

Siderofory bakteryjne – rola w patogenezie i potencjał wykorzystania w diagnostyce

1. Wprowadzenie

Do prawidłowego funkcjonowania i wzrostu organizmów żywych zarówno ludzi, jak i bakterii niezbędne jest żelazo. Mikroelement ten występuje na dwóch różnych stopniach utlenienia: jako jon żelazawy (Fe^{2+}) rozpuszczalny w roztworach fizjologicznych oraz jako jon żelazowy (Fe^{3+}), który nie tworzy roztworów wodnych [1].

Dzięki swoim właściwościom oksydo-redukcyjnym, żelazo wpływa na poprawne funkcjonowanie bardzo licznej grupy enzymów, m.in. cytochromów, oksydoreduktaz NADH-CoQ10, oksydoreduktazy bursztynianu-CoQ10. Enzymy te biorą udział w ważnych dla życia procesach metabolicznych, w czasie których produkowane są cząsteczki ATP. Bez udziału żelaza niemożliwe jest oddychanie. Żelazo wchodzi w skład hemoglobiny – białka transportującego tlen z płuc do wszystkich komórek w ludzkim organizmie. Ponadto bierze udział w neurogenezie, różnicowaniu komórek mózgu oraz jest kofaktorem licznych enzymów uczestniczących w syntezie neuroprzekaźników. W sytuacji niedoboru żelaza odpowiedź układu odpornościowego jest bardzo osłabiona [1, 2].

W komórkach bakteryjnych rola tego pierwiastka jest równie istotna i opiera się na zdolności jonów żelaza do utleniania i redukcji. Enzymy redoks znajdują się w cytozolu lub związane są z błoną komórkową, a jednym z ważniejszych jest reduktaza rybonukleotydowa – kluczowy enzym w procesie syntezy DNA. Ponadto jon żelazowy często jest końcowym akceptorem elektronów w łańcuchu oddechowym bakterii beztlenowych [3].

Do prawidłowego funkcjonowania i wzrostu komórka bakteryjna wymaga 10^{-7} M wolnych jonów żelazowych. W organizmie żywiciela bakteria musi zmierzyć się z bardzo ograniczonym dostępem do tego kluczowego pierwiastka. Większość komórkowego żelaza gospodarza jest związana z jego białkami, a stężenie wolnych jonów żelaza we krwi jest o wiele za niskie do swobodnej dyfuzji. Aby zaspokoić zapotrzebowanie na ten mikroelement, mikroorganizmy produkują siderofory, czyli różnorodne chemicznie cząsteczki chelatujące jony i rozpoczynają konkurencję z gospodarzem o dostępną pulę żelaza [3].

2. Różnorodność sideroforów

Siderofory są produkowane przez szeroką grupę organizmów: rośliny (fitosiderofory), grzyby oraz bakterie Gram ujemne i Gram dodatnie. Istnieją dwie główne drogi syntezy sideroforów: zależna lub niezależna od syntetaz peptydów nierybosomowych (ang. *nonribosomal peptide synthetases*, NRPSs). Są to związki o niewielkiej masie

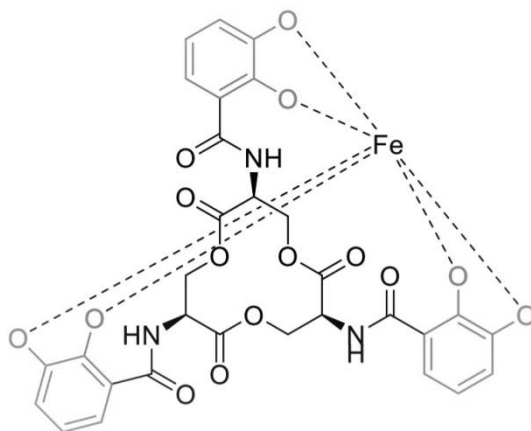
¹ rosinska.aleks@gmail.com, Katedra Biotechnologii Molekularnej i Mikrobiologii, Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska.

² beata.krawczyk@pg.edu.pl, Katedra Biotechnologii Molekularnej i Mikrobiologii, Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska.

cząsteczkowej i wysokim powinowactwie do jonów metali, głównie żelazowych, ale stwierdzono również powinowactwo do jonów m.in. glinu, cynku, miedzi, kadmu, ołowiu i galu. Do tej pory sklasyfikowano ponad 500 sideroforów chemicznie różniących się pod względem grup wiążących. Trzy podstawowe typy to siderofory katecholowe, hydroksamowe i karboksylanowe. Występują również chelatory, które zawierają więcej niż jeden rodzaj grupy wiążącej [4-6].

