

PROYECTO UNAM

Texto: **Fernando Guzmán Aguilar**
alazul10@hotmail.com



Teoría y análisis cinematográfico

El Instituto de Investigaciones Filológicas de la UNAM invita al público en general al XVI Congreso Internacional. Teoría y Análisis Cinematográfico. Literatura y Cine, que se llevará a cabo los días 26 y 27 de octubre en el citado instituto (Circuito Mario de la Cueva s/n, en Ciudad Universitaria). Informes en el correo electrónico sepancine2017@gmail.com

Maíz transgénico en alimentos derivados

Según una investigación encabezada por Elena Álvarez-Buylla, del Instituto de Ecología y el Centro de Ciencias de la Complejidad de la UNAM, y publicada en la revista *Agroecology and Sustainable Food Systems*, 82% de los alimentos derivados del maíz (tortillas, tostadas, harina, cereales y botanas) colectados en supermercados del país contiene secuencias recombinantes de maíz transgénico. Éste ha sido modificado genéticamente para resistir plagas y tolerar el herbicida glifosato, el cual fue clasificado por la OMS como probable cancerígeno.



Detectan fallas neuromotoras en bebés

Una herramienta que permite detectar fallas neuromotoras en bebés recién nacidos y hasta de seis meses de edad fue desarrollada por Felipe Martínez Matehuala y Adrián Elías Jiménez, científicos de la Unidad Biomecánica del Instituto de Neurobiología, *campus* Juriquilla de la UNAM. Único en su tipo, este equipo está soportado en sensores, cámaras y reproducción de movimientos en computadora, y facilita a los expertos en neurodesarrollo la corrección de fallas motrices, las cuales, según cálculos, se presentan en alrededor de 10% de los casos examinados.

Contra bacterias resistentes a fármacos



Por el uso indiscriminado de antibióticos convencionales, la resistencia de diversas bacterias patógenas a múltiples fármacos va en aumento, con lo cual las opciones terapéuticas

se están agotando muy de prisa.

“En febrero pasado, la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió esa alerta, pero desde hace 10 años ya se tenían noticias de la farmacoresistencia”, advierte Ramón Garduño-Juárez, investigador del Instituto de Ciencias Físicas de la UNAM.

La lista de patógenos prioritarios resistentes a antibióticos incluye 12 familias de las bacterias más peligrosas para la salud humana. De acuerdo con la OMS, las de prioridad crítica son especialmente peligrosas en hospitales, residencias de ancianos y entre pacientes atendidos con ventiladores y catéteres intravenosos.

Acinetobacter, *Pseudomonas* y varias enterobacterias como *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Serratia* y *Proteus*, que causan infecciones graves, y a menudo letales, han adquirido resistencia a los carbapenémicos y las cefalosporinas de tercera generación, que son los mejores antibióticos disponibles para combatir las bacterias multirresistentes.

En una carrera contra el tiempo, científicos de todo el mundo estudian unas moléculas multifuncionales conocidas como péptidos antimicrobianos (PAMs), que prometen ser los antibióticos más eficaces contra dichas bacterias.

“De todos los reinos de la naturaleza (*Animalia*, *Plantae*, *Fungi*, *Protista* y *Monera*) se han aislado 2 mil 846 PAMs (la mayoría, del *Animalia*). Sin embargo, sólo una decena de ellos está bajo estrictas pruebas clínicas en laboratorios farmacéuticos de todo el mundo. Aún no existe en el mercado uno con actividad bactericida.”

En los institutos de Biotecnología y de Ciencias Físicas de la UNAM, investigadores trabajan en el diseño de PAMs más efectivos y específicos para combatir bacterias patógenas.

