

# Biotecnología en MOVIMIENTOS

REVISTA DE DIVULGACIÓN DEL INSTITUTO DE BIOTECNOLOGÍA DE LA UNAM

## Compromiso por desarrollar la Biotecnología en México

Del odio al amor, una historia sobre el estrés oxidativo

Para replicarse, los astrovirus necesitan moléculas de la célula que invaden

La transición de México hacia una economía basada en el conocimiento: Retos y oportunidades para la UNAM

Unidad de Escalamiento y Planta Piloto

¡Sin querer queriendo... en México con un virus!



Disponible en: [www.ibt.unam.mx](http://www.ibt.unam.mx)

Bienvenidos a la nueva era de la Ingeniería Genética

El IBt abrió nuevamente sus puertas en el 2016

¿Somos más bacteria que humano?



Instituto de Biotecnología

## DIRECTORIO

### UNAM

#### RECTOR

Dr. Enrique Luis Graue Wiechers

#### SECRETARIO GENERAL

Dr. Leonardo Lomelí Vanegas

#### SECRETARIO ADMINISTRATIVO

Ing. Leopoldo Silva Gutiérrez

#### SECRETARIO DE DESARROLLO INSTITUCIONAL

Dr. Alberto Ken Oyama Nakagawa

#### SECRETARIO DE ATENCIÓN

A LA COMUNIDAD UNIVERSITARIA

Dr. César I. Astudillo Reyes

#### ABOGADA GENERAL

Dra. Mónica González Contró

#### COORDINADOR DE LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Dr. William Henry Lee Alardín

#### DIRECTOR GENERAL DE COMUNICACIÓN SOCIAL

Lic. Néstor Martínez Cristo

### IBt

#### DIRECTOR

Dr. Octavio Tonatiuh Ramírez Reivich

#### SECRETARIO ACADÉMICO

Dr. Enrique Rudiño Piñera

#### SECRETARIO DE VINCULACIÓN

Dr. Enrique Galindo Fentanes

#### SECRETARIO ADMINISTRATIVO

C.P. Francisco Arcos Millán

#### COORDINADOR DE INFRAESTRUCTURA

Dr. Gerardo Corzo Burguete

#### JEFES DE DEPARTAMENTO

##### BIOLOGÍA MOLECULAR DE PLANTAS

Dra. Patricia León Mejía

##### GENÉTICA DEL DESARROLLO Y FISIOLÓGIA MOLECULAR

Dr. Alberto Darszon Israel

##### INGENIERÍA CELULAR Y BIOCÁTALISIS

Dra. Gloria Saab Rincón

##### MEDICINA MOLECULAR Y BIOPROCESOS

Dra. Leonor Pérez Martínez

##### MICROBIOLOGÍA MOLECULAR

Dra. Guadalupe Espín Ocampo

#### EDITOR

Dr. Enrique Galindo Fentanes

galindo@ibt.unam.mx

#### EDITORA EJECUTIVA

Dra. Georgina Ponce Romero

geop@ibt.unam.mx

#### COMITÉ EDITORIAL

Dra. Claudia Martínez Anaya

Dra. Martha Pedraza Escalona

Dr. Fernando Lledías Martínez

Dr. José Luis Reyes Taboada

Dr. Enrique Reynaud Garza

Dr. Adán Guerrero Cárdenas

Dr. Carlos Peña Malacara

Dr. Edmundo Calva

M.C. Blanca Ramos Cerillo

Biotecnología en Movimiento, año 2016, No. 5, publicación trimestral, editada por la Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Universidad 3000, Col. Universidad Nacional Autónoma de México, C.U. Delegación Coyoacán C.P. 04510, a través del Instituto de Biotecnología, Av. Universidad 2001, Col. Chamilpa, C.P. 62210, Cuernavaca, Mor., Tel. 3291771. Correo electrónico biotecmov@ibt.unam.mx. Editores responsables Enrique Galindo y Georgina Ponce. Reserva de derechos al uso exclusivo 04-2015-060211444700-102 ante el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Impresa en Grafimor, Av. Castillo de Chapultepec Nte. Lote 20 Col. Cd. Chapultepec. C.P. 62398 Cuernavaca, Mor., este número se terminó de imprimir el día 10 de junio del 2016, con un tiraje de 1000 ejemplares, impresión offset, papel couché mate 135 grs. Distribuida por el IBt-UNAM

