

INVESTIGACION

CIENCIA

JULIO 2001
800 PTA. 4,81 EURO

Edición española de
**SCIENTIFIC
AMERICAN**

Priones y encefalopatía espongiforme

- La red semántica
- Test de Rorschach
- Sistemas de defensa submarina



SECCIONES

4
HACE...
50, 100 y 150 años.



31
CIENCIA Y SOCIEDAD
Atención y rendimiento visual... Simetría floral, mutantes naturales... Terapia mediante captura de neutrones, aplicaciones de las fibras de neutrones.



36
DE CERCA
Instrumentación sumergida.



22

Armas submarinas supercavitantes

Steven Ashley

Torpedos de alto secreto y otras armas que se mueven a centenares de millas por hora pueden transformar la guerra submarina.



Desarrollo de resistencia contra los antibióticos

K. C. Nicolaou y Christopher N. C. Boddy

Una mirada atenta al funcionamiento interno de los microorganismos en esta era de creciente resistencia a los antibióticos nos ofrece estrategias inéditas para el diseño de nuevos fármacos.

La edad de las estrellas

Brian C. Chaboyer

Se deshizo la paradoja. Las estrellas más viejas conocidas no son mayores que el universo.



14

38



La Red semántica

Tim Berners-Lee, James Hendler y Ora Lassila

Los ordenadores que surquen la Red del mañana comprenderán mejor lo que ocurre, y será más probable que el cibernauta encuentre lo que realmente desea.

48

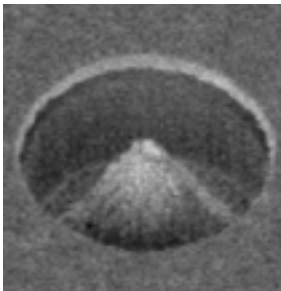
El Rorschach y otros tests proyectivos

Scott O. Lilienfeld, James M. Wood y Howard N. Garb

El test de Rorschach de las manchas de tinta y otros tests similares son con frecuencia menos informativos que lo que los psicólogos dan por supuesto.



56



Emisión de electrones por efecto campo

Pedro A. Serena, Juan José Sáenz, Antonio Correia y Tim Harper

Mediante la combinación del fenómeno de la emisión de campo con técnicas propias de la microelectrónica se han abierto camino nuevos dispositivos, desde minúsculos sensores hasta propulsores de vehículos espaciales, pasando por pantallas ultraplanas.

66

Petróleo y ecología

W. Wayt Gibbs

¿Qué riesgos y promesas encierra la prospección petrolífera en el inmenso ecosistema original de Alaska?



74



Priones y encefalopatía espongiforme bovina

Manfred Eigen

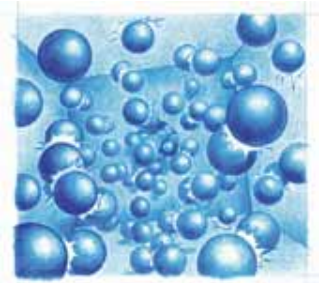
En los nuevos tests basados en los mecanismos y la velocidad de reproducción de los agentes causales de la encefalopatía espongiforme bovina podría hallarse la solución de la detección precoz.

SECCIONES

84

TALLER Y LABORATORIO

Un vacío más o menos... vacío, por R. Lehoucq y J. M. Courty



87

AVENTURAS PROBLEMÁTICAS

Algo escamante, por Dennis E. Shasha



88

JUEGOS MATEMÁTICOS

Perder + perder = ganar. Juegos de azar paradójicos por Juan MR Parrondo

90

NEXOS

La ruta de la seda, por James Burke

92

LIBROS

Biodiversidad... Enfermedades carenciales... Astrofísica básica.





