

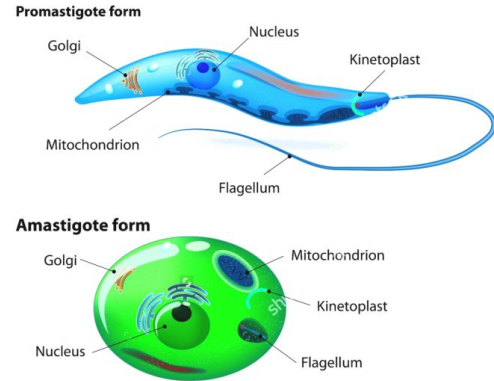
UNIVERSIDAD INTERNACIONAL SEK

Identificación *in silico* de los canales de calcio en *Leishmania mexicana* y
Trypanosoma brucei

BRYAN AYALA

INTRODUCCIÓN

Leishmania mexicana

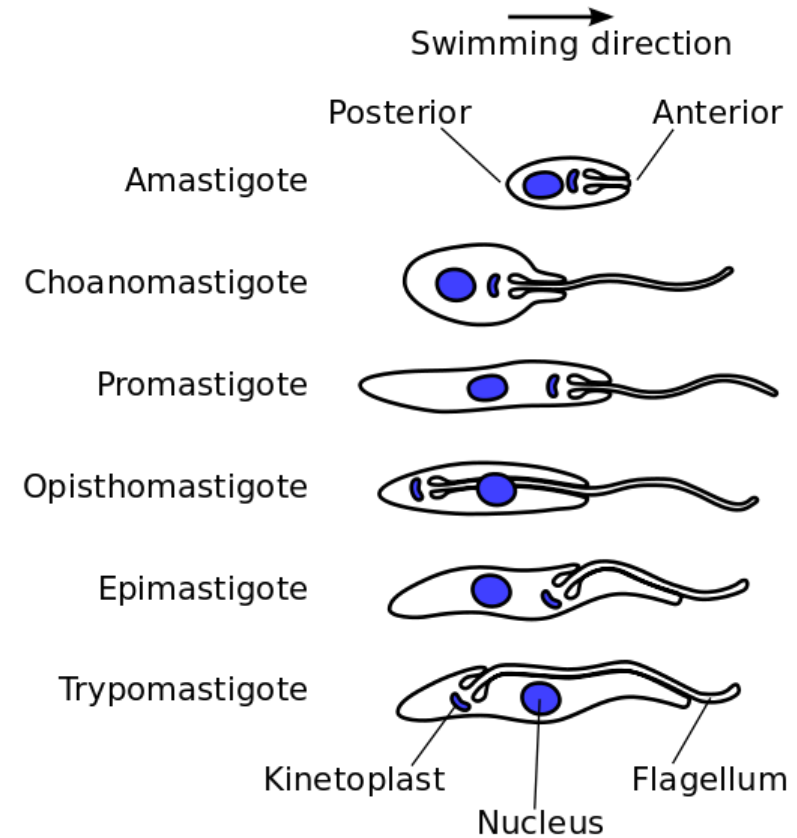


<https://www.google.com/search?q=Leishmania&client=safari&rls=en>



<https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&biw=1440&bih=839&tbm=isch&sa=1>
<https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&biw=1440&bih=839&tbm=isch&sa=1>

Trypanosoma brucei



<https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&biw=1440&bih=839&tbm=isch&sa=1>

TRATAMIENTOS *Leishmaniasis*

Para el tratamiento de esta enfermedad se utilizan diversos compuestos obtenidos a partir de sales de antimonio pentavalente como es el llamado **Glucamina**.

- Pentamidina.
- VERAPAMIL.



TRATAMIENTOS *Trypanosoma brucei*



Benznidazol

Dosis: 10 mg/kg x 30 días.

Efectos adversos: Las manifestaciones de intolerancia son frecuentes, especialmente cutáneas (prurito generalizado, urticaria, exantema y edema rojo pruriginoso).

Contraindicaciones: Embarazo



Nifurtimox

Dosis: 10 mg/kg peso por 2-3 meses.

Efectos adversos: Son muy frecuentes y a veces es necesario interrumpir la terapia. Los síntomas son digestivos (anorexia, vómitos) y neurológicos temblor, parestesia, somnolencia, polineuritis y convulsiones). El uso de fenobarbital es útil para controlar los efectos sobre el SNC.

Contraindicaciones: Absolutas no tiene.