#### FOTÓGRAFO

Sergio Trujillo Jiménez

#### ILUSTRACIÓN Y DISEÑO EDITORIAL

letrasDG.com  
letras@letrasdg.com  
☎ (777) 322 57 82

NÚMERO 5

ABRIL-MAYO-JUNIO DE 2016

# Biotecnología en MOVIMIENTO

REVISTA DE DIVULGACIÓN DEL INSTITUTO DE BIOTECNOLOGÍA DE LA UNAM

## Presentación del Comité Editorial



### GENERANDO CONOCIMIENTO EN EL IBt

Del odio al amor, una historia sobre el estrés oxidativo

3



### RECONOCIMIENTOS A LOS

### MIEMBROS DE NUESTRA COMUNIDAD

Entrevista al Dr. Francisco Gonzalo Bolívar Zapata

6



### PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DE NUESTROS ESTUDIANTES

Para replicarse, los astrovirus necesitan moléculas de la célula que invaden

9



### PROPIEDAD INTELECTUAL, TECNOLOGÍA Y EMPRESA

La transición de México hacia una economía basada en el conocimiento: Retos y oportunidades para la UNAM

12



### UNIDADES Y LABORATORIOS QUE

### APOYAN A LA INVESTIGACIÓN Y A LA INDUSTRIA

Unidad de Escalamiento y Planta Piloto

17



### EN LA VOZ DE NUESTROS EX-ALUMNOS

¡Sin querer queriendo...en México con virus!

19



### CIENCIA Y CULTURA

Bienvenidos a la nueva era de la Ingeniería Genética

22



### HISTORIAS DE NUESTRA COMUNIDAD

El IBt abrió nuevamente sus puertas en el 2016

28



### VIAJES BIOTECNOLÓGICOS

¿Somos más bacteria que humano?

30



## PRESENTACIÓN

Los recursos naturales de México son evidentes: grandes montañas, amplios litorales, megadiversidad de especies, entre muchos otros. Pero existe otro tipo de recurso, aún más importante, que no se ha desarrollado a plenitud: el recurso humano, del que se derivan las economías basadas en el conocimiento y que tiene gran relación con el bienestar de las sociedades.

Justamente la riqueza basada en el conocimiento la experimentó de primera mano el Dr. Francisco Bolívar Zapata a principios de los años 70 en los que comenzaba la revolución de la manipulación del ADN. En aquella época, el ahora Investigador Emérito, junto con colegas de la Universidad de California en San Francisco, llevaron a cabo experimentos pioneros para producir proteínas humanas en bacterias –cosa que en aquel entonces nadie hubiera siquiera podido imaginar– abriendo brecha a la era de la ingeniería genética, lo que permitió más tarde la creación de *Genentech*, la primera multimillonaria compañía biotecnológica en el mundo. Este número presenta una entrevista al Dr. Bolívar y se comenta sobre la nueva revolución de la ingeniería genética que representa la tecnología CRISPR-Cas9.

Transitar de una economía de maquila a una basada en el conocimiento es un gran reto para México, y en este número el Dr. Antonio Juárez, del Instituto de Ciencias Físicas del Campus Morelos de la UNAM, expone el problema y sugiere soluciones. Las sociedades científicamente informadas no solamente pueden desarrollar una mejor visión sobre los problemas que las aquejan y proponer soluciones innovadoras para resolverlos, sino que son también menos susceptibles a supersticiones y están más capacitadas para discernir lo valioso del mar de información que inunda los medios. Estas sociedades saben que en la actualidad vivimos rodeados de productos derivados de la tecnología que es el resultado de investigaciones que posiblemente durante sus inicios no buscaban una aplicación inmediata.