Portada: Expogràfic

PROCEDENCIA DE LAS ILUSTRACIONES

Página	Fuente
6	Eric O'Connell
8	Slim Films
9-10	Eric O'Connell
11	Jeff Johnson
12	Eric O'Connell
14-15	Hubble Heritage Team
17	Wolfgang Brandner, <i>Laboratorio de Propulsión a Chorro/IPAC</i> ; Eva K. Grebel; You-Hua Chu y NASA
18	R. Michael Rich, Kenneth J. Mighell y James D. Neill, <i>Universidad de Columbia</i> ; Wendy L. Freedman, <i>Carnegie Observatories</i> y NASA
19	Donald F. Figer, <i>Instituto de Ciencias para el Telescopio Espacial</i> y NASA
20	Travis A. Rector, Brenda Wolpa y George H. Jacoby, <i>Observatorio Nacional de Astronomía Óptica</i>
21	Aaron Firth
22-23	Philip Howe
25	Philip Howe (<i>arriba</i>); J. P. Franc y J. M. Michel, <i>LEGI/ing</i> (<i>centro</i>); ARL/Penn State and RTO/NATO (<i>abajo</i>)
26-29	Philip Howe
30	U. S. Navy/NUWC (<i>arriba</i>); Philip Howe (<i>abajo</i>)
38-43	Miguel Salmerón
45	XPlane
46	Miguel Salmerón
48-50	Cortesía de la Fundación Andy Warhol, Inc./Art Resource, NY (<i>dibujo</i>); Jelle Wagenar (<i>fotografía</i>)
51	©1943 The Presidents and Fellows of Harvard College, ©1971 Henry A. Murray (<i>pintura</i>); Jelle Wagenar (<i>fotografía</i>)
53	Jelle Wagenar
57	B. Coll, <i>Motorola Inc., FPD-Division (a y b)</i> ; P. A. Serena, J. J. Sáenz, A. Correia y Tim Harper (<i>c</i>)
58	B. Coll, <i>Motorola Inc., FPD-Division (a)</i> ; E. Huq, <i>Rutherford Appleton Laboratory, U.K. (b)</i>
59	B. Coll, <i>Motorola Inc., FPD-Division (a)</i> ; autores (<i>b</i>)
60	S. Gómez-Moñivas, <i>Universidad Autónoma de Madrid</i>
61	Vu Thien Binh, <i>Universidad Claude Bernard de Lyon</i> y autores
62	B. Coll (<i>a</i>); autores (<i>b y c</i>)
63	M. I. Marqués, <i>Universidad Autónoma de Madrid</i>
64	S. Marcuccio, <i>Centrosazio, Italia (a y b)</i> ; Agencia Espacial Europea (<i>c</i>)
66	Jim Barr
68	Laurie Grace
69	Artic National Wildlife Refuge
70	David Fierstein (<i>dibujo</i>); Phillips Alaska, Inc. (<i>fotografías 1, 4, 5 y 6</i>); Judy Patrick (<i>2 y 3</i>)
73	Phillips Alaska, Inc.
75	Expogràfic
76	López García, Zahn, Riek y Wüthrich, <i>ETHC/PNAS</i> , vol. 97, pág. 8334 (<i>arriba</i>); Detlev Riesner y Thomas Braun (<i>abajo</i>)
77-78	Manfred Eigen, Göttingen
79	Spektrum der Wissenschaft/Thomas Braun
80	Manfred Eigen
81-83	Jan Bieschke

COLABORADORES DE ESTE NUMERO

Asesoramiento y traducción:

Esteban Santiago: *Desarrollo de resistencia contra los antibióticos*; M.ª Rosa Zapatero: *La edad de las estrellas*; J. Vilardell: *Armas submarinas supercavitantes, Hace... y Taller y laboratorio*; Luis Bou: *La red semántica y Aventuras matemáticas*; José Manuel García de la Mora: *El Rorschach y otros tests proyectivos*; Francesc Asensi: *Priones y encefalopatía espongiforme bovina*; José M.ª Valderas Martínez: *Nexos*

INVESTIGACION Y CIENCIA

DIRECTOR GENERAL Francisco Gracia Guillén

EDICIONES José María Valderas, *director*

ADMINISTRACIÓN Pilar Bronchal, *directora*

PRODUCCIÓN M.ª Cruz Iglesias Capón

Bernat Peso Infante

SECRETARÍA Purificación Mayoral Martínez

EDITA Prensa Científica, S. A. Muntaner, 339 pral. 1.ª – 08021 Barcelona (España)

Teléfono 93 414 33 44 Telefax 93 414 54 13

SCIENTIFIC AMERICAN

EDITOR IN CHIEF John Rennie

MANAGING EDITOR Michelle Press

ASSISTANT MANAGING EDITOR Ricki L. Rusting

NEWS EDITOR Philip M. Yam

SPECIAL PROJECTS EDITOR Gary Stix

SENIOR WRITER W. Wayt Gibbs

EDITORIAL DIRECTOR, ON-LINE Kristin Leutwyler

EDITORS Mark Alpert, Steven Ashley, Graham P. Collins, Carol Ezzell,

Steve Mirsky, George Musser y Sarah Simpson

PRODUCTION EDITOR Richard Hunt

VICE PRESIDENT AND MANAGING DIRECTOR, INTERNATIONAL Charles McCullagh

PRESIDENT AND CHIEF EXECUTIVE OFFICER Gretchen G. Teichgraber

CHAIRMAN Rolf Grisebach

SUSCRIPCIONES

Prensa Científica S. A.

Muntaner, 339 pral. 1.ª

08021 Barcelona (España)

Teléfono 93 414 33 44

Fax 93 414 54 13

Precios de suscripción:

	Un año	Dos años
España	8.800 pta.	16.000 pta.
	52,89 euro	96,16 euro
Extranjero	11.500 pta.	21.500 pta.
	69,12 euro	129,22 euro

Ejemplares sueltos:

Ordinario: 800 pta. 4,81 euro

Extraordinario: 1.000 pta. 6,01 euro

—El precio de los ejemplares atrasados es el mismo que el de los actuales.