JUSTIFICACIÓN

Biochemical and Biophysical Research Communications 430 (2013) 1091–1096



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Biochemical and Biophysical Research Communications

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ybbrc



Identification of a sphingosine-sensitive Ca^{2+} channel in the plasma membrane of *Leishmania mexicana*

Gustavo Benaïm ^{a,b,*}, Yael García-Marchán ^a, Claudia Reyes ^c, Graciela Uzcanga ^a, Katherine Figarella ^a

^a Instituto de Estudios Avanzados (IDEA), Caracas, Venezuela

^b Instituto de Biología Experimental, Facultad de Ciencias, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela

^c Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Caracas, Venezuela

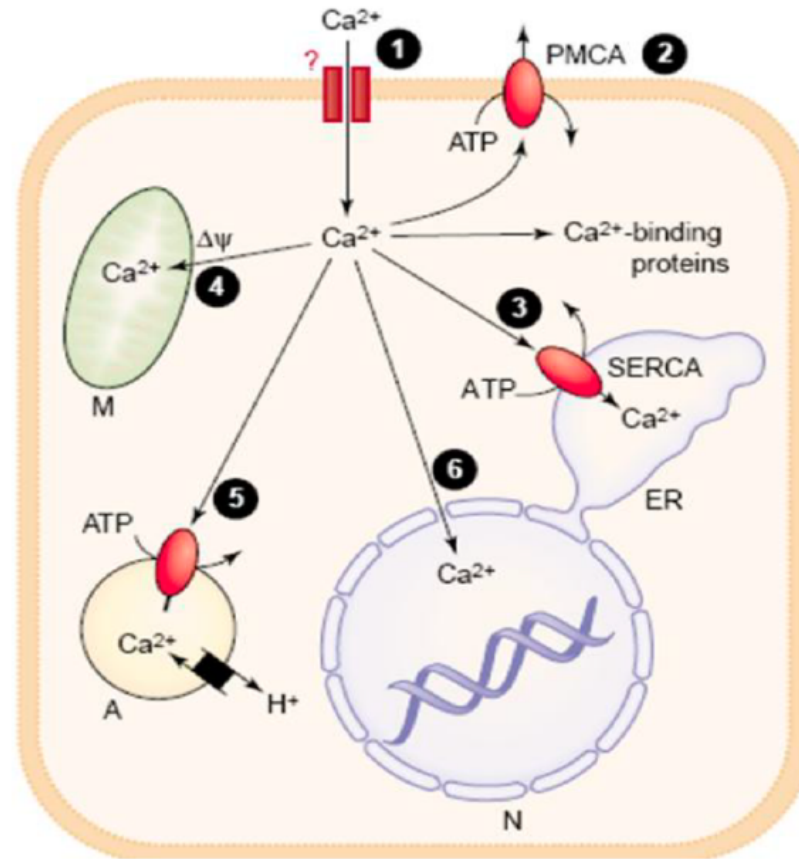
HIPÓTESIS

- Las evidencias fisiológicas que registran variaciones en la concentración de calcio intracelular en respuesta a diversas drogas, permiten proponer que en los genomas de *Trypanosoma brucei* y *Leishmania mexicana* existen secuencias génicas que codifican para canales de calcio.