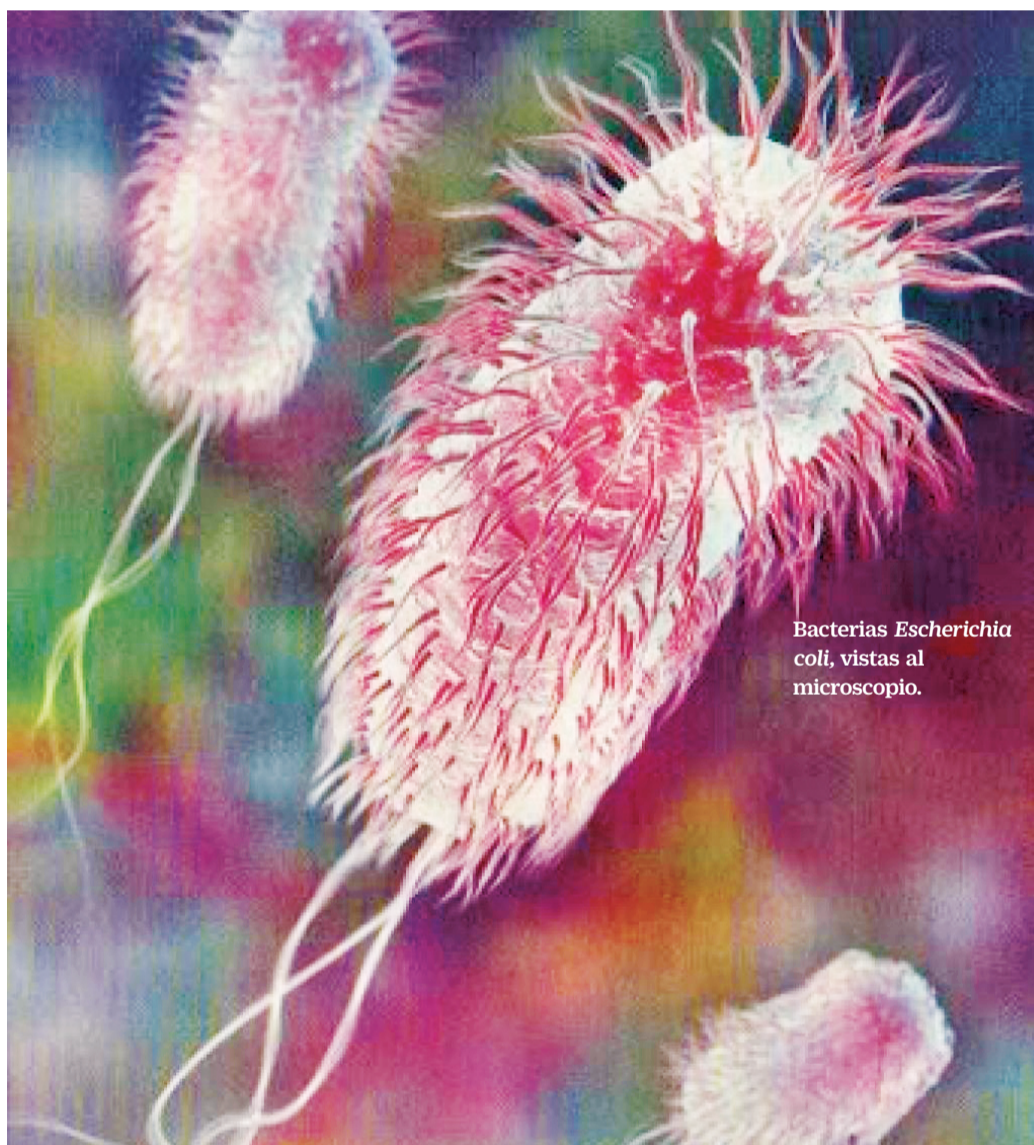
Primera línea de defensa

Los PAMs, primera línea de defensa de los seres vivos, han coevolucionado con los microbios, que todavía no han aprendido a defenderse de la capacidad bactericida de estos péptidos que se sintetizan en los ribosomas de una gran variedad de células.

Las fuentes de los PAMs son muy variadas. En la piel humana forman parte del sistema inmune innato, ya que son sintetizados por las células epiteliales; en las plantas están sobre las hojas; también se localizan en el veneno de los alacranes, el cual contiene toxinas que pueden causar la muerte a un individuo no tratado, enzimas, péptidos con función antibiótica y analgésica, así como muchas otras proteínas cuya función es desconocida hasta la fecha.

En el Instituto de Biotecnología, un grupo de científicos encabezado por Gerardo Corzo y Lourival Possani ha descubierto moléculas con actividad bactericida y citotóxica contra bacterias y células eucariontes en el veneno del alacrán de Durango (*Centruroides suffusus*) y del alacrán africano *Pandinus imperator*. Están caracterizadas como PAMs, ya que se intercalan entre la membrana celular de las bacterias y las células eucariontes, y la rompen; al hacerlo, ésta libera el contenido de su citoplasma hacia el exterior, o sustancias de fuera entran en las células. Es claro que estas moléculas tienen una potencial aplicación médica para el tratamiento de infecciones bacterianas.

