

Intermediaria, 2005

## ¿Qué hace un biofísico?

◆ Nina Pastor

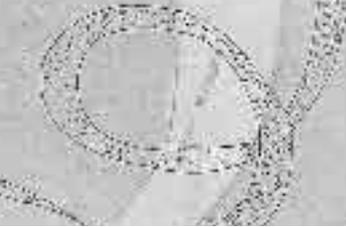
La biofísica es una rama del conocimiento dedicada a investigar cómo funcionan los sistemas biológicos, aplicando conceptos de física y química, y métodos de análisis matemático y modelado computacional. Históricamente, se considera que el primer biofísico fue Luigi Galvani en el siglo XVIII; mientras disecaba la pata de una rana, el escalpelo hizo contacto con la bandeja metálica en la que tenía la pata, y la pata se contrajo. De este descubrimiento se derivó el concepto de “electricidad animal”, y entre otras cosas, las baterías que utilizamos actualmente para aparatos eléctricos portátiles.

La investigación contemporánea en biofísica se ha diversificado notablemente desde los tiempos de Galvani, y una buena muestra puede verse en los temas presentados en los congresos anuales de la Biophysical Society. Durante un par de siglos, la biofísica estuvo firmemente ligada a la fisiología, constituyendo lo que podríamos denominar “biofísica clásica”. Aquí se encuentran la electrofisiología muscular y nerviosa, el transporte en epitelios, así como la investigación de la percepción de luz, sonido, tacto, el gusto, el olfato y el dolor. La biofísica clásica -que en un principio no requirió del detalle molecular- ahora está permeada por la creciente colección de estructuras tridimensionales de las moléculas que participan en fenómenos tan complejos como la percepción del dolor, el transporte de iones y nutrientes, y el proceso

de contracción muscular. Un ejemplo concreto son los galardonados con el Premio Nobel de Química en 2003, Roderick MacKinnon y Peter Agre, por su trabajo estructural con canales de potasio y acuaporinas (canales de agua), respectivamente.

Una parte del esfuerzo actual de los biofísicos se centra en determinar la estructura de las moléculas biológicas y de las superestructuras en las que se organizan. La relación entre la función biológica y la estructura se investiga usando instrumentos físicos de gran precisión y sensibilidad. Ya es posible estudiar una molécula a la vez, midiendo su comportamiento en función del tiempo, en lugar de estudiar una población inmensa de moléculas. Para darse una idea de los números que esto implica, basta pensar en un volumen pequeño de agua, digamos 2.5 ml (o media cucharadita); esta cantidad de líquido contiene cerca de  $10^{22}$  moléculas; los volúmenes más pequeños usados en experimentos son de  $10^{-18}$  litros (attolitros), y en uno de éstos hay aproximadamente 30,000 moléculas de agua. Aun en este caso, sólo se tiene acceso a las propiedades promedio de la población. Es por ello que las técnicas que permiten medir el comportamiento de moléculas individuales son tan atractivas. Cada macromolécula se concibe como una máquina que opera sobre sus vecinas, y se pone énfasis en el detalle de las interacciones tanto inter como intramoleculares. Unos de los pioneros en aplicar este tipo de técnicas fueron los





electrofisiólogos, con la técnica de *patch clamp*. La punta de una pipeta (con un diámetro de pocas micras) se pone en contacto con la membrana de una célula, y se mide el paso de corriente eléctrica a través de esa pequeña superficie; si se tiene suerte, en esa zona hay un canal, y se pueden registrar las fluctuaciones en la corriente eléctrica causadas por la apertura y el cerrado de éste. Esta técnica resultó ser central para la electrofisiología, y en 1991 se tradujo en el Nobel de Fisiología para Erwin Neher y Bert Sackmann.