En este número se incluyen artículos que dan cuenta de que los antioxidantes no son sustancias que mágicamente alargan nuestra existencia, sino que por el contrario cierta oxidación controlada en el organismo es normal y hasta deseable; y sobre la importancia del estudio de los mecanismos de invasión de los virus, así como aquellos de defensa que establece el organismo, para entonces demandar políticas de salud que propongan estrategias de prevención y control efectivas. Otro artículo revisa si somos, como se ha dicho, más bacteria que humano y otro más describe la infraestructura del IBt en donde podemos producir microorganismos (y sus productos) a escala piloto.

Conocer es maravilloso, así que los invitamos a leer más sobre estos y otros temas en este quinto número de *Biotecnología en Movimiento*.



Sección a cargo de Dr. Edmundo Calva Mercado (ecalva@ibt.unam.mx) y Blanca Ramos (blanche@ibt.unam.mx)

La formación de recursos humanos altamente especializados es una de las más importantes tareas del IBt. Sede del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Bioquímicas desde 1996, anteriormente lo fue del Posgrado en Investigación Biomédica Básica así como del de Biotecnología. En sus más de 30 años de existencia, en el IBt se han realizado cerca de 1800 tesis

de Posgrado y Licenciatura. Durante el año 2015 se concluyeron 17 tesis de Doctorado, 36 de Maestría y 24 de Licenciatura. Los egresados del IBt son igualmente requeridos en la investigación, la docencia y la industria. En esta sección se reseñan algunos trabajos con los que se graduaron estudiantes del IBt en el 2015.

# Para replicarse, los astrovirus necesitan moléculas de la célula que invaden

Dra. M. Andrea Murillo Gallo

Todos hemos escuchado hablar de los virus ya que muchos de ellos causan enfermedades, no sólo en humanos sino también en animales como nuestras mascotas, animales de interés económico como el ganado y en cultivos como la papaya, el chile o el maíz.

Los virus tienen una estructura muy sencilla si los comparamos con otros patógenos como bacterias y hongos. Están formados por material genético (ADN o ARN), proteínas que envuelven dicho material genético y forman la partícula viral. Además, algunos virus tienen una cubierta de lípidos. Entonces, si los virus tienen tan pocas moléculas, ¿cómo pueden reproducirse?, ¿cómo pueden hacer copias de su material genético y generar nuevas partículas para que infecten otras células? La respuesta está en las células que los virus infectan. A través de la evolución, los virus se han adaptado a un tipo particular de organismo y de células para poder infectarlas. Por ejemplo, el virus que causa la hepatitis C, únicamente infecta las células del hígado de humanos. Sin embargo, los virus, ¿cómo uti-

lizan a las células para reproducirse? Esta es una pregunta que ha tratado de responderse a través de muchos años de investigación en el laboratorio de los doctores Carlos Arias y Susana López, en el que realicé mis estudios de doctorado.

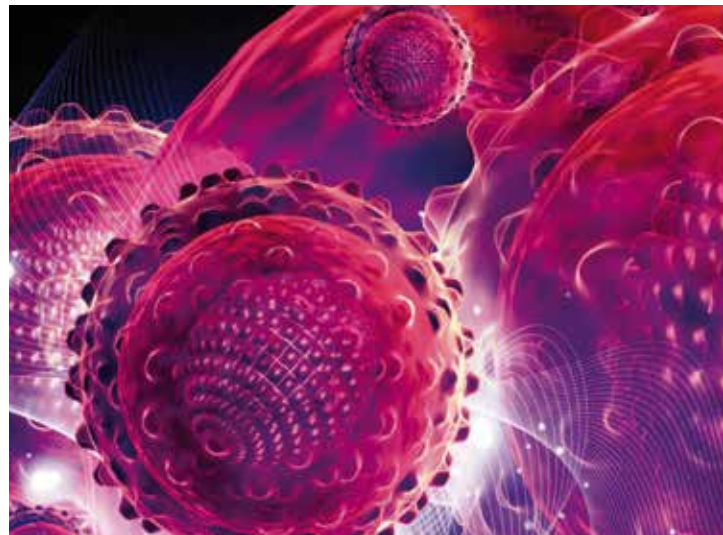
Trabajamos con el virus llamado astrovirus, un virus que no tiene cubierta lipídica y se caracteriza por tener un genoma de ARN de polaridad positiva, la cual es una característica del material genético viral que le permite ser procesado o convertido a proteínas. Los astrovirus infectan aves y mamíferos. En aves causan enfermedades como hepatitis en patos y el síndrome de alta mortalidad en pavos. Por otro lado, en mamíferos causan gastroenteritis. En niños menores de dos años, los astrovirus causan diarrea y se ha encontrado asociación de la infección por este virus en el sistema nervioso central con la encefalitis, aunque aún se desconoce mucho acerca del comportamiento de astrovirus en este tejido.