El PAM aislado del veneno del alacrán *Centruroides suffusus* es el C554, y los PAMs aislados del veneno del alacrán *Pandinus imperator* son la Pandinina1 (Pin1) y la Pandinina2 (Pin2). Se ha demostrado que estos PAMs son eficaces contra cepas microbianas de bacterias Gram-positivas como *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, y contra bacterias Gram-negativas como *Pseudomonas aeruginosa* y *Esche-*



Bacterias *Escherichia coli*, vistas al microscopio.

richia coli, así como contra el hongo *Candida albicans*, agente patógeno causante de infecciones de los tractos digestivo y respiratorio, y de la piel. Sólo la Pin2 (de 24 residuos de aminoácido) ha mostrado una fuerte actividad hemolítica en los glóbulos rojos.

“Como la Pin2 presenta, además de su actividad bactericida, una importante actividad hemolítica, Gerardo Corzo y sus colaboradores diseñaron el péptido Pin2GVG, que posee una menor o nula actividad hemolítica”, apunta Garduño-Juárez.

El C554 (de 25 residuos de aminoácido) ha sido caracterizado experimentalmente. Como es una molécula citotóxica, Gerardo Corzo y su equipo la han probado en ratones y conejos. Los resultados han sido tan prometedores que ya patentaron este conocimiento y lo transfirieron a los Laboratorios Silanes. También se han probado mezclas de concentraciones bajas de C554 con antibióticos convencionales para potenciar el efecto de estos últimos.

Un problema mayúsculo lo representan las bacterias Gram-negativas, ya que tienen la capacidad de encontrar nuevas formas de resistir a los tratamientos con múltiples antibióticos y pueden transmitir material genético que permite a otras bacterias hacerse farmacoresistentes.

“Como se ha descrito, la parte experimental de la acción de estos PAMs está bien caracterizada, no así los detalles a nivel molecular y/o atómico. Estamos estudiándolos con métodos computacionales que nos permiten analizar los cambios estructurales, dinámicos y energéticos que ocurren cuando un PAM interactúa con una membrana celular.”

Experimentos *in silico*

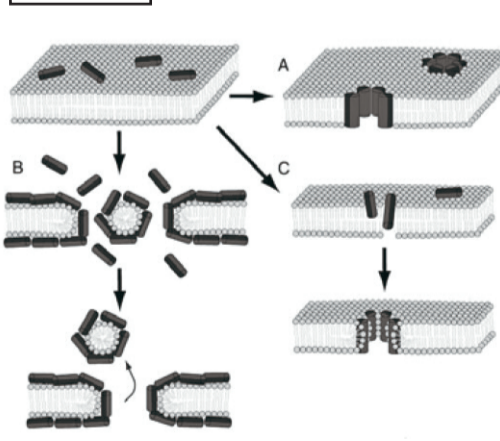
In vitro o *in vivo* se ha demostrado que la Pin2 mata cepas de bacterias y los glóbulos rojos. Ahora bien, ¿cómo lo hace, cuál es su mecanismo molecular de acción, cómo penetra las bacterias y causa su lisis (proceso de ruptura de la membrana celular de células o bacterias que produce la salida del material intracelular)?

En busca de respuestas, Garduño-Juárez y sus colaboradores hacen experimentos *in silico* con una novedosa metodología llamada dinámica

molecular, la cual consta de un conjunto de métodos teóricos y técnicas computacionales muy sofisticadas para modelar, imitar y predecir el comportamiento de macromoléculas.

Con este “microscopio virtual”, que tiene alta resolución espacial y temporal, los investigadores del Instituto de Ciencias Físicas pueden hacer modelos y realizar simulaciones del mecanismo de formación de poros de los PAMs Pin2 y Pin2GVG.

EL DATO



Modelos. Mecanismos de acción más comunes de los péptidos antimicrobianos que interactúan con membranas: (A) modelo poro de barril, (B) modelo alfombra y (C) modelo poro toroidal. Las moléculas de PAMs se representan con los cilindros negros. Figura adaptada del trabajo de Chang et al. (*Biochim. Biophys. Acta*, 1758, 9: 1184-1202).