Toda esta información molecular es aplicada por la industria farmacéutica para el desarrollo racional de fármacos, o para la detección de blancos farmacéuticos nuevos. El estudio detallado de las propiedades moleculares de la materia que constituye a los organismos vivos también es relevante para la industria de los alimentos. Los tiempos y temperaturas de cocción no son arbitrarios, como pudiera parecer a simple vista; obedecen a las propiedades moleculares de la mezcla de moléculas que uno cocina. Hay biofísicos dedicados a entender y determinar las condiciones óptimas de preparación de un buen suflé.

Los proyectos de secuenciación de genomas de diversos organismos también han tenido impacto en la manera de hacer y pensar en biofísica. Contar con el genoma completo de un organismo nos permite saber cuál es el repertorio de moléculas que ese organismo es capaz de sintetizar. Por supuesto, no todas las moléculas se hacen al mismo tiempo ni en el mismo lugar, y la determinación de cuáles, dónde y cuándo se sintetizan ha resultado en la explosión de disciplinas “-ómicas”, tales como la genómica, proteómica y metabolómica, entre

otras. El manejo inteligente de esta información corre a cargo de la bioinformática. Los biofísicos construyen modelos matemáticos que representan las interacciones entre las moléculas presentes en un lugar y un momento determinados; el análisis de estos modelos muestra lo que se conoce como “propiedades emergentes”, es decir, que el total es mucho más complejo que una simple suma de las partes. Es éste el territorio de una rama de la física contemporánea conocida como “sistemas complejos” o “sistemas dinámicos”, y ha tenido un auge notable en este siglo y el final del siglo pasado. Lo importante es la conectividad entre los elementos que conforman una red. Para poder modelar adecuadamente las interacciones entre los elementos de la red, se requiere de un arsenal de datos derivados de estudios bioquímicos, de biología molecular y biología celular (otra vez, el problema de cuáles, cuándo y dónde se encuentran las moléculas que conforman la red).

El hecho de que lo importante sea la conectividad ha hecho que los ingenieros eléctricos y electrónicos hayan colonizado a los biofísicos también; existen laboratorios en Estados Unidos de Norteamérica con cohortes de ingenieros dedicados a la simulación del metabolismo celular. Este mismo enfoque se puede aplicar no sólo a moléculas, sino a células que forman redes, es decir, a las neuronas. La investigación sobre redes neurales suma ya varias décadas, y tiene una conexión natural con las ciencias computacionales y la inteligencia artificial. En epidemiología operan principios similares, y las mismas técnicas de simulación y análisis matemático se han aplicado al estudio de la propagación de pandemias como el Sida. En el campo de

las aplicaciones, este tipo de investigación se ha propuesto para hacer una medicina personalizada; la idea básica es que si uno conoce las moléculas que cada individuo produce, entonces será capaz de predecir el efecto de los medicamentos prescritos, y de esta manera se evitarán en el futuro las reacciones secundarias adversas que se presentan en algunos individuos desafortunados.

#### **La formación del biofísico**

Un biofísico trabaja entre las fronteras de la biología, la química, la física, las matemáticas y la computación. Eso no implica que un biofísico sea un experto en toda la física, química, biología, matemática y computación. Por ejemplo, para entender el reconocimiento molecular específico entre una proteína y una región del ADN, no es necesario saber física relativista, sino física atómica y molecular. Hasta donde yo sé, en México no existen licenciaturas en biofísica, y lo más parecido sería la licenciatura en Ciencias (en cualquiera de sus cinco áreas terminales) ofrecida por la Facultad de Ciencias de la UAEM, o la licenciatura en Biónica, ofrecida por el IPN. En general, se puede decir que basta con tener una licenciatura en alguna de las ciencias exactas o naturales -ingeniería, matemáticas o computación- para tener los conocimientos mínimos para enfrentarse a un posgrado en biofísica.