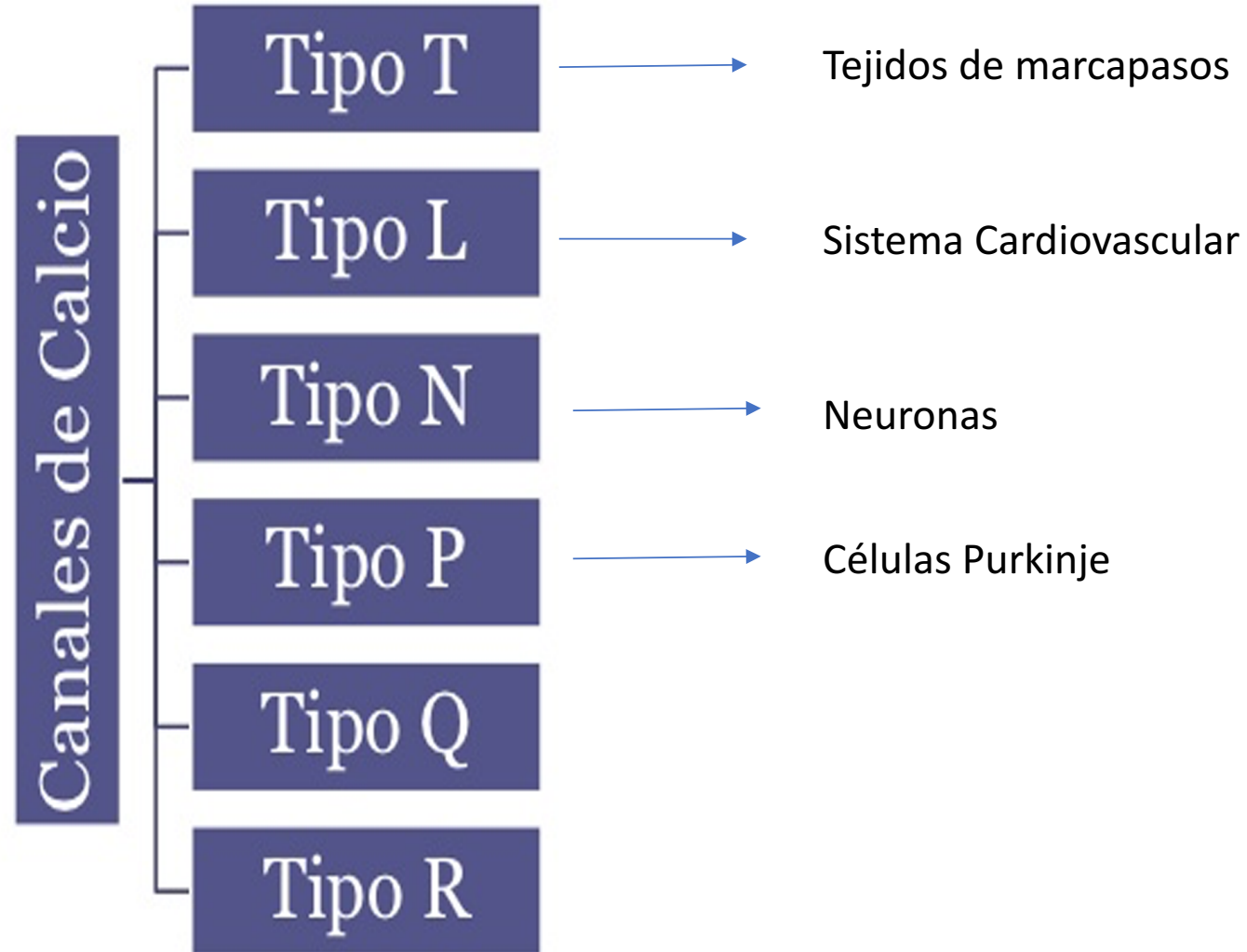
Canales de Calcio

- Son canales iónicos transmembrana ubicados en la membrana plasmática el cual cumple diferentes funciones:
 1. Muerte celular: apoptosis o necrosis.
 2. Expresión génica.
 3. Receptor iónico.
 4. Metabolismo celular.
 5. Contracción.
 6. Secreción de neurotransmisores.

Mecanismo de acción de los canales de Calcio en *Leishmania mexicana* y *Trypanosoma brucei*



TIPOS DE CANALES DE CALCIO



Tipo L

Canales lentos.
Sistema cardiovascular.
Bloqueadores de Calcio.

OBJETIVOS

- **Objetivo General**

- Identificación de las secuencias de canales de Calcio, en *Trypanosoma brucei* y *Leishmania mexicana*, mediante el alineamiento de secuencias entre los canales de calcio descritos en eucariotas superiores y las secuencias de los proyectos genomas de estos parásitos.

- **Objetivos Específicos**

- 1.- Seleccionar los tipos de canales con que se van a realizar los alineamientos
- 2.- Seleccionar las secuencias que se usarán como molde para la búsqueda de proteínas homólogas en *Leishmania mexicana* y *Trypanosoma brucei*.
- 3.- Realizar los alineamientos de las secuencias en *Leishmania mexicana* y *Trypanosoma brucei*.
- 4.- Realizar la identificación de los dominios funcionales en las secuencias.