DISTRIBUCION

para España:

LOGISTA, S. A.

Aragoneses, 18 (Pol. Ind. Alcobendas)

28108 Alcobendas (Madrid)

Tel. 91 484 39 00

para los restantes países:

Prensa Científica, S. A.

Muntaner, 339 pral. 1.ª – 08021 Barcelona

Teléfono 93 414 33 44

PUBLICIDAD

GM Publicidad

Francisca Martínez Soriano

Menorca, 8, semisótano, centro, izquierda.

28009 Madrid

Tel. 91 409 70 45 – Fax 91 409 70 46

Cataluña y Baleares:

Miguel Munill

Muntaner, 339 pral. 1.ª

08021 Barcelona

Tel. 93 321 21 14

Fax 93 414 54 13

Difusión controlada

Copyright © 2001 Scientific American Inc., 415 Madison Av., New York N. Y. 10017.

Copyright © 2001 Prensa Científica S.A. Muntaner, 339 pral. 1.ª 08021 Barcelona (España)

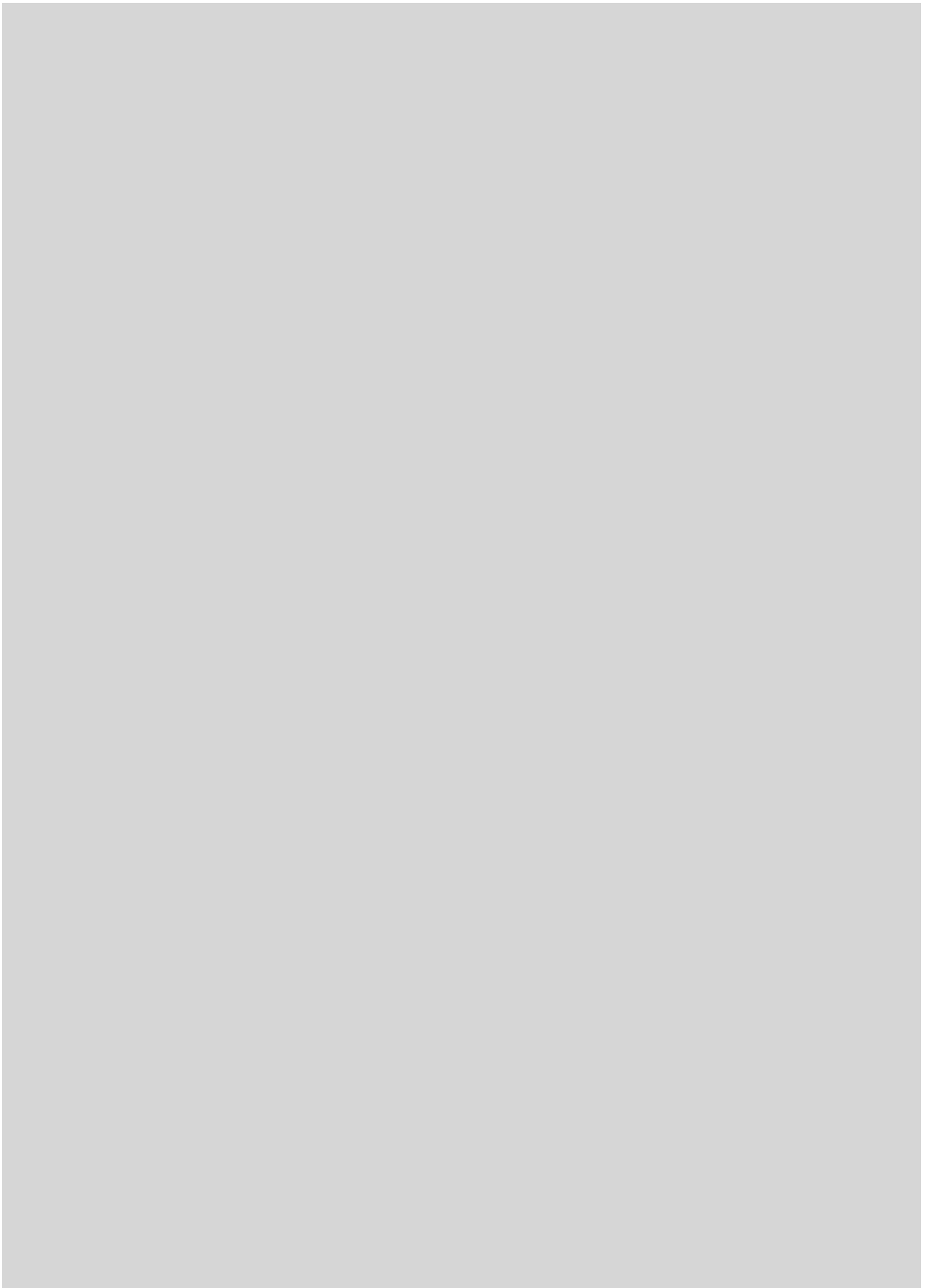
Reservados todos los derechos. Prohibida la reproducción en todo o en parte por ningún medio mecánico, fotográfico o electrónico, así como cualquier clase de copia, reproducción, registro o transmisión para uso público o privado, sin la previa autorización escrita del editor de la revista. El nombre y la marca comercial SCIENTIFIC AMERICAN, así como el logotipo correspondiente, son propiedad exclusiva de Scientific American, Inc., con cuya licencia se utilizan aquí.