Las partículas virales de astrovirus están formadas por la proteína denominada VP90 que rodea al

ARN viral. Para que las nuevas partículas de astrovirus puedan salir de las células infectadas, la proteína VP90 es procesada dando origen a la proteína VP70.

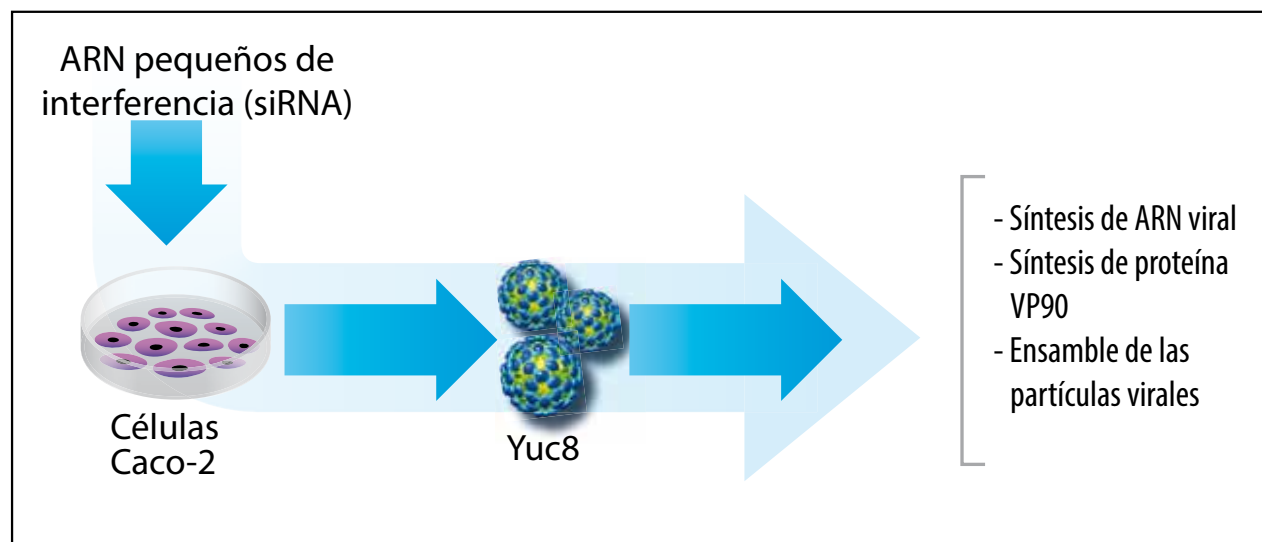
Nosotros queríamos saber cuáles proteínas de la célula podría necesitar el astrovirus para reproducirse dentro de ella. Para responder esta pregunta, partimos de algunos hallazgos que se habían hecho en el laboratorio, en los cuales se demostró, por métodos bioquímicos y de microscopía electrónica, que la proteína VP90 se asocia a las membranas intracelulares. Esto resultó muy interesante ya que para otros virus como dengue (DENV) y hepatitis

Virus de la hepatitis





Mediante la tecnología de los ARN pequeños de interferencia (siRNA) se logra reducir la producción de proteínas específicas en las células Caco-2. Después se infectan con astrovirus Yuc 8. En estas células se determinó la síntesis de la proteína VP90, la replicación del ARN viral, así como la producción de partículas virales.