MATERIALES Y MÉTODOS

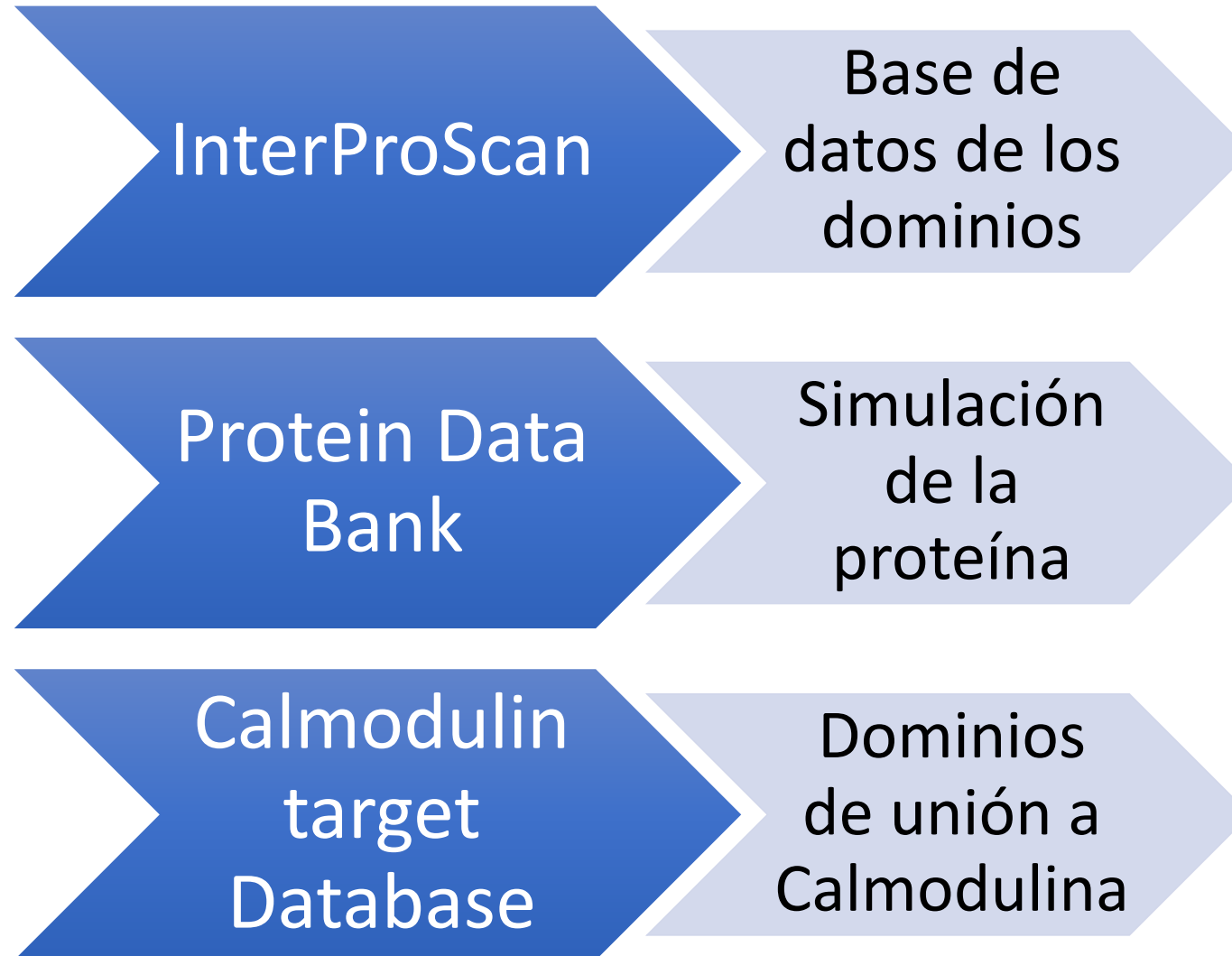
SECUENCIAS
OBTENIDAS
DEL NCBI

BLAST EN EL
PROGRAM
GenDB

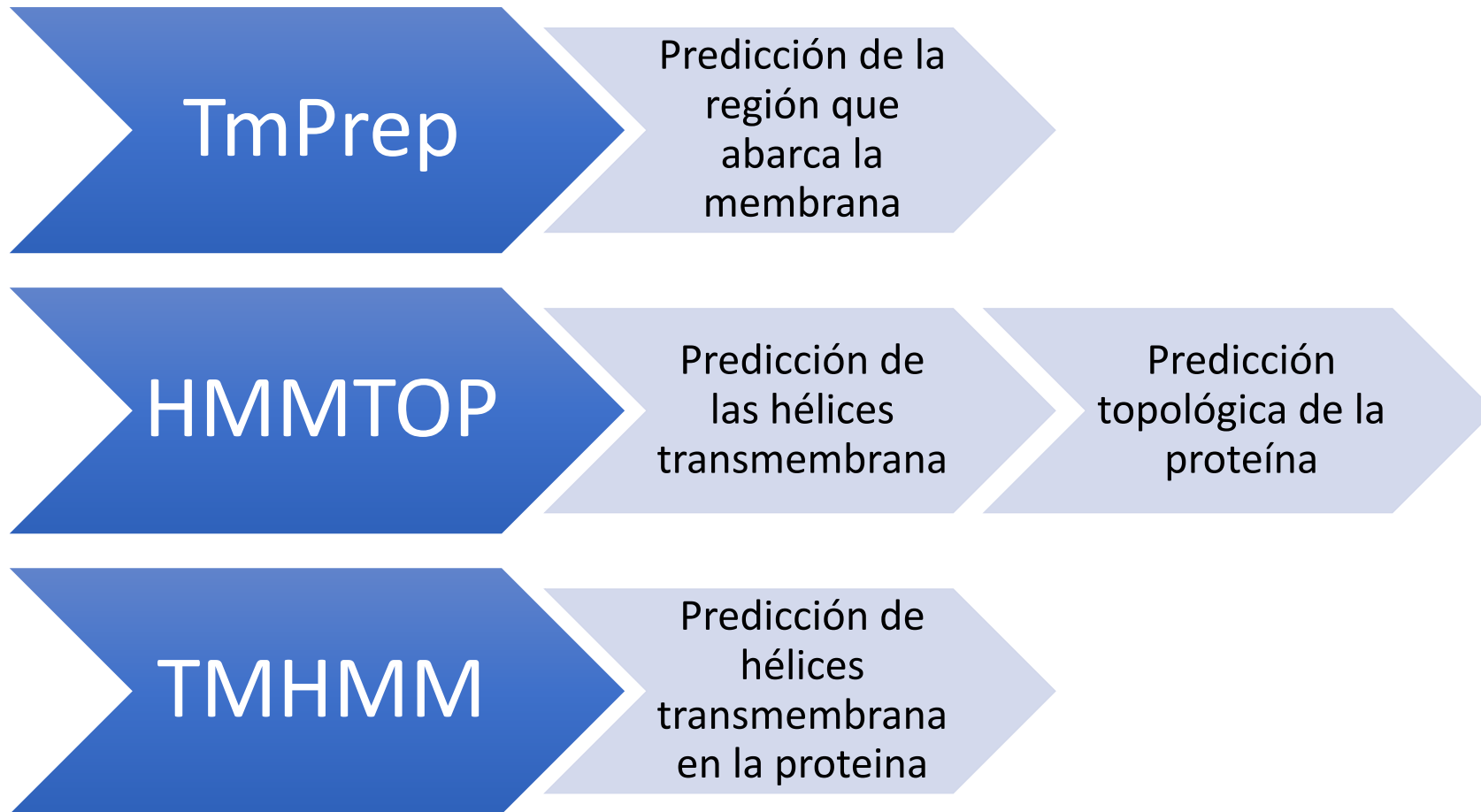