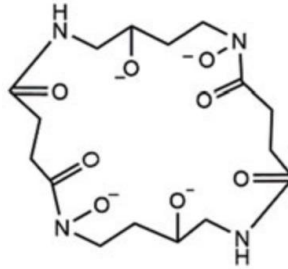
2.1. Grupy wiążące

Siderofory katecholowe jako grupę wiążącą jony Fe^{3+} wykorzystują kwas 2,3-dihydroksybenzoesowy. Ligand jest syntetyzowany przez syntetazę peptydów nierybosomowych. W 1971 roku wyizolowano pierwszy katecholowy siderofor – enterobaktynę. Jest ona prawdopodobnie najlepiej zbadanym i powszechnie produkowanym sideroforem przez bakterie Gram ujemne, tj. *Escherichia coli*, ale także Gram dodatnie, np. *Streptomyces* spp. (rys. 1). Częsteczka składa się z cyklicznego szkieletu, połączonego trzema grupami chelatującymi. Innym powszechnie produkowanym sideroforem w tej grupie jest korynebaktyna. Wyizolowano ją z *Corynebacterium glutamicum* oraz *Bacillus subtilis*. Do grupy sideroforów katecholowych należy także amonobaktyna produkowana przez *Aeromonas hydrophila* czy seratiochelina pochodząca od bakterii *Serratia marcescens* [5-8].



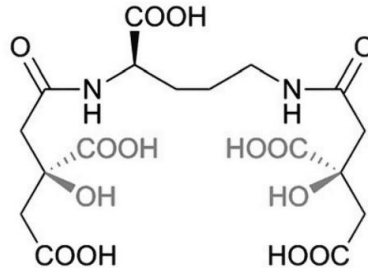
Rysunek 1. Enterobaktyna, schematyczna reprezentacja sekwestracji żelaza.
Opracowanie własne na podstawie [6]

Siderofory hydroksamowe to z kolei grupa związków, których synteza nie zależy od NRPS. Podobnie jak związki katecholowe mogą tworzyć pierścienie albo cząsteczki liniowe. Mają jednak niższe powinowactwo do metali niż siderofory katecholowe. Za wiązanie jonów odpowiedzialna jest zdeprotonowana grupa hydroksylowa. Do związków tych można zaliczyć alkaligin (rys. 2), wyizolowany po raz pierwszy z bakterii *Alcaligenes denitrificans* oraz *Bordetella pertussis* [8-11].



Rysunek 2. Alkaligin, przedstawiono zdeprotonowane grupy hydroksylowe odpowiedzialne za wiązanie jonów metali. Opracowanie własne na podstawie [11]

Siderofory karboksylanowe powstają na drodze syntezy niezależnej od NRPS. Mają najniższe powinowactwo do jonów żelaza w fizjologicznym pH, za to są skutecznymi chelatorami w środowisku kwasowym (w odróżnieniu od sideroforów katecholowych i hydroksamowych, które w $\text{pH} < 7$ pozostają protonowane). Bakteria *Staphylococcus aureus* produkuje polikarboksylowe siderofory nazywane stafyloferryną A (rys. 3) oraz stafyloferryną B [10, 11].



Rysunek 3. Stafyloferryna A. Opracowanie własne na podstawie [12]

Wiele sideroforów klasyfikuje się jako mieszane, posiadające więcej niż jeden rodzaj grup wiążących żelazo. Należą do nich m.in. jersinobaktyna produkowana przez *Yersinia pestis*, aerobaktyna pochodząca z *Escherichia coli*, *Vibrio* spp. oraz *Klebsiella pneumoniae* czy petrobaktyna, której źródłem jest *Bacillus anthracis* [10, 11].