ISSN 0210136X Dep. legal: B. 38.999 – 76

Filmación y fotocopios reproducidos por Dos Digital, Zamora, 46-48, 6ª planta, 3ª puerta - 08005 Barcelona

Imprime Rotocayfo-Quebecor, S.A. Ctra. de Caldes, km 3 - 08130 Santa Perpètua de Mogoda (Barcelona)

Printed in Spain - Impreso en España



HACE...

...cincuenta años

FIBRAS ARTIFICIALES. «En sólo quince años la industria textil se ha visto inundada de nailon, allón, vitrofibras, virón, orión y otros productos. De la invasión del rayón, los acetatos y el nailon no se ha salvado ningún guardarropa norteamericano y los usos técnicos y militares a los que se han adaptado estos y otros productos sintéticos forman legión. Se estima que en este año la producción mundial de fibras sintéticas alcanzará un total superior a los mil quinientos millones de kilogramos, lo que significa que han desplazado a la lana y ocupan un segundo puesto sólo superado por el algodón y el yute en la jerarquía de las materias primas textiles.»

LA COMPOSICIÓN DE UN COMETA. «A gran distancia del Sol el cometa estaría inactivo. Pero al aproximarse al Sol, el calor vaporizaría desde el estado sólido la materia que hubiera en la superficie del núcleo. Los gases desprendidos arrastrarían material meteorítico formando un chorro meteórico en la estela del cometa. Los propios gases sufrirían la acción de la radiación solar. La componente ultravioleta de ésta disociaría las moléculas de CH_4 , NH_3 y H_2O en formas más simples. Esto explica por qué los espectros de los cometas no revelan la presencia de CH_4 , NH_3 ni H_2O , pero sí muestran los *radicales* de esos compuestos: CH , CH_2 , NH , NH_2 y OH .

—Fred L. Wipple.»

...cien años

SEGURIDAD DE ESTADO Y PROGRESO TÉCNICO. «Los inexplicables conservadurismo y arrogancia de las autoridades aduaneras turcas se pusieron recientemente de manifiesto con la prohibición de importar máquinas de escribir. La razón aducida por la autoridad es que, si se pusieran en circulación escritos sediciosos confeccionados por una máquina de escribir, sería imposible obtener pistas acerca del usuario de la máquina. Una gran consignación de 200 máquinas de escribir, que se hallaban en el edificio de la aduana cuando se aprobó esa ley, tendrán que ser devueltas.»

AUTOS DE CARRERAS. «Desde el punto de la distancia de 1190 km

a recorrer, la carrera de coches de motor París-Berlín fue la más interesante de las celebradas hasta la fecha, aunque no pueda decirse que sea la más importante para la industria, pues los vehículos participantes no eran de un tipo cuya fabricación sea deseable. Los vehículos de carreras, de una clase especial, se construyen para correr mucho, pero son peligrosos, poco fiables y caros. Nuestra ilustración muestra al ganador, Henri Fournier, y a su chófer cruzando la línea de meta en su automóvil Mors.»

...ciento cincuenta años

SUCIEDAD ESTADÍSTICA. «Las 300.000 casas de Londres están cruzadas por una red de calles según un promedio de unos 39 metros cuadrados por casa, una gran proporción de los cuales están pavimentados de granito. Más de doscientos mil pares de ruedas, con la ayuda de un número considerablemente alto de caballos herrados, no cesan de transformar en polvo ese



Carrera de autos París-Berlín, 1901

granito, el cual se mezcla con dos a seis carretadas de excrementos de caballo por kilómetro de calle y por día, además de una cantidad desconocida de posos de hollín procedente de medio millón de humeantes chimeneas. Los olores y perfumes, casi los propios de un establo, del aire londinense, la rapidez con que se ensucian nuestras