La naturaleza interdisciplinaria de la biofísica hace que el tratar de definir el universo de conocimientos necesario y suficiente para educar a nuevas generaciones en esta rama de la ciencia, no sea trivial. Si se recopilan los planes de estudio de programas de posgrado en biofísica a nivel mundial,

se ve que cada universidad ha llegado a soluciones diferentes para este problema, dependiendo de si el programa está inscrito o no en un posgrado más general en física, química, biología celular y molecular, o en fisiología; o si es un posgrado independiente. En el último caso, varios -entre ellos, nosotros- incluyen como materias centrales biología celular y molecular, y fisicoquímica. Esto no es accidental; el nivel de organización en el cual la biofísica ha tenido un mayor impacto es a nivel celular y molecular (como el caso de los dos premios Nobel expuestos arriba). Además de esto, se ofrece una gran cantidad de materias optativas que reflejan las líneas de investigación de los profesores que participan en el programa. Es en realidad esto lo que hace particularmente atractivo el convertirse en un biofísico en Cuernavaca, particularmente en el campus Chamilpa de la UAEM.

#### **Biofísica en el campus Chamilpa**

Desde los años ochenta, en este campus se establecieron varios centros y laboratorios de investigación de la UNAM, con investigadores del área de física y de biología. A partir de la creación en los años noventa de la Facultad de Ciencias de la UAEM, ésta ha contratado a diversos profesores de tiempo completo con líneas de investigación en biofísica. Actualmente, existen profesores de la UAEM, en las Facultades de Ciencias y de Medicina, y en el Centro de Investigaciones Químicas, cuyas líneas de investigación cubren la biofísica clásica, la molecular, y la de sistemas dinámicos. A esto hay que sumarle las contribuciones de los investigadores locales de la UNAM (en particular, del Instituto de Biotecnología y del Centro de



Ciencias Físicas<sup>1</sup>), y resulta un entorno académico único en México, y poco común a nivel mundial. Los investigadores de esta comunidad científica nos hemos organizado para ofrecerle a la comunidad estudiantil un programa educativo de nivel doctoral. Entre todas las dependencias participantes, contamos con supercómputo, laboratorios de biología molecular y celular, laboratorios de electrofisiología, microscopía de fuerza atómica y de secciones ópticas, y más recientemente, de electroencefalografía. Para ilustrar los temas de investigación que se cultivan aquí, en seguida describiré los proyectos de tesis de los estudiantes del programa. Los he organizado por el tema de estudio, yendo de la escala espacial más pequeña, hasta la más grande, es decir, de los átomos y moléculas a los organismos.

### Proyectos de investigación

La estructura electrónica de una molécula determina sus propiedades, por lo que se dedica mucho esfuerzo computacional para el cálculo adecuado de la misma. Esto se hace dentro del formalismo de la química cuántica, y la mayoría de las veces los cálculos se hacen suponiendo que la molécula está aislada y en el vacío. Sin embargo, las moléculas biológicas operan en un ambiente acuoso o en una membrana hecha de lípidos. El poder incluir correctamente este efecto ambiental en los cálculos de estructura electrónica no es trivial, y en esto consiste parte de la tesis doctoral de Carmen García bajo la dirección de Minhuy Hô. En este grupo también se están desarrollando

herramientas para analizar la densidad electrónica de las moléculas, con la intención de aplicarlas al estudio de mecanismos de reacción en enzimas, por ejemplo.

Dado que el cálculo de la estructura electrónica es algo costoso computacionalmente, no suele hacerse para estudiar la evolución temporal de propiedades moleculares. Para estos casos, se usa lo que se conoce como mecánica molecular, paradigma en el cual se modela a los átomos como pelotas flexibles unidas a otras por resortes. Para que el modelo funcione adecuadamente, hay que conocer el tamaño de los átomos, qué tan flexibles son, y con qué intensidad se unen a sus vecinos (o qué tan fuertes son los resortes). Esta información se obtiene de cálculos refinados de estructura electrónica de sistemas de pocos átomos (a lo sumo, unas cuantas decenas de átomos en general).

Una vez que se tiene un modelo confiable, se pueden hacer simulaciones computacionales de los movimientos de grupos grandes de moléculas. El comportamiento promedio de estas moléculas es comparable, en principio, con las medidas experimentales del mismo sistema (idealmente), o de sistemas similares. Este procedimiento fue realizado por Mauricio Carrillo, bajo la dirección de Humberto Saint Martin, para modelar el paso de iones de sodio y potasio, y de moléculas de agua, a través de un poro en una “membrana”.