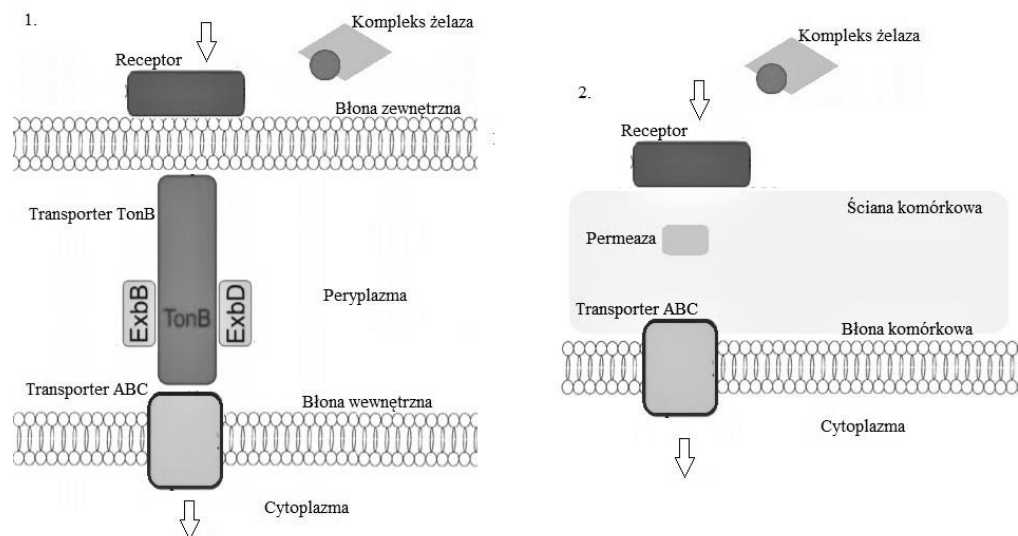
2.2. Dwie drogi syntezy sideroforów

Istnieją dwie główne drogi syntezy sideroforów. Pierwsza zachodzi z udziałem syntetaz peptydów nierybosomowych, czyli głównie enzymów bakteryjnych i grzybiczych. Jest to grupa związków produkująca liczne peptydy o różnorodnej strukturze i funkcji bez wykorzystywania RNA jako matrycy. Do prawidłowego funkcjonowania NRPS konieczny jest określony zestaw trzech domen katalitycznych odpowiedzialnych za: adenylację (wybór odpowiedniego substratu), transport peptydów i kondensację. Za różnorodność powstających sideroforów mogą odpowiadać addytywne domeny, które mogą się pojawić w cząsteczce enzymu, ale nie są konieczne do jego prawidłowego funkcjonowania. Druga droga syntezy jest niezależna od NRPS. Wykorzystywana jest tutaj autonomicznie pracująca grupa enzymów, napędzana przez ATP, swobodnie korzystających z dostępnych półproduktów. Enzymy te dzielą się na trzy rodziny

w zależności od specyficzności substratowej: grupa A wykorzystuje kwas cytrynowy, grupa B – kwas α -ketoglutaryny natomiast grupa C katalizuje reakcję kondensacji pochodnych kwasu cytrynowego lub bursztynowego. Reakcja zaczyna się od aktywacji substratu poprzez adenylację, a następnie zachodzi wychwyt grupy nukleofilowej np. alkoholowej lub aminowej [8, 11, 12].

2.3. Transport żelaza u bakterii Gram dodatnich i Gram ujemnych

System odpowiedzialny za transport żelaza różni się u bakterii Gram dodatnich i Gram ujemnych (rys. 4). W przypadku bakterii Gram ujemnych białka tworzą kompleks z jonami metalu, który oddziałuje z receptorami błonowymi (ang. *outer membrane protein*) związanymi z zewnętrzną błoną komórkową. Następnie kompleks żelaza jest transportowany do cytoplazmy poprzez transporter zależny od TonB i transporter ABC. W przypadku bakterii Gram dodatnich kompleks żelaza lokalizuje na ścianie komórkowej właściwy receptor powierzchniowy. Następnie odpowiednia permeaza transportuje żelazo przez ścianę komórkową. Do wnętrza komórki kompleks żelazowy przenoszony jest za pośrednictwem transportera ABC [13].



Rysunek 4. Schematyczne przedstawienie dróg transportu sideroforów do wnętrza komórki. 1 – schemat transportu kompleksu żelaza do wnętrza komórki bakterii Gram ujemnej. 2 – schemat transportu żelaza do wnętrza komórki bakterii Gram dodatniej. Opracowanie własne na podstawie [13]

3. Siderofory jako czynniki wirulencji bakterii

Ze względu na swoje zdolności do utleniania i redukcji żelazo jest mikroelementem kluczowym dla funkcjonowania organizmów. Z drugiej strony wolny jon Fe^{2+} ulega reakcji Fentona tj. reaguje z nadtlakiem wodoru tworząc reaktywne formy tlenu – rodniki hydroksylowe. Rodnik $OH\cdot$ jest silnie reaktywną, utleniającą cząsteczką, która może uszkadzać DNA [14]. Homeostaza żelaza w organizmie jest pod ścisłą kontrolą. Większość jonów jest związana z białkami gospodarza takimi jak: hemoglobina, transferyna, ferrytyna czy laktoferyna. W czasie infekcji produkcja białek wchodzących

w kompleks z żelazem zwiększa się. Taka odporność odżywcza znacząco zmniejsza pulę żelaza dostępną dla bakterii [15, 16].

Infekcja oka jest stosunkowo poważnym problemem, nieleczone może doprowadzić nawet do utraty wzroku. Narząd wzroku w czasie zakażenia rozpoczyna produkcję laktoferryiny (Lf) jako mechanizm obronny przed patogenem. Lf to białko o wielkości 82 kDa, które jest wytwarzane w gruczołach łzowych. Laktoferyna wiąże się z wolnym, międzykomórkowym żelazem i ogranicza dostęp do wolnych jonów żelaza, hamując jednocześnie rozwój bakterii. Zapalenie rogówki bardzo często jest powodowane przez Gram ujemną pałeczkę *Pseudomonas aeruginosa*, która może formować biofilm na powierzchni soczewki kontaktowej. Struktura ta zwiększa odporność bakterii, wydłuża czas kontaktu mikroorganizmu z narządem wzroku i ułatwia infekcję. Do formowania biofilmu bakteria wymaga dwóch sideroforów: piocheliny i piowerdyny, które skutecznie konkurują o żelazo z produkowaną przez narząd gospodarza laktoferyną. Szczepy *P. aeruginosa* ze znoautowanym genem *pvdE*, kodującym syntetazę piowerdyny, nie są w stanie formować biofilmu i wzrost ich jest znacząco zahamowany [17-19].