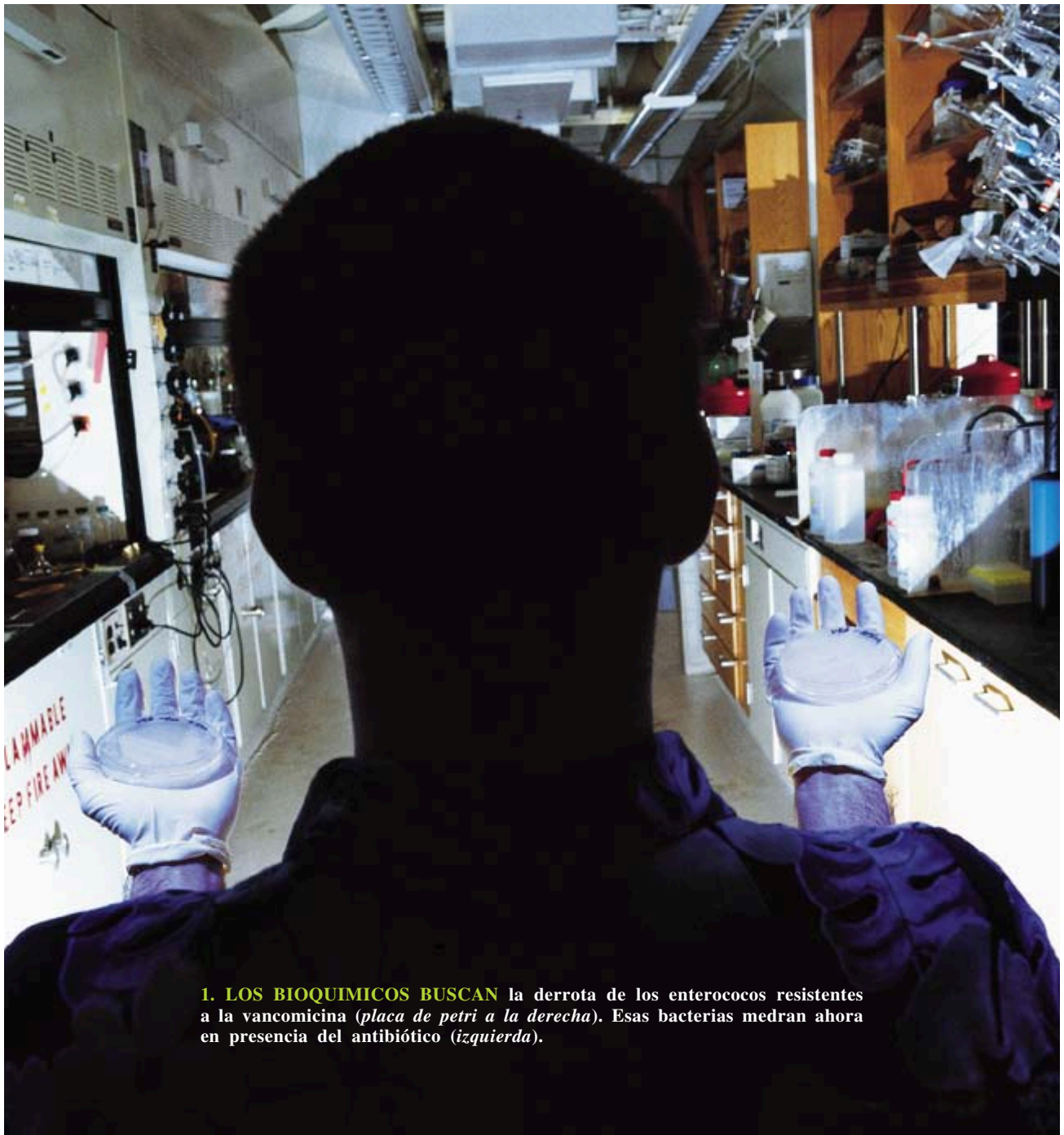
manos, nuestras ropas, las colgaduras de nuestras habitaciones y las vías de aire de nuestros pulmones testimonian sobradamente la realidad de este desastre.»

LAS MINAS DE ZABARAH. «En Egipto ha tenido lugar un interesantísimo descubrimiento. En el monte Zabarah, hay una mina de esmeraldas que se abandonó en los últimos años del reinado de Mehmet Alí. Una compañía inglesa ha reanudado su explotación, pues se cree que aún alberga piedras preciosas. El ingeniero de la compañía ha descubierto, a gran profundidad, rastros de una vieja galería, que data de la más remota antigüedad. Allí encontraron útiles arcaicos y una piedra grabada con signos jeroglíficos, ahora parcialmente desfigurados. Del examen de esa piedra parece desprenderse que los primeros laboreos en la mina comenzaron en el reinado de Sesostri el Grande, que vivió hacia el año 1650 antes de Cristo.»

Desarrollo de resistencia contra los antibióticos

*El estudio de los mecanismos que intervienen
en la adquisición bacteriana de resistencia contra los fármacos
nos enseña a diseñar medicinas más eficaces*

K. C. Nicolaou y Christopher N. C. Boddy



1. LOS BIOQUIMICOS BUSCAN la derrota de los enterococos resistentes a la vancomicina (*placa de petri a la derecha*). Esas bacterias medran ahora en presencia del antibiótico (*izquierda*).

Los responsables de la administración sanitaria y los médicos contemplan con temor fundado la creciente ineficacia de la farmacopea antibiótica. Uno tras otro, el doble centenar de antibióticos va quedando fuera de servicio, por inútil. Las bacterias que sobreviven se hacen más fuertes. Y se propagan. Cada vez hay más cepas resistentes a los antibióticos. La tuberculosis, la meningitis o la neumonía, infecciones que se combatían con antibiótico, no se curan con la facilidad de antaño. Aumenta el número de infecciones bacterianas de pronóstico quizá letal.