Existen en la membrana de las células proteínas que forman canales. Algunos de estos canales son selectivos para el tipo de moléculas que dejan pasar. En 1998, Roderick MacKinnon publicó un

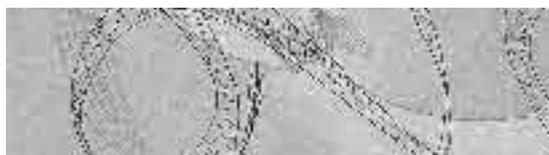
---

<sup>1</sup> Próximamente Instituto de Ciencias Físicas.

estudio acerca la estructura cristalográfica de una de estas proteínas, llamada KscA, que es un canal selectivo para potasio: este canal permite el paso de 10,000 iones de potasio por uno de sodio, a pesar de que la carga de los iones es idéntica (+1) y su tamaño es muy similar; es más, el sodio es más pequeño que el potasio. Entender qué es lo que determina la selectividad es central para comprender las propiedades de transporte de estas moléculas; canales similares están involucrados en la transmisión de impulsos nerviosos. La hipótesis más aceptada sugiere que lo que hace diferentes a estos iones es la facilidad con la que pueden intercambiar el estar rodeados por agua (cuando están fuera del canal), con el estar rodeados por los grupos químicos que forman el poro del canal. El argumento inicial estaba basado en una estructura rígida del poro, pero esto resultó no ser del todo cierto, ya que el canal es una molécula flexible, y por lo tanto puede ajustar el diámetro del poro a las exigencias de ambos iones. La tesis de Mauricio Carrillo exploró exhaustivamente las interacciones del sodio y del potasio con el agua mediante simulaciones en la computadora. Llegó a la conclusión de que el sodio, por su tamaño y densidad de carga, coordina a cinco o seis moléculas de agua como vecinos inmediatos, y estas moléculas de agua interactúan fuertemente con el ion, formando una jaula rígida alrededor del mismo. El potasio, siendo un poquito más grande, es capaz de acomodar desde seis hasta diez moléculas de agua como primeros vecinos, y por lo tanto la interacción mutua ion-agua no es tan intensa, y la jaula es más flexible y deformable. La nueva hipótesis es que al ser más deformable, será

más fácil *exprimirlo* para que pase por el canal. Para probar esto, hizo simulaciones en las que una “gota” de algunas decenas de moléculas de agua y un ion de sodio (o uno de potasio) fueron colocados en cilindros cada vez más estrechos; calculó la energía del sistema para cada diámetro del cilindro, y encontró que para ciertos diámetros, el cilindro alberga más cómodamente al potasio que al sodio, a pesar de que el sodio es más pequeño y uno pudiera pensar *a priori* que siempre debería de ser más favorable su inserción en el cilindro. Este tipo de estudios son relevantes no sólo para entender la selectividad de canales biológicos, sino también la posible selectividad de materiales novedosos como las zeolitas y los nanotubos de carbono. Volviendo a la biofísica, ahora lo que resta es hacer este cilindro más parecido químicamente al poro del canal, y corroborar si este comportamiento persiste y se acerca aún más al diámetro real del poro del canal KscA.

Estos estudios computacionales ignoraron la presencia de la membrana celular, pero se sabe que ésta puede jugar un papel central en el funcionamiento de otro tipo de canales, como los formados por el antimicótico anfotericina B, una molécula cíclica con forma rectangular. Cada canal está formado por una cantidad variable de moléculas de anfotericina, pero se ha propuesto que lo más común son los canales con ocho moléculas, acomodadas de manera que se forma un asterisco, pero con un agujero en el centro. La anfotericina es producida por una bacteria para eliminar a los hongos que cohabitan con ella, formando poros en la membrana de estos últimos. Esta propiedad la ha hecho el fármaco de elección para combatir infecciones