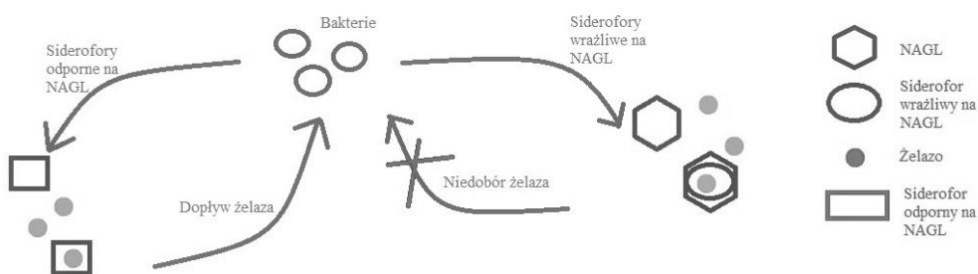
Również w patogenezie *Staphylococcus aureus* wymagane jest żelazo, o które gronkowiec konkuruje z laktoferyną i transferyną. W czasie infekcji zwiększa się poziom ekspresji siedmiu genów ułożonych w jednym locus *IsdABCEFGH*, kodujących cztery białka. Zwiększa się też ekspresja genów kodujących stafyloferryinę A oraz stafyloferryinę B [17].

Choroba Leśniowskiego-Crohna (CD) to przewlekła przypadłość zaliczająca się do nieswoistych chorób zapalnych, która dotyczy przewodu pokarmowego, a najczęściej jelit. Objawom takim jak: ból brzucha, biegunka, gorączka, osłabienie, krew w stolcu, często towarzyszy przewlekły niedobór żelaza. Mikrobiota jelitowa pacjentów z CD jest skolonizowana w nieco inny sposób niż u zdrowego człowieka. Szczep bakterii *E. coli* nazywany AIEC (ang. *adherent-invasive E. coli*), silnie przylegający do błony śluzowej jelita, posiada zdolność przenikania do komórek nabłonka, powodując silną reakcję zapalną. Potwierdzono zwiększoną częstość występowania genów transportu i syntezy jersinobaktyny w szczepach AIEC. Można przypuszczać, że to właśnie ten siderofor jest odpowiedzialny za przewagę *E. coli* w konkurencji o żelazo z innymi komensalnymi szczepami w jelicie [20, 21]. Zakażenie układu moczowego (ZUM) jest zazwyczaj kobiecą przypadłością, natomiast u mężczyzn jest wyraźnie skorelowane z wiekiem. Te często nawracające infekcje mogą prowadzić do ciężkich postaci ZUM i urosepsy. Są one wywoływane przez wiele patogenów, w tym *Klebsiella*, *Enterobacter* i *Citrobacter*, ale najczęściej izolowanym gatunkiem jest *E. coli*. Szczepy odpowiedzialne za zakażenie dróg moczowych (UPEC) są kolejnym przykładem Gram ujemnych bakterii, które jako czynnik wirulencji wykorzystują siderofory. W izolatach pobranych od pacjentów przechodzących ZUM zidentyfikowano bakterie produkujące enterobaktynę, salmochelinę, aerobaktyny, a także jersinobaktyny [22].

Klebsiella pneumoniae jest bakterią odpowiedzialną za częste zakażenia szpitalne. Wśród tych pałeczek spotyka się hiperwirulentny patotyp z hypermukoidalnym fenotypem. Nie zidentyfikowano jeszcze minimalnego zestawu genów wymaganych do ujawnienia się tego fenotypu w pełnym zakresie. Wiadomo, że istotne są geny związane z sideroforami: *iucA* (syntetaza wymagana w szlaku syntezy aerobaktyny) oraz *iroB*

(glukozylotransferaza potrzebna do syntezy salmocheliny). Wysoka produkcja sideroforów na poziomie $> 30 \mu\text{g/ml}$ łączona jest z hiperwirulentnym fenotypem pałeczki zapalenia płuc [23].

Innym systemem obrony gospodarza przed bakteryjnymi „złodziejami żelaza” jest lipokalina (ang. *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*, NGAL). Związek ten ma za zadanie wychwytywać kompleksy siderofor-Fe (rys. 5). Zjawisko to jest znane jako „sekwestracja”. NAGL skutecznie działa m.in. na enterobaktyję, vibrobaktyję, parabaktyję oraz mykobaktyję. Jednak chemiczna różnorodność sideroforów sprawia, że ta linia obrony nie zawsze jest skuteczna. Wiele sideroforów, takich jak: salmochelina, jersinobaktyna, piochelina, stafyloferryina A, petrobaktyna oraz aerobaktyna wykazuje odporność na działanie NAGL i kompleksy siderofor-Fe nie są wychwytywane [15, 16]. Stąd obecność więcej niż jednego siderofora produkowanego przez bakterię ułatwia jej przeżywalność i stanowi o jej wirulencji.