Obtención
de dominios
conservados

Proteína
DUF221
*(Ananas
comosus)*

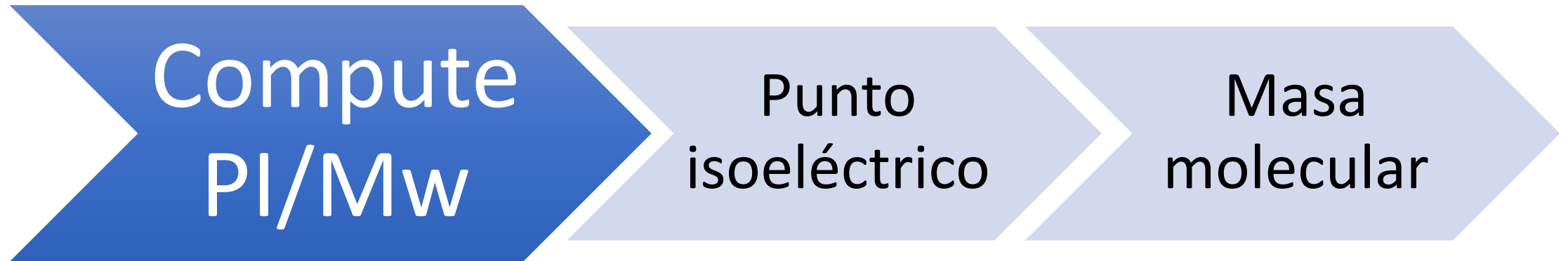
PROGRAMAS DE BUSQUEDA DE DOMINIOS