C (HCV) entre otros, se ha reportado un mecanismo similar.

El paso siguiente fue utilizar una técnica con la que pudiéramos separar de manera fina las membranas intracelulares. Nos dimos cuenta que una sola técnica no era suficiente, así que combinamos dos (la separación de las proteínas según su densidad con otra técnica que separa proteínas agrupadas en complejos grandes según su carga eléctrica).

Empezamos por infectar células de una línea celular de cáncer de colon humano, Caco-2, con una cepa de astrovirus denominada Yuc8. Después, separamos el citoplasma del núcleo de las células (aquellas infectadas y de células sin infectar, que llamamos "control") y lo sometimos a la primera técnica (gradiente de densidad). De esta manera obtuvimos las proteínas que se encuentran asociadas con las membranas, ya que flotan en el gradiente como el aceite en el agua. A continuación usamos la segunda técnica para optimizar la separación de las proteínas asociadas a las membranas de la célula. Esta técnica es novedosa en el estudio de los virus y permite separar proteínas agrupadas del resto de las moléculas celulares.

La separación de las proteínas asociadas a membranas dio como resultado tres poblaciones de membranas (I, II y III), en las

que determinamos la presencia de los componentes virales como la proteína VP90 y el ARN viral, así como las partículas virales infecciosas (estos son los parámetros que nos indicaron la fracción que podría estar relacionada a la replicación del virus). Encontramos estos componentes solamente en fracciones de la población II de membranas, lo que nos sugería (junto con otras evidencias no revisadas aquí) que el virus posiblemente utiliza proteínas y membranas de la célula que se separaron en esa población. A partir de esta suposición, identificamos cuáles eran las proteínas celulares que se encontraban en la población II de membranas.

Completamos nuestro análisis al identificar algunas proteínas en los tratamientos de células infectadas y sin infectar. Los resultados arrojaron una gran lista de proteínas identificadas, las cuales comparamos y analizamos con diferentes criterios. Uno de esos criterios fue elegir de la lista de proteínas, aquellas que se encontraban sólo en las células infectadas. Esto nos invitó a pensar que el virus podría necesitar alguna de estas proteínas para reproducirse dentro de las células, sin embargo, había que demostrarlo.

Identificamos algunas proteínas que sólo se encontraron en las células infectadas; dentro de la célula, estas proteínas se caracterizan

por participar en procesos que llevan a generar energía a partir de azúcares y grasas (lípidos). De manera global, todas las proteínas identificadas en esta parte del estudio, participan en funciones biológicas y procesos moleculares relacionados con el metabolismo de lípidos, síntesis y degradación de ácidos grasos y metabolismo energético de la célula. Este hallazgo es muy interesante porque nos sugiere que, en la célula en la que pretenden replicarse, los virus podrían modificar el metabolismo de los lípidos, posiblemente para inducir cambios en la estructura de las membranas intracelulares, así como también podrían alterar el metabolismo energético para favorecer su replicación. Todo esto concuerda con lo que se conoce para otros virus con un genoma similar al de astrovirus, como los virus causantes de polio, dengue, hepatitis C y rubéola, entre otros.

Una vez identificadas las proteínas celulares en la población II, donde se replica el astrovirus, pensamos que, si el virus necesita estas proteínas para reproducirse, el reducir su presencia en las células, debía reducir la capacidad del astrovirus para reproducirse. Recordemos aquí que en la célula, a partir del ADN, se produce un ARN y más tarde una proteína. Con ello en mente, utilizamos la tecnología de los ARN pequeños de interferencia (en inglés siR-

