

El secreto antimicrobiano de las histonas

Carolina
Muñoz Camargo
M. Sc. Estudiante de doctorado
en Ciencias Biológicas en la
Universidad de los Andes
c.munoz2016@uniandes.edu.co

Valeriano López
Ph. D. Profesor de cátedra
del Departamento de Ciencias
Biológicas de la
Universidad de los Andes
v.lopez22@uniandes.edu.co

Helena Groot
M. Sc. Profesora titular del
Departamento de Ciencias
Biológicas de la
Universidad de los Andes
hgroot@uniandes.edu.co

Pensamos en las ranas como animales de sangre fría, que viven en su mayoría cerca de ríos, quebradas, lagos, estanques y charcos. Sin embargo, estos extraordinarios organismos son una muestra exitosa de adaptación a distintos tipos de hábitats. A lo largo de su evolución, las ranas han logrado ingeniárselas para manejar la desecación en áreas desérticas, conquistar el suelo y las copas de los árboles, y hasta son capaces de tolerar condiciones de congelamiento extremo.

El éxito en la colonización de todos los continentes, con excepción de la Antártida, depende de muchas adaptaciones morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y de comportamiento. Por esto no deja de sorprendernos el importante papel de un órgano tan frágil como la piel de



Fuente: https://www.flickr.com/photos/e_monk/

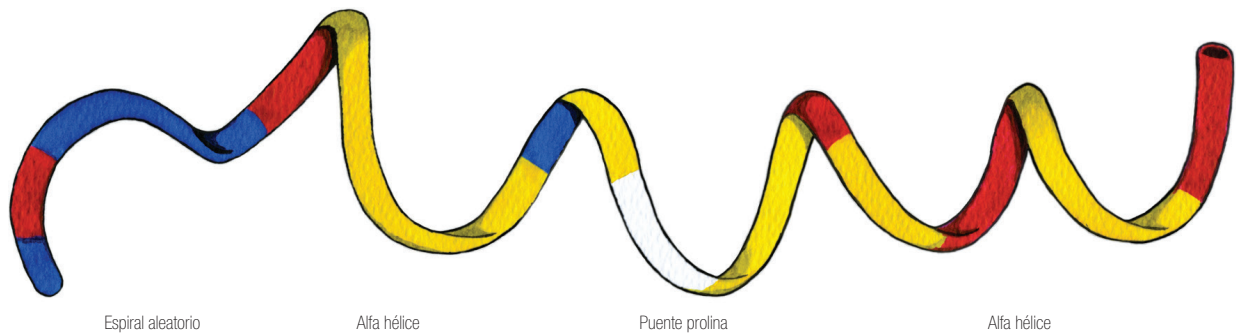


Figura 1. Representación de la estructura de alfa hélice de la buforina II, péptido antimicrobiano derivado de la histona H2A. Fuente: [5]

estos animales, que a pesar de esa fragilidad, está diseñada para sortear adversidades como la desecación y les otorga protección frente a amenazas de su propio hábitat, como puede ser la invasión de pequeños grandes enemigos, como son las bacterias y los hongos. Las moléculas que intervienen en su mecanismo de defensa frente a estos parásitos son de gran interés hoy en día, no solo por su importancia en la supervivencia propia de las ranas, sino también por su potencial como nuevos medicamentos para los humanos.

En la piel de las ranas se localizan las llamadas *glándulas granulares*, encargadas de la síntesis y el almacenamiento de estas moléculas de defensa. En ellas se sintetiza una gran variedad de moléculas, entre ellas los péptidos antimicrobianos (AMP). Los AMP son pequeñas moléculas peptídicas producidas por organismos de todo tipo y que forman parte del sistema inmune innato. Entre las características más relevantes está su pequeño tamaño (están constituidas por entre 10 y 50 aminoácidos), lo que hace que puedan transportarse con enorme facilidad. La mayoría tiene carga positiva (en general +2 a +9), y una buena proporción de los residuos son hidrofóbicos (más del 30%) [1, 2].

En cuanto a su mecanismo de acción, anteriormente se pensaba que radicaba en una única estrategia basada en el aumento de la permeabilidad de la membrana del patógeno. Hoy en día contamos con la descripción de varios mecanismos, algunos involucrados en la formación de poros en la membrana, agregación de los lípidos de la membrana y de unión al ADN sin alteración de la membrana [3].

Hasta el momento se han registrado aproximadamente dos mil secuencias de péptidos y proteínas con actividad antimicrobiana, de origen natural muy diverso [4]. Pero el secreto mejor guardado de este tipo de moléculas es que se pueden producir a partir de fragmentos de proteínas con una función biológica

diferente a la de AMP. Hace algunas décadas se creía que las histonas solo tenían funciones en el núcleo de la célula como proteínas encargadas del empaquetamiento y la regulación de los genes en eucariotas. En la actualidad sabemos que tienen funciones extracelulares que están relacionadas con el sistema inmune innato. Su actividad como AMP se ha descrito en diferentes animales, como peces, mariscos y ranas. En estas últimas se descubrió la buforina, el primer AMP derivado de una histona del que se tuvo noticia, y cuyo nombre se debe a la rana *Bufo gargarizans*, en la que fue identificada.

La buforina, como los demás AMP, se genera como una pre-proteína, es decir, su forma activa es liberada una vez que se corta la histona H2A en un sitio de reconocimiento. Tras este procesamiento se genera el AMP con las características anteriormente mencionadas, que posteriormente es secretado para cumplir su función antibacteriana. La buforina I es un AMP de 39 aminoácidos, idéntico al N- terminal de la histona H2A, y cuya función comprobada es la de actuar como efector del sistema inmune; en otras palabras, ayuda al sistema inmune a activarse ante infecciones [5].