sistémicas por hongos en humanos. Desafortunadamente, el fármaco no sólo mata células de hongos, sino que también destruye algunas células de los humanos, como los eritrocitos (causando anemia), y afecta a los riñones. Sigue usándose porque no hay nada mejor que ofrecer. La diferencia más notable entre la composición de la membrana de los hongos y la de nuestras células es que las primeras tienen ergosterol, y las nuestras tienen colesterol. Las pequeñas diferencias en estructura química entre estas dos moléculas pudieran ser relevantes para su interacción con las moléculas de anfotericina, o para modular las propiedades estructurales y dinámicas de la membrana. El entender qué es lo que hace que la anfotericina prefiera insertarse en membranas de hongos podría ayudar a diseñar análogos que ya no se inserten en las membranas de humanos, eliminando así los efectos secundarios indeseables.

Hasta finales del siglo pasado se creía que los esteroides eran indispensables para la estructura del canal de anfotericina: si volvemos a la imagen del asterisco con un agujero en medio, una molécula de esteroles se colocaría entre cada par de brazos del asterisco. Para determinar si este modelo es correcto, Santiago Rebolledo, Berenice Venegas y su asesor Iván Ortega, construyeron varias membranas en las que cambiaron la composición lipídica, la cantidad y el tipo de esteroles, y la temperatura. Encontraron que es posible formar canales de anfotericina, medidos mediante la técnica de *patch clamp* descrita en la introducción, aun en ausencia de esteroides. El que se puedan formar canales en ausencia de esteroides, y que haya un efecto importante de la temperatura, hace pensar

que las propiedades estructurales y dinámicas de la membrana son importantes para la inserción de la anfotericina en la membrana y su posterior agregación para la formación de canales.

Para caracterizar las propiedades de las membranas en presencia y en ausencia de colesterol, se utiliza el microscopio de fuerza atómica. Este microscopio no utiliza luz para interactuar con la muestra que uno quiere ver, sino una punta que va *tocando* la muestra; esto recuerda lo que hace un individuo que no puede ver, y que intenta encontrar un objeto en una mesa: la palpa hasta que detecta una diferencia en relieve, y supone que eso es el objeto que buscaba. Un experimento típico consiste en lo siguiente: sobre la punta de una micropipeta, se coloca una película de un material llamado Mylar (un poliéster), y esta película se perfora con un capilar muy delgado, generando un agujero de pocas micras de diámetro.

Sobre este orificio, se coloca una membrana, con o sin colesterol, con una solución salina a ambos lados (dentro fuera de la micropipeta). Una vez que la membrana es estable, con la punta del microscopio de fuerza atómica se empuja esta membrana hacia dentro de la micropipeta, y se observa qué tanto se deforma y cuánto tiempo tarda en regresar a su forma original. De este tipo de experimentos, Erasmo Ovalle, dirigido por Iván Ortega, obtuvo información sobre la elasticidad de la membrana, y de cómo la presencia o ausencia de colesterol la modifica. Cabe señalar que estos experimentos son difíciles, ya que el lector se podrá imaginar que si la punta del microscopio presiona con demasiada fuerza a la membrana, se corre el riesgo de romperla.

La estructura y la dinámica de las membranas dependen del tipo y de la composición (si los lípidos son de cadenas cortas o largas, saturadas o insaturadas, y del tipo de lípido), y de la temperatura. Se ha propuesto que los esteroides prefieren interactuar con lípidos de cadenas saturadas, por lo que si uno se imagina una mezcla de lípidos, es fácil imaginarse que no vamos a ver una mezcla homogénea, sino la formación de *islas* ricas en esteroides rodeados de lípidos saturados, nadando en un mar de lípidos insaturados. A estas islas se les conoce como dominios o balsas. Suponiendo que la anfotericina es capaz de detectar diferencias en la estructura y la dinámica de la membrana, Javier González, en conjunto con Iván Ortega, propone medir la facilidad con la que se forman canales de anfotericina, mediante la técnica de *patch clamp*, en membranas sin esteroides, con colesterol y con ergosterol. Con este trabajo se pretende obtener la combinación de lípidos, esteroides y temperaturas que hacen más favorable la formación de canales de anfotericina, para, a partir de ahí, en un futuro, poder ensayar la potencia de análogos diseñados racionalmente y sintetizados en el laboratorio de Mario Fernández, en el Centro de Investigaciones Químicas de la UAEM.