DOMINIOS ANALIZADOS POR LAS SIGUIENTES SECUENCIAS

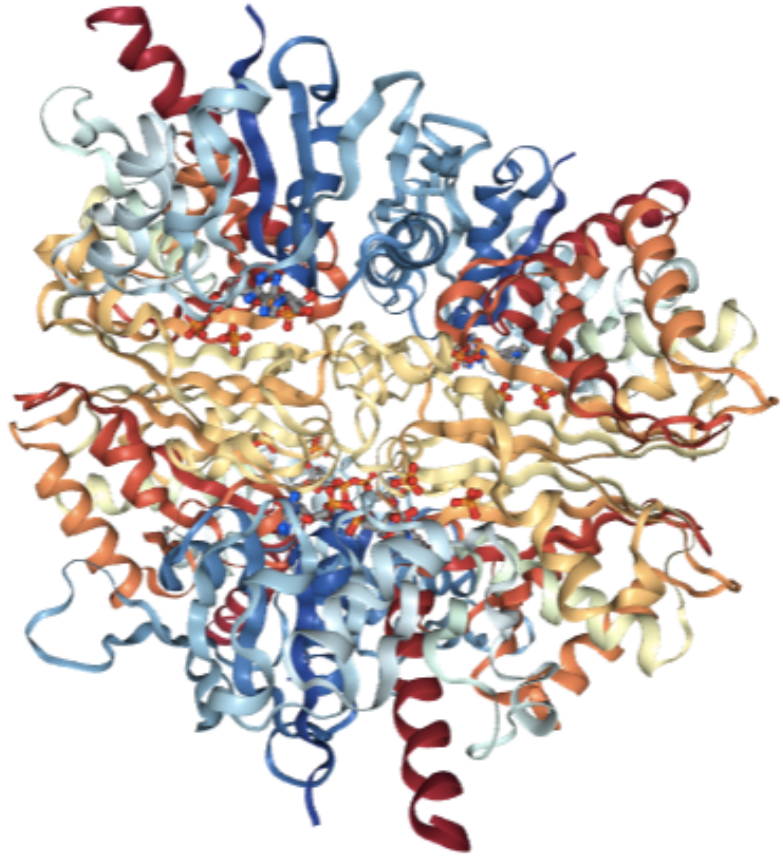


PROGRAMAS DE ANÁLISIS DE ESTRUCTURA PRIMARIA