Las bacterias son agresores astutos. Además, les hemos dado, y les seguimos concediendo, lo que necesitan para su éxito asombroso. Con el uso inadecuado o abusivo de los antibióticos hemos fomentado la evolución de cepas superiores de bacterias. Así ocurre cuando no completamos una tanda de antibióticos, los usamos para una infección vírica o lo aplicamos a un mal inadecuado. Se calcula que entre un tercio y la mitad de los antibióticos recetados no eran necesarios. Un 70 por ciento de los antibióticos que se producen cada año en los Estados Unidos se administra al ganado. Agregamos antibióticos al líquido de las lavadoras y al jabón de manos. Con todo ello, lo único que conseguimos es que la bacteria débil muera y la fuerte se torne más vigorosa [véase “La resistencia contra los antibióticos”, por Stuart B. Levy; INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, mayo de 1998].

Al margen de ese mal uso de la sociedad y de su abuso en clínica, el destino inevitable de los antibióticos es su presto envejecimiento. Las bacterias —que se multiplican a través de muchas divisiones celulares a lo largo del día— siempre aprenden algo nuevo; algunas de las más fuertes sobrevivirán y prosperarán. Buena razón ésta para ganarles en astucia.

En los últimos diez años, hemos salido por fin de la situación de complacencia en que nos hallábamos sobre el dominio de las infecciones. Laboratorios de titularidad pública y empresas farmacéuticas se han volcado en la investigación antibacteriana. Se ensayan todos los procedimientos imaginables para atacar a las bacterias y se multiplican los antibióticos que se preparan con la información obtenida en el estudio del genoma y de las proteínas.

Pero ni la investigación apasionante ni el desarrollo de fármacos constituyen ninguna panacea. Ahora bien, si se combinan con un uso razonable de los antibióticos pueden prestarnos ayuda. La oficina norteamericana sobre control de alimentación y fármacos (FDA) aprobó en abril del año 2000 el primer

tipo nuevo de antibiótico clínico en 35 años; el linezolid. En lista de espera, o en fases previas, hay varios agentes más.

El desmantelamiento de la pared bacteriana

Casi todos los antibióticos que se han desarrollado hasta la fecha proceden de la naturaleza. Los científicos los han identificado y los han refinado, pero no los han creado. Desde el comienzo de la vida en nuestro planeta, los organismos han luchado por los limitados recursos que tenían a su disposición. De esa pugna surgió la evolución de los antibióticos. La capacidad de producir tales compuestos poderosos confiere a un organismo —hongo, planta u otra especie bacteriana— una ventaja sobre las restantes bacterias sensibles al antibiótico. En esa presión de selección se esconde el motor natural del desarrollo de los antibióticos.

Nos integramos en semejante carrera armamentística de los organismos con el descubrimiento de la penicilina en 1928. Alexander Fleming, del hospital clínico Santa María de la Universidad de Londres, advirtió que el moho *Penicillium notatum* mataba las bacterias *Staphylococcus* que crecían cercanas en agar en una placa de petri. Se había inaugurado el campo de los antibióticos. El análisis al azar de otros compuestos, procedentes o no de mohos, para averiguar si destruían bacterias o retardaban su desarrollo, llevó a la identificación de una amplia gama de antibióticos.

Entre los que han conocido mayor éxito se cuenta la vancomicina, identificada por los laboratorios Eli Lilly en 1956. El comprender su mecanismo de operación —una proeza que ha llevado más de tres decenios culminar— nos ha permitido adentrarnos en el mecanismo de acción de los antibióticos glicopéptidos, una de las siete clases principales. Se trata de un avance importante, por cuanto la vancomicina se ha convertido en el último recurso, el único fármaco eficaz que nos queda frente a la infección más letal que puede contraerse en el hospital: la del *Staphylococcus aureus*, resistente a la meticilina. Pero el poder de la vancomicina se encuentra en peligro.

La vancomicina ataca la pared bacteriana; ciñe ésta a la célula y su membrana, confiriéndole estructura y sostén. Ni la vancomicina ni otros fármacos afines dañan las células de humanos y mamíferos, que carecen de tal pared (poseen en cambio un citoesqueleto, una estructura interna que les da consistencia). La pared bacteriana consta fundamentalmente de peptidoglicanos, un material que, de acuerdo con su nombre, contiene péptidos y azúcares. A medida que la célula organiza este material —un proceso constante, porque todo peptidoglicano necesita reemplazarse cuando se degrada—, las unidades glucídicas se unen entre sí mediante la acción de la enzima transglucosidasa y forman una suerte de malla. En esta estructura, una de cada dos unidades de azúcar porta enlazada una cadena peptídica corta. Cada cadena peptídica posee cinco aminoácidos, de los cua-