Ahora vayamos al núcleo de la célula. Ahí reside casi todo el genoma (hay un poco en las mitocondrias y en los cloroplastos también), codificado en una o varias moléculas de la doble hélice del ADN. Recordemos que el ADN está compuesto de cuatro tipos de nucleótidos: adenina, que se aparea con la timina formando un par de bases AT, y guanina, que se aparea con citosina para formar un par de bases GC. Los pares de bases se acomodan en el espacio

formando una inmensa escalera que está enrollada hacia la derecha, algo así como una escalera de caracol. El orden en el que se encuentran colocados los pares de bases se conoce como la secuencia del ADN, y es precisamente esta secuencia la que lleva la información. El genoma de un organismo podría describirse como la colección completa de instrucciones para generar un organismo de una especie en particular. Esas instrucciones deben ser materializadas -o expresadas, como se dice técnicamente-, y esto conlleva dos procesos, conocidos como transcripción (copiar el ADN al ARN mensajero), y traducción (traducir el ARN mensajero en proteína).

Hasta donde sabemos, todos los organismos vivos presentan ambos procesos, y la maquinaria molecular encargada de ellos es bastante parecida entre organismos tan diferentes como la levadura de cerveza y nosotros. No todas las células de nuestro cuerpo expresan la misma información: una célula de hígado o una neurona son distintas entre sí por el tipo de proteínas que las constituyen y les confieren las funciones que llevan a cabo estos tipos celulares.

Aproximadamente el 80 % de las decisiones sobre cuáles proteínas se van a expresar, y cuándo sucederá esto, se hacen a nivel del inicio de la transcripción. ¿Cómo sabe una célula cuál es el gen que debe transcribir en un momento dado? Sucede que el material genético incluye, además de los genes, regiones extensas a las cuales se unen proteínas cuya función es reclutar a la maquinaria de transcripción (la ARN polimerasa) hacia lugares precisos en el genoma. Una de estas proteínas es TBP (proteína de unión a TATA, o *TATA binding protein*), la



cual a su vez es capaz de reclutar a TFIIB (*transcription factor IIB*), la cual es suficiente para colocar a la ARN polimerasa al inicio de un gen, y que se lleve a cabo la transcripción del mismo. La unión de TBP al ADN, y de TFIIB al complejo TBP-ADN está finalmente regulada por la célula, y para muchos genes, estas interacciones son indispensables para que ocurra la transcripción. Se conocen las estructuras tridimensionales de TBPs de diversos organismos (arqueobacterias, levaduras, plantas, y humanos), y también de TFIIBs (arqueobacterias y humanos), y son muy similares (arriba del 40 % de sus secuencias de aminoácidos son idénticas entre sí). Éste es un sistema ideal para hacer modelado molecular y simulaciones para entender ambos eventos de reconocimiento específico: la unión de TBP al ADN, y la de TFIIB al complejo TBP-ADN.

TBP prefiere unirse a regiones del ADN con una secuencia de tipo TATATATA (por eso la llaman TATA *binding protein*), que no contienen pares de base CG. Este hecho se ha explicado sugiriendo que un grupo químico de las guaninas choca con grupos químicos de TBP, y que esto evita la asociación. César Millán, en mi grupo, está explorando la validez de esta hipótesis modelando en la computadora un complejo entre TBP y una secuencia CGCGCGCG, a la que sabemos experimentalmente que no se une. Hasta ahora, ha encontrado que el complejo es inestable en las simulaciones, y que el problema principal parece ser que tanto TBP como el ADN pueden ajustarse para eliminar los choques entre sus grupos químicos, pero esto le cuesta tanta energía a ambas moléculas, que acaban por separarse. Esto lleva a la propuesta de modificar, primero en la computadora y luego en el laboratorio, los