RESULTADOS

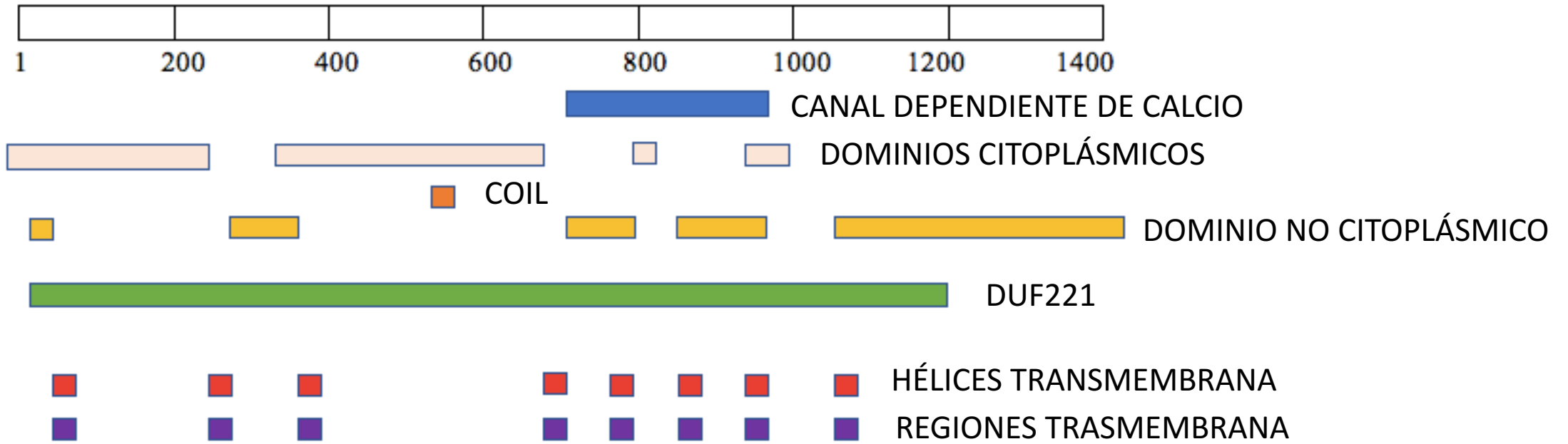
Leishmania mexicana



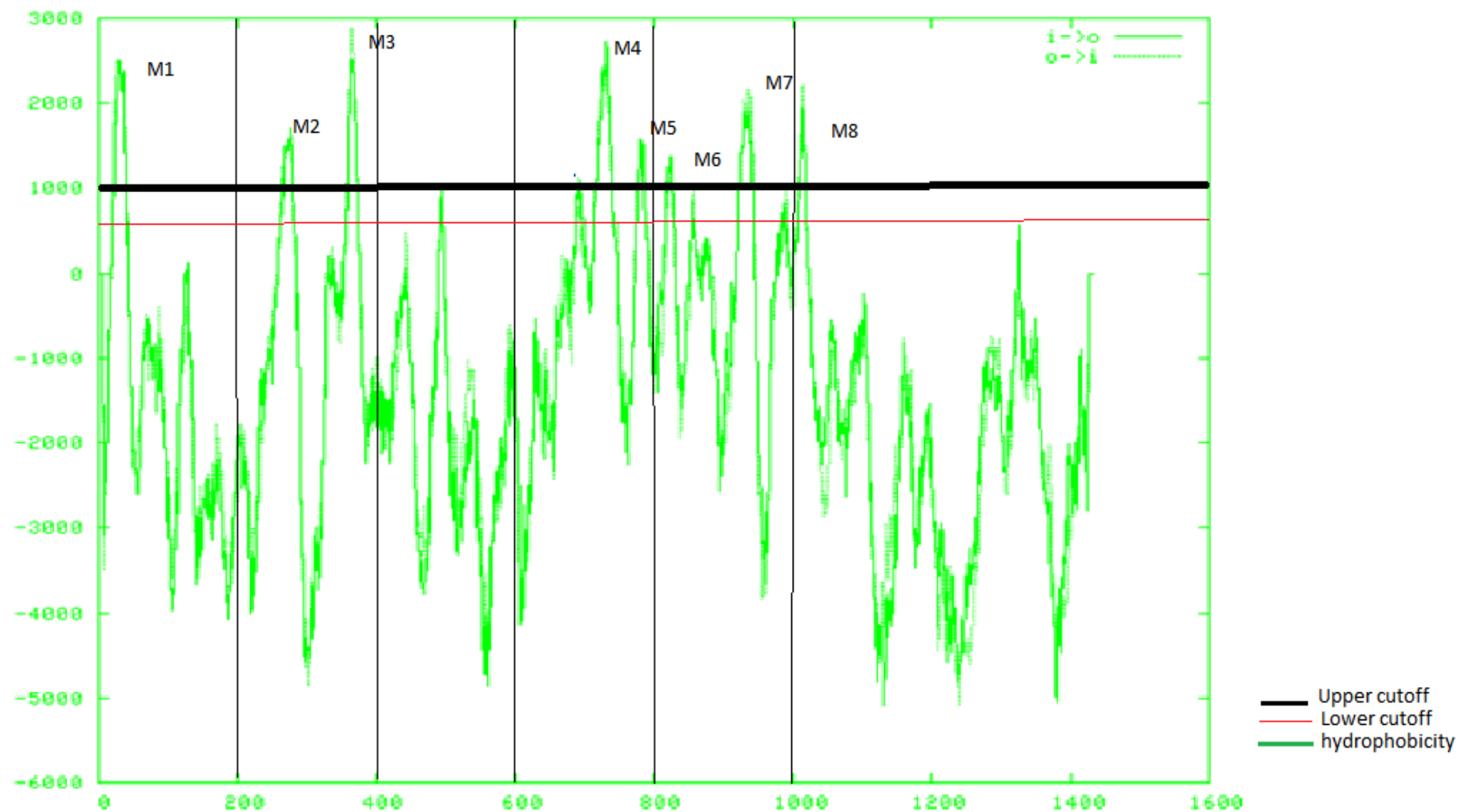
Transketolase from *Leishmania mexicana*