Rysunek 5. Schematyczne przedstawienie konkurencji o żelazo pomiędzy białkami bakterii i białkiem gospodarza (NAGL). Opracowanie własne na podstawie [16]

4. Siderofory – związki o dużym potencjale medycznym

Siderofory znajdują wiele zastosowań w medycynie. Duża rola jaką odgrywają w prawidłowym wzroście bakterii i patogenezie sprawia, że stają się dobrym celem molekularnym do walki z antybiotykoopornymi mikroorganizmami. Znajdują także zastosowanie w terapiach chelatujących, a nawet przeciwnowotworowych [24].

4.1. Antybiotyki

Siderofory mają niezwykle duże możliwości transportu przez błonę i ścianę komórkową bakterii. Wykorzystują specyficzne białka i systemy, żeby dostarczać jony żelaza do cytoplazmy. Istnieje zatem realna szansa, że mogłyby mieć wykorzystanie jako nośniki związków antybakteryjnych wprowadzanych bezpośrednio do wnętrza komórki. Ułatwiłoby to walkę z bakteriami opornymi na antybiotyki. Taka taktyka nazywana jest „strategią konia trojańskiego”. Biorąc powyższe pod uwagę, w 2019 roku Agencja Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*) zatwierdziła do leczenia nowy sideroforowy, złożony lek syntetyczny – cefiderokol zbudowany z ceftazydymu i cefepimu. Cząsteczka jest aktywna wobec ponad 90% izolatów należących do *Enterobacterales* (z $\text{MIC}_{50} = 2 \text{ mg/L}$ oraz $\text{MIC}_{90} = 8 \text{ mg/L}$). Cefiderokol hamuje również ponad 90% pałeczek z rodzaju *Acinetobacter* spp. oraz izolaty *P. aeruginosa*, w tym odporne na antybiotyki z grupy karbapenemów [25, 26].

4.2. Terapia przeciwnowotworowa

Żelazo jest kofaktorem dla wielu enzymów zaangażowanych w proliferację komórek. W badaniach na liniach komórkowych wykazano, że komórki nowotworowe mogą zakłócać metabolizm tego metalu w kierunku utrzymania bogatej podaży na rzecz ich szybkiej proliferacji i przetrwania. W związku z tym sugeruje się, że niedobór żelaza może spowolnić rozwój tej niebezpiecznej, powodującej około 8 milionów zgonów rocznie, w skali całego świata, choroby. Zatwierdzonym klinicznie lekiem, wykorzystywanym do chelatacji żelaza (w sytuacji przeładowania organizmu tym pierwiastkiem) i jednym z pierwszych podawanych w terapii nowotworowej, jest deferoksamina (DFO). Siderofor ten wyizolowano z gatunku promieniowca *Streptomyces pilosus*. Największym problemem z nim związanym jest jednak krótki czas półtrwania w osoczu, co wpływa na utrudnioną i stosunkowo bolesną aplikację. W związku z tym, pojawił się nowy związek syntetyczny – deferasiroks (DFX), o dłuższym okresie półtrwania w osoczu i o dobrej biodostępności przy podaniu doustnym. DFX został zatwierdzony jako lek do transfuzji w leczeniu pacjentów z talasemią (nadmiar żelaza w organizmie). Udowodniono również jego antyproliferacyjne działanie na nowotwory, takie jak białaczka szpikowa i rak wątrobowokomórkowy [27, 28].

4.3. Zastosowanie antymalaryczne

Plasmodium falciparum to pierwotniak wywołujący malarię tropikalną, poważną chorobę, której towarzyszy wysoka gorączka, wymioty, biegunka, a także duszności. Może doprowadzić do kwasicy, żółtaczki, hipoglikemii oraz zespołu ostrej niewydolności oddechowej. Zbadano, że deferoksamina B pochodząca ze *Streptomyces pilosus* (produkowana obecnie również na drodze syntez chemicznych) wykazuje także działanie antymalaryczne. Potwierdzono skuteczne działanie tego związku zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*. Deferoksamina B wnika do wnętrza organizmu pasożyta, ograniczając mu dostęp do żelaza [23].