Los autores

K. C. NICOLAOU y CHRISTOPHER N. C. BODDY han trabajado juntos en el Instituto Scripps de Investigación en La Jolla, California. Allí Nicolaou, autor de más de 500 publicaciones y poseedor de 50 patentes, dirige el departamento de química, donde Boddy se doctoró con una investigación sobre la síntesis de la vancomicina.

les los últimos son una L-lisina y dos D-alaninas. Se encarga la enzima transpeptidasa de reunir las cadenas peptídicas, eliminando la D-alanina final y uniendo la D-alanina penúltima a una L-lisina de una cadena de azúcares diferente. En razón de ello, las cadenas de glúcidos quedan amarradas mediante cadenas peptídicas. Todos estos enlaces cruzados tejen un material muy trenzado, esencial para la supervivencia de la célula; sin él, la célula estallaría por su propia presión interna.

La vancomicina se interpone en la formación de ese material decisivo. El antibiótico se halla cabalmente preparado para unirse a las cadenas peptídicas, antes de que éstas lo hagan entre sí por intervención de la transpeptidasa. El fármaco, al engarzarse en las D-alaninas terminales, evita que la enzima lleve a cabo su tarea. Sin la espesura de conexiones entrelazadas, el peptidoglicano se degrada, cual paño mal urdido. La célula se desgarra y muere.

Minando la resistencia

El encaje perfecto de la vancomicina en el extremo de la cadena peptídica resulta clave para su eficacia antibiótica. Por desgracia, su conexión peptídica es también decisiva para la resistencia bacteriana. En 1988 apareció un *S. aureus* resistente a la vancomicina en tres lugares distintos. Hay motivo para preocuparse de la posibilidad de expansión de las cepas, que dejarían sin tratamiento las infecciones letales de estafilococos.

Si conocemos el mecanismo de resistencia, podremos derrotarla. La investigación concentra ahora su atención en otra bacteria que, desde finales de los

años ochenta, se sabe que es resistente a este fármaco poderoso: el enterococo resistente a la vancomicina (VRE). En la mayoría de las bacterias enterocócicas, la vancomicina cumple con su misión de unirse a las dos D-alaninas terminales. En el plano molecular, tal unión comporta la formación de cinco enlaces o puentes de hidrógeno, a la manera de cinco dedos que aprieten una pelota. Pero en la VRE la cadena peptídica difiere ligeramente. Aquí, la D-alanina final está alterada por una sustitución simple: un oxígeno reemplaza al par de átomos constituido por un nitrógeno unido a un hidrógeno. En términos moleculares, esta sustitución determina que la vancomicina se una a la cadena peptídica con sólo cuatro enlaces de hidrógeno. La pérdida de uno de estos enlaces genera la diferencia. Si son sólo cuatro los dedos que aprieten la pelota, el fármaco no puede aferrarse bien; las enzimas consiguen entrometerse y posibilitar que las cadenas peptídicas se unan de nuevo. Una mera sustitución atómica reduce en un factor de 1000 la actividad del medicamento.

Se han estudiado también otros antibióticos glicopeptídicos con la esperanza de observar si los hay con una estrategia que la vancomicina pudiera adoptar frente a los VRE. Se da la circunstancia de que algunos miembros de ese grupo de antibióticos poseen largas cadenas hidrofóbicas, muy útiles. Estas cadenas prefieren rodearse de otras moléculas hidrofóbicas, como las que constituyen la membrana celular, oculta tras el escudo peptidoglicano protector. Los investigadores de Eli Lilly, trabajando sobre esa pauta, han unido cadenas hidrofóbicas a la vancomicina y creado el análogo LY333328. El fármaco se adhiere a la membrana celular en concentraciones

Resistencia creciente

MUCHOS ANTIBIOTICOS han dejado de ser eficaces contra determinadas cepas bacterianas. Ofrecemos algunos ejemplos recogidos en distintos hospitales a finales de los años noventa. Una cepa de *Staphylococcus aureus* encontrada en Corea es resistente hasta el 98 por ciento frente a la penicilina (arriba a la izquierda); otra, hallada en los Estados Unidos, es resistente hasta el 32 por ciento contra la meticilina (abajo a la izquierda). De momento, ninguna cepa de éstas es resistente a la vancomicina.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS
FRENTE A PENICILINA



ENTEROCOCCUS FAECIUM
FRENTE A CIPROFLOXACIN (CIPRO)



STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE
FRENTE A TETRACICLINA



STAPHYLOCOCCUS AUREUS
FRENTE A METICILINA



ENTEROCOCCUS FAECIUM
FRENTE A AMPICILINA



STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE
FRENTE A PENICILINA





2. LOS COMPUESTOS se mezclan en la campana de gases. A la izquierda aparecen las moléculas orgánicas en fase de purificación. En las dos instalaciones que siguen a la derecha, continúan las reacciones en presencia de gas argón, que se encuentra en los balones y que protege, a las moléculas sensibles, del oxígeno y del agua que hay en el aire.



elevadas, lo que permite un agarre más firme y, en consecuencia, un poder mayor contra el peptidoglicano. Este análogo es eficaz contra los VRE y se halla en fase de ensayo clínico.