grupos químicos de TBP que chocan con los de la guanina, para así reducir el costo energético del ajuste mutuo de las moléculas. A la fecha, César Millán ha propuesto tres conjuntos de mutaciones para TBP, que están en proceso de ser evaluadas en el mismo tipo de simulaciones para constatar que los choques se han eliminado y la fuente de tensión también. Estas mutantes -o variantes- de TBP serán ensayadas en la levadura de cerveza, para determinar su preferencia de sitio de unión en el ADN, y su viabilidad para reclutar a TFIIB y por lo tanto a la ARN polimerasa. Esto último se está haciendo en colaboración en el laboratorio de Verónica Narváez, en la Facultad de Ciencias de la UAEM.

La unión de TFIIB con TBP es esencial para que haya transcripción, y por lo tanto se presenta como un blanco interesante para fármacos que ataquen a algún parásito de los humanos. Jacob Buendía, en mi laboratorio, escogió a *Plasmodium falciparum*, el agente que causa la malaria, como sujeto de estudio. Si bien hay fármacos baratos para tratar la malaria, *Plasmodium* ha generado resistencia a ellos, y las terapias más comunes y económicas ya no funcionan en muchas regiones de África. Es por esto que se requiere encontrar blancos farmacológicos nuevos, y hasta donde sabemos, nadie ha propuesto reguladores de la transcripción. La ventaja de atacarlos es que el parásito necesita transcribir en todas las etapas de su vida, ya sea en el humano o en el mosquito vector, por lo que sería un fármaco general. Lo primero que hizo Jacob Buendía fue construir modelos moleculares para TBP y TFIIB de *Plasmodium* utilizando la información estructural de TBP y TFIIB de otros

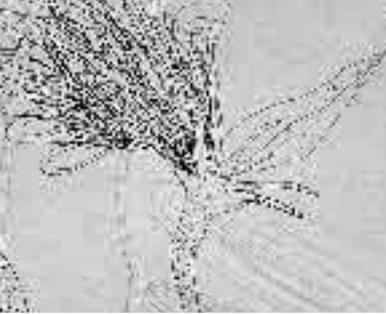
organismos. Estudió con detalle las propiedades fisicoquímicas de la región de contacto entre TBP y TFIIIB en humanos y en el parásito, y encontró que son suficientemente diferentes como para hacer viable la búsqueda de moléculas pequeñas que se unan selectivamente a las del parásito e ignoren a las de humano. Ahora estamos haciendo esta búsqueda en una base de datos que contiene la información estructural de 2.3 millones de moléculas suficientemente pequeñas como para poder convertirse en fármacos.

El comportamiento de una célula depende de las interacciones entre las moléculas que se encuentran presentes en un momento y lugar dados. Esto es especialmente notable durante el desarrollo de organismos multicelulares como nosotros. Un modelo de estudio muy socorrido es la rana *Xenopus*. Durante su desarrollo embrionario, uno de los puntos interesantes es el momento en el cual empieza a usar su material genético. Una molécula llamada FGF (factor de crecimiento de fibroblastos) parece jugar un papel central en esta transición. José Díaz, bajo supervisión de Gustavo Martínez y mía, modeló matemáticamente la red de señales intracelulares que activa el FGF. Esta red hace que la concentración de calcio intracelular aumente y disminuya de manera rítmica, lo cual a su vez es una señal tanto para la célula que recibió al FGF, como para sus vecinas. Resulta que las células del embrión de la rana están comunicadas entre sí por canales por los que puede pasar el calcio y otras moléculas pequeñas. Bajo ciertas condiciones, José Díaz encontró que se pueden sincronizar un par de células. El siguiente paso fue simular un anillo de células, correspondiente a un meridiano

del embrión. Experimentalmente se conoce cuál es la célula que manda la señal de calcio a las vecinas, y José Díaz logró simular adecuadamente tanto la amplitud como la frecuencia y la extensión de la señal en el anillo. Esto sugiere que la red de interacciones moleculares que se simuló contiene la información necesaria y suficiente para modelar este proceso. Lo que sigue es simular la dinámica del calcio y la respuesta genética asociada, en todo el embrión. Una vez logrado esto, se pueden hacer *mutaciones* a la red en la computadora, y predecir el comportamiento del sistema. De esta manera, se generan hipótesis que posteriormente se pueden validar en el laboratorio.