Por otro lado, la buforina II, que consta de 21 aminoácidos, deriva de la buforina I y actúa directamente como un AMP de amplio espectro. De acuerdo con lo reportado, presenta actividad contra bacterias gram positivas, gram negativas, bacterias multirresistentes, hongos y células cancerígenas. La buforina II es uno de los AMP que cuentan con un mecanismo de acción independiente del rompimiento de la membrana de la bacteria. En este mecanismo juega un papel muy importante la prolina 11 (figura 1). Se ha demostrado que este aminoácido está directamente involucrado en el paso del AMP a través de la membrana de las bacterias, con independencia de que exista un receptor, sin alterar la membrana. Luego de atravesar dicha membrana, interactúa con el ADN de la bacteria para, finalmente, interrumpir los procesos vitales de la misma [5].

POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LOS AMP

A partir de los resultados de diferentes trabajos, encontramos que estas moléculas no solo pueden ser utilizadas como tratamiento individual, sino que también podrían ser usadas en sinergia con antibióticos convencionales, como inmunostimuladores, para ayudar al sistema inmune a detectar infecciones difíciles y como agentes neutralizantes de toxinas, para evitar sepsis en los pacientes. Además, como en el uso de cualquier medicamento, debe existir un índice terapéutico, es decir, un equilibrio entre la efectividad del medicamento contra un blanco específico y los efectos adversos que pueda causar en el hospedero. Se ha observado que la buforina II no presenta actividad hemolítica contra eritrocitos humanos, incluso en concentraciones doscientas veces mayores a las requeridas para inhibir el crecimiento de bacterias [6].

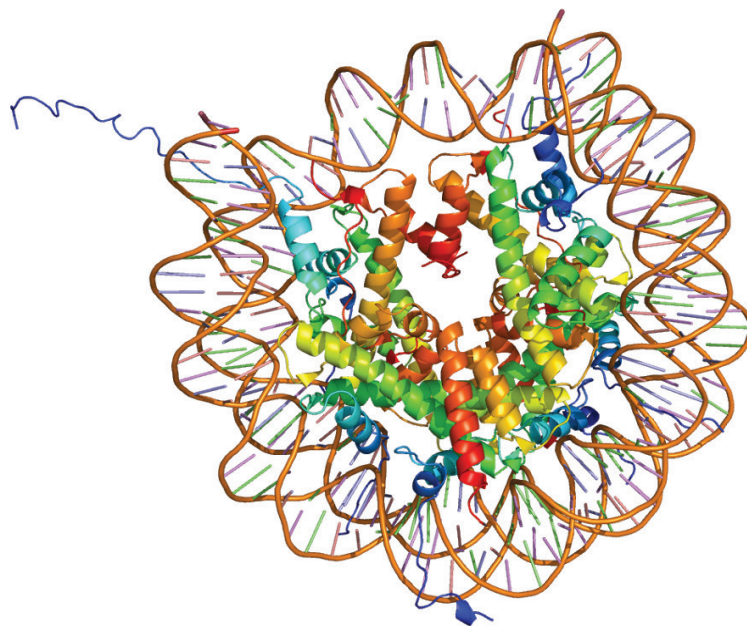
A pesar de su potencial como nuevos antibióticos, hay dos inconvenientes puntuales para el uso de las buforinas y muchos otros AMP: la posibilidad de que sean degradados por proteasas y el costo de su producción. En lo que respecta a la degradación, hoy en día se trabaja en modificar químicamente los AMP con el fin de evitar su degradación, y en utilizar un transportador que los libere en su blanco. En cuanto al costo, se busca una solución que involucre la producción de los AMP en *Escherichia coli*, tratando de neutralizar la carga de los AMP para evitar la lisis de la bacteria en donde se producen.

Por otro lado, desde hace algunos años el Laboratorio de Genética Humana de la Universidad de los Andes viene trabajando en

la identificación y el potencial terapéutico de los AMP en algunas especies comunes de ranas de Colombia. Este es un campo de investigación de amplias posibilidades para nuestro país, si se tiene en cuenta la biodiversidad de este grupo de animales y el potencial para la salud humana y animal en la actualidad, cuando los antibióticos convencionales están perdiendo la batalla contra las infecciones. ●

REFERENCIAS

- [1] Clarke BT. The natural history of amphibian skin secretions, their normal functioning and potential medical applications. *Biological Reviews* 1997; 72(3): 365-379.
- [2] Melzer S, Clerens S, Bishop PJ. Skin gland morphology and secretory peptides in naturalized litoria species in New Zealand. *Journal of Herpetology* 2013; 47(4): 565-574.
- [3] Guilhemelli F et al. Antibiotic development challenges: the various mechanisms of action of antimicrobial peptides and of bacterial resistance. *Frontiers in Microbiology* 2013; 4: 353.
- [4] Wang G, Li X, Wang Z. APD2: the updated antimicrobial peptide database and its application in peptide design. *Nucleic Acids Res* 2009; 37 (Database issue): D933-7.
- [5] Cho JH, Sung BH, Kim SC. Buforins: histone H2A-derived antimicrobial peptides from toad stomach. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1788(8): 1564-1569.
- [6] Kawasaki H, Iwamura S. Potential roles of histones in host defense as antimicrobial agents. *Infectious Disorders - Drug Targets* 2008; 8(3): 195-205.



Histona H2A

Fuente: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/5e/Protein_H2AFJ_PDB_1aoi.png