



El desequilibrio en la actividad de las enzimas que compactan el ADN causa la muerte de las bacterias

- Una investigación del ISCIII ha logrado nuevo conocimiento para buscar nuevas terapias contra infecciones bacterianas, al revelar que el equilibrio en la actividad de dos proteínas que compactan el ADN de las bacterias es clave para su supervivencia, y al sugerir que una de estas enzimas, la topoisomerasa I, puede ser una diana para desarrollar nuevos antibióticos.

16 de marzo de 2023. Un equipo de investigadoras del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) ha publicado [un artículo en la revista *Frontiers in Microbiology*](#) que revela que el equilibrio de la actividad de las dos principales enzimas que permiten la compactación del ADN de las bacterias es imprescindible para que las células bacterianas sobrevivan y lleven a cabo sus funciones biológicas. Este conocimiento básico es relevante para investigar el desarrollo de posibles tratamientos contra infecciones bacterianas. La investigación sugiere que una de estas proteínas, la enzima topoisomerasa I, es una buena diana para desarrollar nuevos antibióticos.

El artículo está firmado por Míriam García-López, Adela González de la Campa y María-José Ferrándiz, investigadoras de la Unidad de Genética Bacteriana del Centro Nacional de Microbiología del ISCIII, y por Diego Megías, de la Unidad de Microscopía Confocal del Instituto.

El estudio se ha centrado en el papel de las topoisomerasas, las enzimas responsables de dar forma al ADN para que sea capaz de replicarse y controlar la síntesis de proteínas. En concreto, las investigadoras se han centrado en la labor de dos de estas topoisomerasas, denominadas girasa y topoisomerasa I, en las

células bacterianas, tomando como modelo la bacteria *Streptococcus pneumoniae*, principal causante de infecciones como la neumonía.

Los resultados señalan que el equilibrio de las actividades de la girasa -que aumenta la compactación del ADN- y la topoisomerasa I -que la disminuye- determina la topología del ADN y la viabilidad celular en las bacterias. Según han determinado las investigadoras, la ausencia de la topoisomerasa I provoca la muerte de las bacterias debido a un aumento excesivo en la compactación del ADN, ya que en ausencia de esta enzima la actividad de la girasa queda desequilibrada.

También se ha comprobado que la producción controlada de la topoisomerasa I revierte este efecto letal en las bacterias, al restablecerse el nivel adecuado de compactación del ADN para llevar a cabo procesos esenciales como la replicación y transcripción del material genético, algo fundamental para la supervivencia celular.

Ingeniería genética y microscopía confocal

La investigación se ha centrado en una cepa de *Streptococcus pneumoniae*, desarrollada mediante ingeniería genética, en la que se ha manipulado la cantidad de topoisomerasa I para analizar el efecto de la presencia de diferentes cantidades de esta enzima en el crecimiento y la compactación del ADN. Para llevar a cabo esta evaluación se ha utilizado un novedoso método de microscopía confocal de alta resolución, que permite discernir el nivel de compactación del ADN de la bacteria.

La bacteria Streptococcus pneumoniae es un importante patógeno humano, ya que causa cada año en torno a un millón de muertes en menores de cinco años por infecciones como la neumonía. Una de las principales amenazas para tratar las infecciones causadas por esta bacteria es su resistencia a las terapias basadas en antibióticos, como los beta-lactámicos y los macrólidos, lo que obliga a que los tratamientos se basen en otros compuestos como fluoroquinolonas, recomendadas para las infecciones neumocócicas gracias a su efecto sobre la girasa.

En la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas que actúen sobre estas enzimas ligadas a la compactación del ADN, las investigadoras del ISCIII descubrieron hace años un compuesto, llamado seconeolitsina, eficaz para combatir patógenos humanos como *Streptococcus pneumoniae* y *Mycobacterium tuberculosis*. En el estudio ahora publicado, las autoras señalan que la topoisomerasa I es una diana idónea para el diseño y desarrollo de nuevos antibióticos. Además, estos hallazgos ofrecen una nueva perspectiva sobre el balance de las actividades de la girasa y la topoisomerasa I sobre el ADN, abriendo nuevas vías de investigación para el uso de tratamientos combinados contra las infecciones bacterianas.

- Referencia del artículo: [García-López, M.](#); [Megías, D.](#); [María-José Ferrándiz, M.J.](#); [de la Campa, A.G.](#) The balance between gyrase and topoisomerase I activities determines levels of supercoiling, nucleoid compaction, and viability in bacteria. *Frontiers Microbiol.* 2023, 13, 1094692. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1094692>.