El sistema más complejo de entender al que nos enfrentamos es nuestro propio cerebro. Los electroencefalogramas miden, mediante electrodos colocados sobre el cuero cabelludo de un sujeto, la actividad eléctrica de las neuronas en esa zona. Cuando se sufre una crisis epiléptica, por ejemplo, el patrón es notablemente diferente al normal. A pesar de esto, en general es imposible usar un electroencefalograma como único método de diagnóstico de desórdenes neurológicos o mentales, o ambos. El desentrañar la información que tienen estas medidas es la tarea de Oscar Lara, dirigido por Gerold Baier en colaboración con Markus Müller.

Los datos que da un electroencefalograma son la variación en el tiempo de la actividad eléctrica de conjuntos de neuronas cerebrales. Técnicas sofisticadas de análisis de este tipo de datos se aplican a estas series de tiempo para detectar la actividad sincronizada de las neuronas. También se generan modelos simplificados del comportamiento de varias neuronas acopladas entre sí, para poder rela-



cionar su evolución temporal con lo observado en electroencefalogramas reales. Este tipo de investigación se está aplicando al estudio de niños con crisis epilépticas, con la esperanza de poder encontrar algo en los registros de sus cerebros cuando no están en una crisis, que permita diagnosticarlos. Para mayor información a este respecto, invito al lector a visitar la página de la revista electrónica editada por Gerold Baier: [cerebraldynamics.org](http://cerebraldynamics.org).

#### Más investigación

Además de los proyectos descritos, muchos más investigadores participan en el programa. Por razones de espacio, menciono brevemente sus líneas de investigación. En la biofísica clásica, Alberto Darszon estudia la electrofisiología de los espermatozoides y sus respuestas a las señales químicas que les envían los ovocitos, en colaboración con Juan José Acevedo, quien también estudia células del intestino delgado de roedores para entender por qué el rotavirus causa diarreas que pueden ser letales. En biofísica molecular, Raúl Arredondo estudia la relación estructura-función de las hemoglobinas no simbióticas de las plantas, para entender su papel en la respuesta al estrés de las plantas, usando el arroz como modelo. María Luisa San Román estudia las propiedades electrónicas de las xantinas (la cafeína, por ejemplo, es una xantina), para enten-

der el efecto de los distintos sustituyentes que se pueden presentar en ellas. Eduardo Horjales utiliza la cristalografía de rayos X y las simulaciones por dinámica molecular para entender los mecanismos de regulación alostérica de una enzima clave en el metabolismo de *E. coli*, bacteria con la que convivimos extensamente (vive en nuestros intestinos). Ramón González utiliza tanto la microscopía como el modelado molecular para entender cómo los virus secuestran la maquinaria de expresión genética de la célula, y la dirigen casi exclusivamente a la síntesis de copias de sí mismos. Dentro del área más nueva de biofísica, Ernesto Pérez estudia la evolución de las redes de regulación de expresión de genes en bacterias para las cuales se conoce el genoma completo, y Maximino Aldana estudia la topología de estas redes, pero a nivel de proteínas y a nivel de las neuronas, para entender bajo qué condiciones hay comportamiento coordinado.

Como puede verse, la biofísica en Cuernavaca va de los electrones al cerebro, y de las computadoras a los laboratorios, cubriendo un espectro amplísimo de temas que impactan tanto en el desarrollo de ciencia básica como en posibles repercusiones en asuntos de salud. Los invito a entrar en contacto con nosotros, a visitarnos, y a trabajar con nosotros.