4.4. Terapie chelatujące

Przeładowanie organizmu żelazem może prowadzić do zbyt wysokiego poziomu tego pierwiastka w mózgu. Z kolei, jego potencjał oksydo-redukcyjny zwiększa stężenia malonodialdehydu. Takie zmiany wykryto u pacjentów chorych na Alzheimera, ataksję Friedreicha oraz Parkinsona, a następnie powiązano ten objaw z szybszą progresją choroby. Okazało się, że deferypron – związek chelatujący żelazo, zdolny jest do przenikania przez barierę krew-mózg i wykazuje wysoki potencjał do spowolnienia postępu choroby. W czasie badań klinicznych u pacjentów z początkowym stadium choroby Parkinsona, po 12-miesięcznej terapii wykazano zmniejszenie złogów żelaza i obniżony wskaźnik progresji choroby [23, 29].

Z kolei, u pacjentów z encefalopatią, chorobą wymagającą dializ, częstym problemem staje się przeładowanie organizmu aluminium. Deferoksamina (DFO) jest także zdolna do wiązania glinu, który następnie ulega łatwemu wydaleniu z organizmu. Wykazano, że DFO może również wiązać wanad i zmniejszać jego złogi w nerkach nawet o 20%, w płucach – o 25% oraz w wątrobie – o około 26%. Stwierdzono, że może też zmniejszać stężenie wanadu w drogach moczowych [8].



5. Chelatory nie tylko żelaza

Cynk jest obficie występującym metalem przejściowym w komórkach *E. coli*, koniecznym do funkcjonowania wielu białek. Podobnie jak w przypadku żelaza organizm ludzki produkuje białka, które mogą wiązać cynk i ograniczać dostęp tego metalu dla patogenów, hamując rozwój infekcji. Bakterie wykształciły jednak pewne mechanizmy ułatwiające pobieranie jonów cynku Zn^{2+} z otoczenia, łącznie z dedykowanym dla cynku transporterem ZnuABC. Mangan jest kolejnym istotnym dla funkcjonowania mikroelementem. Tworzy kompleksy z białkami, które są zaangażowane w fotosyntezę oraz obronę przed stresem oksydacyjnym. Z kolei miedź jest pierwiastkiem, którego homeostaza w komórkach jest pod ścisłą kontrolą ze względu na udział w reakcjach, w których produktami są reaktywne formy tlenu. Warto zaznaczyć, że zbyt wysokie stężenie tego pierwiastka jest toksyczne [30, 31].

Celichelina i celibaktyna to peptydy NRPSs zależne, wyizolowane po raz pierwszy od Gram dodatniej bakterii *Streptomyces coelicolor*. Są to cząsteczki, których produkcja intensyfikuje się w warunkach limitowanej dostępności cynku. Bioinformatyczne analizy oraz testy NMR sugerują, że celichelina należy do grupy związków hydroksamowych. Jest chelatorem tworzącym kompleks z jonami żelaza oraz jonami galu [31-33]. Przy najmniej trzy gatunki *Pseudomonas* spp. produkują kwas pirydino-2,6-ditiokarboksylowy (pdtc). Pdtc to cząsteczka, która ma bardzo silne powinowactwo do żelaza, kobaltu, niklu, cynku oraz miedzi. Wykazano, że transport pdtc nie jest kluczowy dla asymilacji żelaza ale rozważa się czy cząsteczka nie spełnia ważnej roli w transporcie pozostałych jonów do wnętrza komórek bakterii [34, 35]. Dosyć dobrze poznanym i scharakteryzowanym sideroforem jest jersinobaktyna produkowana przez *E. coli* i *Ralstonia solanacearum*. Siderofor ten został również opisany jako chelator cynku oraz miedzi [31]. Innym związkiem jest putrebaktyna – siderofor hydroksamowy produkowany przez *Xenorhabdus* spp. Tworzy on kompleks z manganem i znacząco zwiększa dostępność tego mikroelementu dla różnych mikroorganizmów [35, 36]. Produkcja piowerdyny przez *P. aeruginosa*, cząsteczki o silnym powinowactwie do miedzi, rośnie w środowisku, gdzie występuje wysokie stężenie tego metalu. Natomiast w sytuacji niedoboru miedzi produkowana jest piochelina, która prawdopodobnie bierze udział w pobieraniu tego mikroelementu do komórki [34].

6. Podsumowanie

Siderofory to różnorodne chemicznie związki, produkowane przez wiele organizmów w tym bakterie Gram dodatnie i Gram ujemne. Te cząsteczki różnią się między sobą budową, sposobem syntezy i drogą transportu. Zdolność drobnoustrojów do wytwarzania sideroforów o różnorodnym charakterze chemicznym łączy się z ich zwiększoną wirulencją. Żelazo jest ważnym mikroelementem w organizmie ludzkim, więc konieczność do konkurencji o ten pierwiastek jest dużym wyzwaniem. Z drugiej strony syntetyczne związki powstałe na wzór sideroforów dają dużą nadzieję na walkę z bakteriami antybiotykoopornymi. Znajdują też zastosowanie w medycynie jako cząsteczki chelatujące metale w terapiach chelatujących lub nowotworowych.