NA), los cuales son secuencias de ARN dirigidas a un ARN específico que interfieren con la expresión del gen de interés, lo que lleva a que no se produzca la proteína. Seleccionamos 11 proteínas provenientes de nuestro análisis, relacionadas con el tráfico vesicular, la síntesis de colesterol, la síntesis de ácidos grasos, el metabolismo de fosfolípidos, la unión a 3-Fosfato de inositol, la ARN helicasa y un factor de traducción. Sintetizamos los ARN pequeños de interferencia correspondientes a cada una y realizamos el experimento de silenciamiento (ver figura); cuando la expresión del ARN respectivo para cada proteína había disminuido por los siARN en el experimento, procedimos a determinar el efecto de la ausencia de estas proteínas en la síntesis de ARN viral, la síntesis de la proteína de astrovirus VP90 y el ensamblaje de las partículas virales (nuestros parámetros indicativos).

El resultado de estos experimentos mostró que la interferencia de los genes codificantes para las proteínas que participan en la síntesis de colesterol (llamados

DHCR7 y CYP51A1), en la síntesis de ácidos grasos (llamado FASN), las de unión a formas fosforiladas de fosfatidil inositol (llamados ITPR3 y PIK4IIB), y la ARN helicasa (denominada DDX23), causan una disminución significativa tanto en la replicación del ARN de astrovirus, la síntesis de la proteína viral VP90 y en el ensamblaje de las partículas virales.

Podemos concluir que algunas de las proteínas que son necesarias en las células para sintetizar las membranas que las forman, que llevan señales químicas de un sitio a otro dentro de la célula y que ayudan a mantener el ARN desenrollado para sintetizar proteínas, son también utilizadas por astrovirus Yuc8 en las células Caco-2 para reproducirse y formar nuevas partículas virales. La estrategia de astrovirus para utilizar estas proteínas de la célula es, actualmente, tema de estudio en el laboratorio de los doctores Carlos Arias y Susana López.

Los resultados de nuestro estudio proporcionaron información acerca de los requerimientos de astrovirus para reproducirse den-

tro de las células y establece las bases para continuar el estudio de los mecanismos básicos de replicación de los astrovirus. Una vez entendidos estos mecanismos, estaremos en una mejor posición para diseñar estrategias que lo impidan y así, evitar las infecciones por estos virus.

Andrea Murillo obtuvo el título de Doctora en Ciencias Bioquímicas bajo la tutoría del Dr. Carlos Arias Ortiz (arias@ibt.unam.mx), a finales del 2015, después de lograr la publicación del artículo científico: Murillo, A. Vera-Estrella, R. Barkla, B.J. Mendez, E. Arias, C.F. 2015. Identification of host cell factors associated with astrovirus replication in Caco-2 cells. *Journal of Virology*, 89, 10359-10370.

Actualmente Andrea Murillo es la editora en jefe de la empresa *Soluciones en Escritura Científica*, desde la cual ofrece asesoría y servicios para la elaboración de textos científicos publicables. Adicionalmente, junto con colegas de la ciudad de La Paz, en Baja California Sur, está trabajando en la implementación de un laboratorio de diagnóstico molecular.

Contacto: mmurillogallo@gmail.com

# La gran inversión

## Biotecnología en MOVIMIENTO

Revista trimestral de divulgación –única en su género–, gratuita que publica avances importantes de la biotecnología. Editada por el Instituto de Biotecnología de la UNAM.

Disponible en [www.ibt.unam.mx](http://www.ibt.unam.mx) con más de 10 mil visitas mensuales de académicos, empresarios, sociedades científicas, investigadores y estudiantes.

Impresión de mil ejemplares que se distribuyen gratuitamente entre cientos de instituciones de educación superior, empresarios, ex-alumnos del IBt, sociedades profesionales y científicas y funcionarios gubernamentales.

Diez mil volantes promocionales se reparten en congresos, pláticas y conferencias.

PROMUEVA  
EN GRANDE  
SUS PRODUCTOS  
O SERVICIOS:  
CONTRATE UN  
ESPACIO



UNAM  
CAMPUS MORELOS Instituto de Biotecnología  
Secretaría de Vinculación  
(52 777) 329 1777 Ext. 38122  
[biotecmov@ibt.unam.mx](mailto:biotecmov@ibt.unam.mx)