“Debemos hacer otros experimentos computacionales para descifrar la complejidad físico-química de los PAMs”

RAMÓN GARDUÑO-JUÁREZ
Investigador del Instituto de Ciencias Físicas de la UNAM

Científicos pumas estudian el mecanismo de acción de los péptidos antimicrobianos, que prometen ser los antibióticos más eficaces

Número constante

Los modelos se construyen lo más apegados a la realidad. Consisten en una bicapa de fosfolípidos (simula la membrana celular de bacterias Gram-negativas y Gram-positivas), una o varias moléculas de Pin2 o Pin2GVG, moléculas de disolvente (generalmente agua) y contraiones para mantener neutro el sistema.

Después de tres años, Ramón Garduño-Juárez y su equipo apenas han empezado a comprender el mecanismo de acción de estos PAMs. Han observado que, para formar poros en la membrana celular, no actúan en solitario, sino que se oligomerizan en aquella, es decir, se agregan de manera ordenada a partir de monómeros.

Cuando se agrega la Pin2, el oligómero formado interactúa o perturba la membrana celular y la rompe, formando poros temporales de tipo toroidal, es decir, agujeros como donas, cuyo diámetro interno tiene dimensiones adecuadas para permitir el escape de agua y contraiones de las células.

Otro tipo de PAMs se agrega para formar poros como barriles de petróleo, cuyo diámetro interior es mucho más grande, de nanómetros a micras; o bien, poros de alfombra que forman una especie de globitos que encapsulan las moléculas de grasa de la membrana celular (formada de fosfolípidos) y producen agujeros más grandes.

“Del tamaño y de la forma del diámetro, y de la traslocación de los monómeros de los PAMs en el interior de las células, donde entran en contacto con otros blancos moleculares, depende que éstas se vacíen (se escape el líquido intracelular) o que aquéllos interfieran con el metabolismo de la bacteria, causando su lisis o muerte”, señala Garduño-Juárez.

Después de experimentar con dos, tres, cuatro, cinco... 12 o más moléculas de Pin2 o de Pin2GVG, Garduño-Juárez y sus colaboradores observaron que éstas forman los poros cuando se agregan en un “número mágico”. No han dicho cuál es porque aún no se publica; pero es un número constante de moléculas de Pin2 o de Pin2GVG. Con todo, para diseñar, *in silico*, PAMs más efectivos y específicos contra bacterias y no hemolíticos (que no maten los glóbulos rojos), el camino aún es largo.

“Debemos hacer otros experimentos computacionales para descifrar la complejidad físico-química de los PAMs, cuya actividad está ligada a su estructura, a su secuencia de aminoácidos, al número de sus cargas positivas y negativas, a la composición lipídica de la membrana blanca, a la forma en que se agregan... Dado que cada uno de los PAMs reportados puede presentar un mecanismo diferente para la formación de poros, o cualquier otro mecanismo aún no observado, todavía hay muchos parámetros por descifrar antes de proyectar algo que sea útil. Una vez que se tenga esta información se podrá diseñar, *in silico*, un nuevo PAM, el cual habrá que probarlo en el laboratorio (*in vitro* e *in vivo*) y, finalmente, pasar las diferentes fases pre-clínicas.”

Superfármacos

Para Garduño-Juárez y muchos científicos de todo el mundo, los PAMs prometen ser, por su capacidad antimicrobiana, no sólo los nuevos antibióticos, sino fármacos más efectivos que los derivados de hongos, como las penicilinas (vancomicina, eritromicina...), o de las sulfas (compuestos químicos), como el sulfafiazol.

No sólo se podrían curar patologías que los actuales antibióticos ya no pueden combatir con tanta eficacia como antes. También se podrían diseñar PAMs que actúen contra células cancerosas o sirvan para evitar infecciones bucales e incluso para tratar aguas residuales estancadas, donde se forman natas constituidas por películas de bacterias altamente patógenas.

“Conocer todos los detalles físico-químicos asociados a la acción antimicrobiana de los PAMs permitiría controlar este tipo de fenómenos, aunque para ello habrá que trabajar arduamente”, finaliza. ●