Literatura

1. Lipiński P., *Opowieści z żelaza – wstęp*, Kosmos. Problemy nauk biologicznych, 63(3), 2014, s. 293-295.
2. Borkowska A., Antosiewicz J., *Żelazo – przyjaciel, który bywa toksyczny*, Kosmos. Problemy nauk biologicznych, 69(4), 2020, s. 157-764.
3. Braun V., *Iron uptake mechanisms and their regulation in pathogenic bacteria*, International journal of medical microbiology, 291(2), s. 67-79.
4. Rabeda I., Woźny A., Krzesłowska M., *Bakterie i grzyby mikoryzowane zwiększają wydajność roślin w fotoremediacji metali śladowych*, Kosmos. Problemy nauk biologicznych, 60(3-4), 2011, s. 423-433.
5. Dertz E.A., Raymond K., *Siderophores and transferrins*, ChemInForm 35(49), 2004.
6. Nodwell M.B., Britton R., *Enterobactin on a bead: Parallel, Solid Phase Siderophore Synthesis Reveals Structure-Activity Relationships for Iron Uptake in Bacteria*, ACS infectious disease, 7(1), 2021, s. 153-161.
7. Reitz Z. L., Butler A., *Precursor – directed biosynthesis of catechol compounds in Acinetobacter bouvetii*, Chemical communications, 56(81), 2020, s. 12222-12225.
8. Saha R., Saha N., Donofrio R., Bestervelt L., *Microbial siderophores: a mini review*, Journal of Basic Microbiology, 52, 2012, s. 1-15.
9. Robbel L., Knappe T.A., Linne U., Xie X., Marahiel M., *Erythrochelin-a hydrohamate-type siderophore predisted from the genom of Saccharopolyspora erythraea*, The FEBS Journal, 277(3), 2010, s. 663-676.
10. Holden V., Bachman M., *Diverging roles of bacterial siderophores infection*, Metallomics, 7(6), 2015, s. 986-995.
11. Cassandra S., Moore C., Moore M., *Ironing out siderophore biosynthesis: a review of non-ribosomal peptide synthetase (nrps)-independent siderophores synthetases*, Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology, 53(4), 2018, s. 356-381.
12. Kurth C., Kage H., Nett M., *Siderophores as molecular tool in medical and environmental applications*, Organic Biomolecular Chemistry, 14(35), 2016, s. 8212-8227.
13. Chhabra R., Saha A., Chamani A., Schneider N., Shah R., Nanjundan M., *Iron Pathways and Iron Chelation Approaches in Viral, Microbial, and Fungal Infections*, Pharmaceuticals 13(10), 2020, s. 275.
14. Kielbik P., Godlewski M., *Niedobory i strategie suplementacji żelaza we wczesnym okresie postnatalnym*, Życie weterynaryjne, 92(2), 2017, s. 116-118.
15. Carver P., *The battle for Iton between Humans and Microbes*, Current Medical Chemistry, 25, 2018, s. 85-96.
16. Xiao X., Yeoh B.S., Vijay-Kumar M., *Lipocalin 2: An Emerging Player in Iron Homeostasis and Inflammation*, Annual Review of Nutrition, 37(1), 2017, s. 103-130.
17. Scott C., Aurora G., Dickson K., Lehmann C., *Iron Chelation in Local infection*, Molecules (Basel, Switzerland), 26(1), 2021, s. 189.
18. Swayambhu G., Bruno M., Gulick A. M., Pfeifer B.A., *Siderophore natural products as pharmaceutical agents*, Current opinion in biotechnology, 69, 2021, s. 242-251.
19. Suzuki T., Okamoto S. Oka N. Hayashi N. Gotoh N., Shiraishi A., *Role of pvdE Pyoverdine Synthesis in Pseudomonas aeruginosa Keratitis*, Cornea, 37 Suppl 1, 2018, s. 99-105.
20. Szczebłowska D., Serwin D., Wojtuń S., Hebzda Z., Grys I., *Choroba Leśniowskiego-Crohna-diagnostyka i leczenie*, PEDIATRIA I MEDYCINA RODZINNA 7(2), 2011, s. 98-103.
21. Dalmaso G., Nguyen H., Faïš T., Massier S., Chevarin C., Vazeille E., Barnich N., Delmas J., Bonnet R., *Yersiniabactin Siderophore of Crohn's Disease-Associated Adherent-Invasive Escherichia coli Is Involved in Autophagy Activation in Host Cells*, International journal of molecular sciences, 22(7), 2021, s. 3512.

