo mediante el sistema transportador de ferrioxamina B, porque la ferrioxamina B se opone a su acción, que probablemente ocurre por la inhibición competitiva del transporte y no a los sitios de unión.

Voy a extender esta presentación a los **conjugados sintéticos catecolato-cefalosporina-Fe<sup>3+</sup>**, que son captados activamente en el periplasma, donde actúan, por las proteínas de transporte de membrana externa del tipo FhuA, que transportan los complejos lineales de catecolato-hierro.

Sus valores de MIC están frecuentemente por debajo de 1 µg/ml, particularmente contra las bacterias Gram-negativas, incluyendo *P. aeruginosa*. Sus actividades antimicrobianas pueden superar la actividad de las cefalosporinas no modificadas en más de 100 veces. Los derivados de cefalosporina más activos contienen un grupo del catecol, como el que contiene el sideróforo de Fe<sup>3+</sup>, denominado enterobactina en *E. coli*. La supresión de uno o los dos grupos hidroxilo que unen al hierro fuertemente, reduce la actividad de las catecol-cefalosporinas. Su alta actividad se relaciona con su transporte activo en el periplasma. Por ejemplo, mutantes resistentes de cinco cepas sensibles de *E. coli* son 500 veces menos sensibles al derivativo de cefalosporina E-0702 que las cepas salvaje. Las cepas resistentes están mutadas en el gen *tonB*. Como la proteína TonB está relacionada con el transporte de hierro, se asume que los derivados de cefalosporina unen hierro. La quelatación específica de hierro se demostró espectroscópicamente. Además, la actividad de los antibióticos depende del suministro de hierro a las células y es alta bajo condiciones de escasez de hierro, y baja en condiciones de abundancia de hierro. La falta o sustitución de los grupos hidroxilo quelatantes de hierro reducen la actividad de las catecol-cefalosporinas a nivel de las

cefalosporinas no sustituidas. Otros estudios han demostrado, la implicación de las proteínas receptoras de catechol-Fe<sup>3+</sup>, Fiu y Cir, en el transporte del catecol-cefalosporinas en *E. coli*. La limitación de hierro aumenta la susceptibilidad de la cepa *E. coli* E-0702 en 4000 veces con respecto al mutante transporte-negativo de *tonB*, y 2000 veces con respecto al doble mutante *cir fiu*. La concentración inhibitoria mínima para estos mutantes sin represor férrico Fur, es aún más baja (8000 y 4000 veces, respectivamente). Los derivados de cefalosporina se unen a PBP3 (penicillin binding protein 3) con una afinidad similar a la de las cefalosporinas no sustituidas (I<sub>50</sub> 0.03-0.13 µg/ml); esto demuestra claramente que la alta actividad de la catecol-cefalosporinas es producida por su transporte activo. La determinación de la velocidad de hidrólisis de E-0702 sin hierro en el periplasma por la β-lactamasa TEM, como una medida de la entrada de E-0702 en el periplasma, ha revelado claramente una dependencia de Fiu y Cir, y sugiere que E-0702 sin hierro unido es también transportada. Ya que las cefalosporinas tienen que entrar en el periplasma, dónde se localiza su sitio diana, el transporte activo a través de la membrana externa es suficiente para aumentar su actividad antibiótica.

La eficacia de la catecol-cefalosporina L-658,310 sola y en combinación con la gentamicina contra *P. aeruginosa* ha sido determinada en ratones. La dosis eficaz de L-658,310 es 30.4 mg/kg, de gentamicina es 63.3 mg/kg, y de los dos antibióticos combinados es de 2 mg/kg. El ensayo consistió en 32 dosis LD<sub>50</sub>, y los antibióticos se administraron hipodérmicamente a las 0 y 6 h después de la infección. El número de supervivientes fue medido después de 7 días de observación.

### ***Resistencia a los antibióticos portadores de hierro.***

En el laboratorio, las bacterias resistentes surgen en cada placa de agar rico en nutrientes sembrado con bacterias sensibles y antibióticos, que son transportados al interior de las bacterias por los sistemas de transporte activo sideróforo-Fe<sup>3+</sup>. Cuanto más alto es el número de genes involucrado en un sistema de transporte, más alta es la frecuencia de resistencia. Sin embargo, cuando dos sistemas de transporte son usados por un antibiótico, por ejemplo Cir y Fiu para las catecol-cefalosporinas, la frecuencia de mutantes resistentes es baja. Aunque la alta frecuencia de resistencia parece desaconsejar desarrollo de tales antibióticos como fármacos antibacterianos, la situación *in vivo* podría ser bastante diferente. En los pocos ensayos no publicados y conocidos por el conferenciante, para evaluar la eficacia *in vivo* de antibióticos transportadores de hierro, la resistencia en ratones no es un problema. En casos dónde un sistema de transporte de hierro es importante para la proliferación de las bacterias patogénicas, la pérdida del sistema de transporte férrico es

perjudicial. Incluso cuando existen varios sistemas de transporte de hierro, y uno solo se vuelve inactivo por el antibiótico, el inactivado puede ser el sistema de transporte esencial para que las bacterias puedan sobrevivir y multiplicarse en el sitio de infección dentro del organismo humano. Bajo estas circunstancias, da igual si el número de bacterias se ha reducido por el antibiótico o por la pérdida del suministro férrico, ya que bajo ambas condiciones, el sistema de defensa inmune gana tiempo para acabar con la infección.

### *Perspectiva*

La proliferación de bacterias resistentes es un problema creciente; por consiguiente, la posibilidad de desarrollar antibióticos que son transportados al interior de las células bacterianas por los sistemas de transporte de hierro no debe ignorarse. El transporte activo reduce la concentración inhibitoria mínima más del 100 veces, y así baja el riesgo de toxicidad antibiótica. Las bacterias, también, se matan más rápidamente porque la concentración intracelular inhibitoria del antibiótico se logra más pronto. Las estructuras cristalinas de la proteína transportadora de FhuA cargada con el antibiótico albomicina o rifamicina CGP 4832 proporcionan, las primeras nociones del alto grado de tolerancia a distintas estructuras aceptadas por la proteína de transporte, y apoya fuertemente la posibilidad de unir antibióticos a los portadores de sideróforos-Fe<sup>3+</sup> para facilitar así, su entrada en bacterias patógenas.

Más información y material: <http://www.um.es/catedrabioferma>