Otros antibióticos glicopeptídicos emplean una estrategia diferente. Se trata de la dimerización, proceso en cuya virtud dos moléculas se unen entre sí para formar un complejo unitario. Al crear parejas, o dímeros de vancomicina, podemos reforzar la fuerza del fármaco. Una molécula de vancomicina se une al peptidoglicano y arrastra la aproximación de la otra mitad del par, la otra molécula de vancomicina. Aumenta así la eficacia del fármaco con su presencia mayor. En nuestro laboratorio nos proponemos facilitar el emparejamiento de la vancomicina; hemos logrado ya varias moléculas de vancomicina dimerizadas con una actividad excepcional frente a VRE.

Pese a todo, podríamos fracasar. Se acaba de descubrir un segundo mecanismo en virtud del cual la VRE engaña a la vancomicina. En vez de sustituir un átomo en la D-alanina terminal, la bacteria agrega un aminoácido mayor que la D-alanina en el extremo de la cadena peptídica; de ese modo, el aminoácido evita que la vancomicina llegue a su destino.

Comenzamos a desentrañar también el método que sigue el letal *S. aureus* para adquirir resistencia. La bacteria apelmaza la capa de peptidoglicano y relaja, a la vez, la unión entre los segmentos peptídicos. No importa, pues, que la vancomicina se engarce en la D-alanina; el espesor ha sustituido a la interconexión como fundamento de la fuerza del peptidoglicano. La inserción de la vancomicina carece de eficacia.

El filo de la navaja

Nos enseña la historia de la vancomicina que bastan alteraciones moleculares muy pequeñas para engendrar profundas diferencias. Y las bacterias encuentran múltiples estrategias para engañar a los fármacos, lo que obliga a la búsqueda de medicamentos, nuevos o regenerados. Tradicionalmente, el proceso

de identificación de candidatos consistía en un muestreo con células íntegras: las moléculas de interés se aplicaban a células bacterianas vivas. Se trata de un método de probada utilidad, corroborado con el descubrimiento de muchos fármacos, la vancomicina incluida. Suma a su sencillez el rastreo de toda diana posible del fármaco en la célula. Pero la criba de numerosas dianas presenta también inconvenientes. El hombre y las bacterias comparten diversas dianas; los compuestos que actúan contra éstas resultan tóxicos para las personas. Con tal barrido no se saca ninguna información acerca del mecanismo de acción: se sabe que un agente actuó, pero no cómo. Sin ese conocimiento imprescindible, es casi imposible que un nuevo fármaco llegue al dispensario.

Los ensayos que se realizan en dominios moleculares ofrecen una alternativa poderosa. A través de ese muestreo se identifican sólo los compuestos que tienen una mecanismo de acción especificado. Pensemos, por ejemplo, en la búsqueda específica de inhibidores de la transpeptidasa. Pese a la dificultad que entraña el diseño de tales ensayos, descubre fármacos potenciales con modos de acción conocidos. El problema es que sólo se investiga una enzima cada vez. Se daría un gran paso si pudiéramos perseguir simultáneamente más de un objetivo (como ocurre en el proceso en que participan células íntegras) sin merma del conocimiento implícito del mecanismo de operación del fármaco. El gran paso se ha dado. Se ha reconstruido en el tubo de ensayo la vía multienzimática de una bacteria. Con este sistema se pueden identificar moléculas que degradan profundamente una de las enzimas o alteran de un modo sutil varias de ellas.

Con la automatización y la miniaturización se ha multiplicado la celeridad en el cribado de compuestos. La robótica permite estudiar los compuestos a millares. Al mismo tiempo, la miniaturización ha reducido el costo del proceso utilizando cantidades mínimas de reactivos. Con sistemas de cribado ultrarrápidos, podemos investigar cientos de miles de compuestos en un día. Merced a los nuevos métodos de la química combinatoria podemos diseñar cantidades inmensas de compuestos [véase "Química combinatoria y nuevos fármacos" por Matthew J. Plunkett y Jonathan A. Ellman; INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, junio de 1997]. En el futuro, algunas de estas moléculas nuevas procederán de las mismas moléculas. Una vez que comprendamos la vía por la que estos organismos producen antibióticos, la ingeniería genética facilitará la síntesis de nuevas moléculas relacionadas con ellos.

La ventaja de la genómica

El diseño de fármacos y su muestreo se han beneficiado enormemente del desarrollo reciente de la genómica. Con el conocimiento de los genes y de la síntesis de las proteínas por ellos cifradas, la ciencia se ha adentrado en las propias entrañas moleculares del organismo. A la manera de un servicio de contraespionaje microbiano, importa ahora atender con-