22. Robinson A.E., Heffernan J.R., Henderson J.P., *The iron hand of uropathogenic Escherichia coli: the role of transition metal control in virulence*, Future microbiology, 13(7), 2018, s. 745-756.
23. Russo T.A., MacDonald U., Hassan S., Camanzo E., LeBreton F., Corey B., McGann P., *An Assessment of Siderophore Production, Mucoviscosity, and Mouse Infection Models for Defining the Virulence Spectrum of Hypervirulent Klebsiella pneumoniae*, mSphere, 2021, 6(2).
24. Nagoba B., Vedpathank D., *Medical Applications of Siderophores*, European Journal of General Medicine, 8(3), 2011, s. 229-235.
25. Yusuf E., Bax H.I., Verkaik N.J., van Westreenen M., *An Update on Eight "New" Antibiotics against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria*. Journal of clinical medicine, 10(5), 2021, s. 1068.
26. Skwarecki A.S., Nowak M.G., Milewska M.J., *Synthetic strategies in construction of organic low molecular-weight carrier-drug conjugates*, Bioorganic chemistry, 104, 2020, s. 104311.
27. Ibrahim O., O'Sullivan J., *Iron chelators in cancer therapy*, Biometals 33, 2020, s. 201-215.
28. Lui G.Y., Kovacevic Z., Richardson V., Merlot A.M., Kalinowski D.S., Richardson D.R., *Targeting cancer by binding iron: Dissecting cellular signaling pathways*, Oncotarget, 6(22), 2015, s. 18748-18779.
29. Hider R., Hoffbrand A., *The Role of Deferiprone in Iron Chelation*, The New England Journal of Medicine, 379(22), 2018, s. 2140-2150.
30. Bobrov A.G., Kirillina O., Fetherston J.D., Miller M.C., Burlison J.A., Perry R.D., *The Yersinia pestis siderophore, yersiniabactin, and the ZnuABC system both contribute to zinc acquisition and the development of lethal septicaemic plague in mice*, Molecular microbiology, 93(4), 2014, s. 759-775.
31. Johnstone T., Nolan E., *Beyond Iron: Non-Classical Biological Functions of Bacterial Siderophores*, Dalton Transaction, 44(14), 2003, s. 6320-6339.
32. Williams J., Sheldon J., Imlay H., Dutter B., Draelos M., Skaar E., Sulikowski G., *Synthesis of the siderophore coelichelin and its Utility as a Probe in the Study of Bacterial Metal Sensing Response*, Organic letters, 21(3), 2019, s. 679-682.
33. Bentley S.D., Chater K.F., Cerdeño-Tárraga A.M., Challis G.L., Thomson N.R., James K.D., Harris D.E., Quail M.A., Kieser H., Harper D., Bateman A., Brown S., Chandra G., Chen C.W., Collins M., Cronin A., Fraser A., Goble A., Hidalgo J., Hornsby T., Hopwood D.A., *Complete genome sequence of the model actinomycete Streptomyces coelicolor A3(2)*, Nature, 417(6885), 2002, s. 141-147.
34. Sebat J., Paszczyński A., Cortese M., Crawford R., *Antimicrobial Properties of Pyridine-2,6-Dithiocarboxylic Acid, a Metal Chelator Produced by Pseudomonas spp.*, Applied and Environmental Microbiology, 67(9), 2001, s. 3934-3942.
35. Hirschmann M., Grundmann F., Bode H.B., *Identification and occurrence of the hydroxamate siderophores aerobactin, putrebactin, avaroferrin and ochrobactin C as virulence factors from entomopathogenic bacteria*, Environmental Microbiology, 19(10), 2017, s. 4080-4090.
36. Springer S.D., Butler A., *Magnetic susceptibility of Mn(III) complexes of hydroxamate siderophores*, Journal of Inorganic Biochemistry, 148, 2015, s. 22-26.



Siderofory bakteryjne – rola w patogenezie i potencjał wykorzystania w diagnostyce

Streszczenie

Siderofory to cząsteczki, których głównym zadaniem jest transport żelaza do wnętrza komórki w środowisku o bardzo niskiej dostępności tych jonów. Jako że żelazo jest kluczowym pierwiastkiem do funkcjonowania organizmów żywych, bakterie i organizm ludzki wykształciły pewne mechanizmy do poboru i konkurencji o ten mikroelement. Wytwarzanie sideroforów powiązane jest ze zwiększoną wirulencją mikroorganizmów. Z drugiej strony ze względu na swoje zróżnicowanie chemiczne, siderofory znajdują zastosowanie w medycynie jako cząsteczki transportujące leki albo chelatory metali w sytuacji przeładowania organizmu niektórymi metalami.

Słowa kluczowe: siderofory, żelazo, chelatory, czynniki wirulencji

Bacterial siderophores – their role in pathogenesis and potential for diagnostic implementation

Abstract

Siderophores are particles whose main purpose is transporting iron inside the cell in an environment, where the availability of these ions is very low. Because iron is an element which is essential for functioning of organisms, both bacteria and humans have developed mechanisms of absorption and competition for this microelement. Producing siderophores is associated with a greater virulence of microorganisms. From another perspective, because of their chemical diversity, siderophores are being used in medicine as molecules transporting medication or chelators of metals in a situation where organism is oversaturated with certain metals.

Keywords: siderophores, iron, chelators, virulence factors