Proteína	1434 aminoácidos
Punto Isoeléctrico	7.99
Peso Molecular	158.13 KDa

InterProScan



Tmpred



Calmodulin target Database

```
..851 FFVSCISPSN GYFYAKVITA TCLSTWVDLL DPVGILKVLL LRGRAHIQRN
..... 0000000000 0000000000 0000000011 2345678999 9999999987

..901 YDALFLPCEF EFPRLLSFDL MVLSMGLLFH MTAPLLGLLV VCYFLVRYWS
..... 6543211000 0000000000 0000000000 0000112222 2223333333

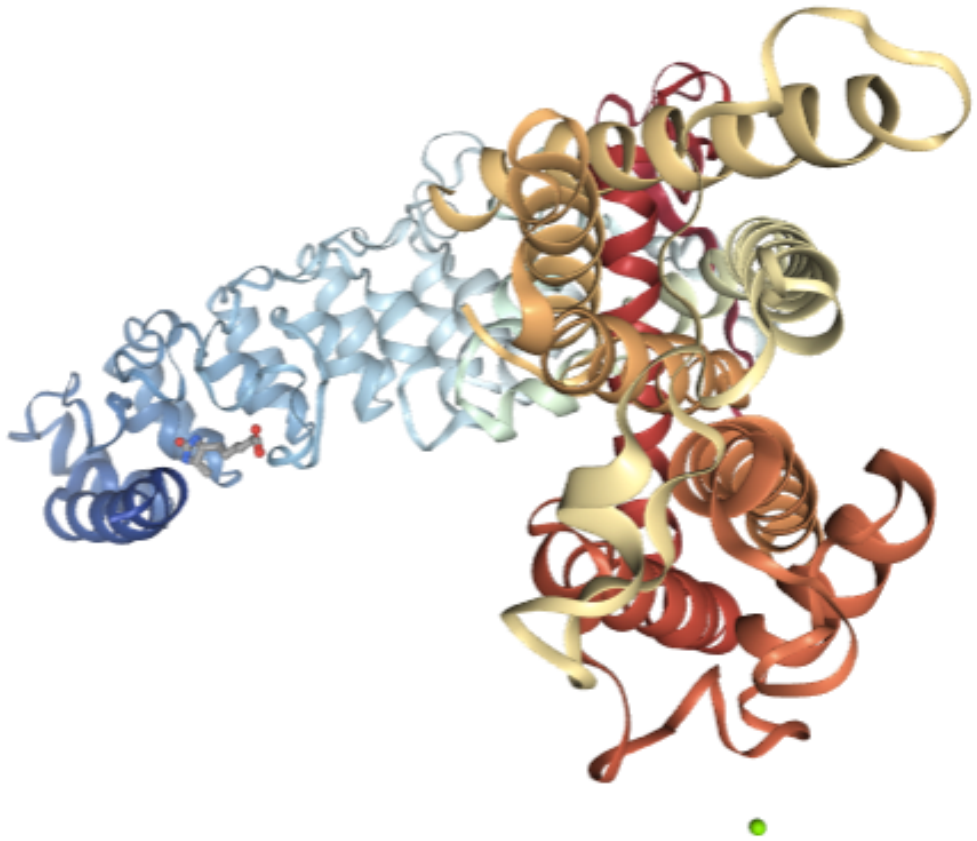
..951 QRAKQCDRYR PTLSPAHDCT DFGVAAQVIR CVMWLYCFSE TCGVLLMTLR
..... 3333211111 1110000000 0000000000 0000000000 0000000000

.1001 AHRGGVVMCS LALGTGVGLT IYVYLQTRKW TASLANARHF ARNAHHFYSQ
..... 0000000000 0000000011 2345666666 6666666654 3211000000

.1051 HAVQQATSAP TVTTPLRAFP SKRAAEVSGG NAGTNPHATP PSLSANPPAG
..... 0000000000 0000000000 0000000000 0000000000 0000000000

.1101 VAATDASPSH LYAGSEDPYE SEDDVAEQRG SPNTRNSVVQ EEGALDRYEN
..... 0000000000 0000000000 0000000000 0000000000 0000000000
```

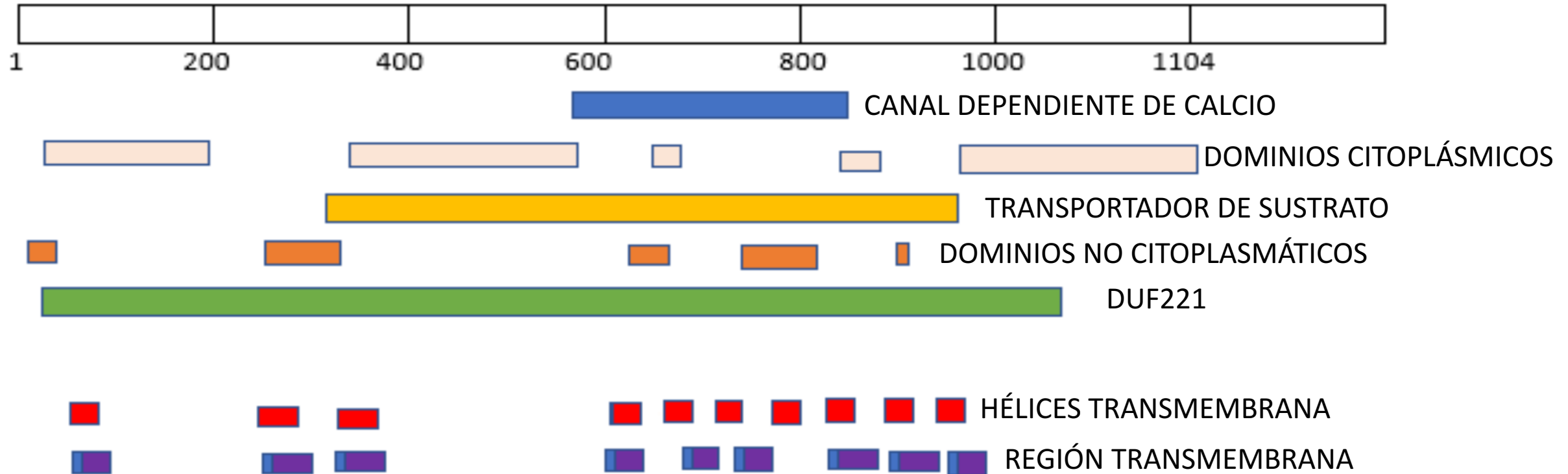
Trypanosoma brucei



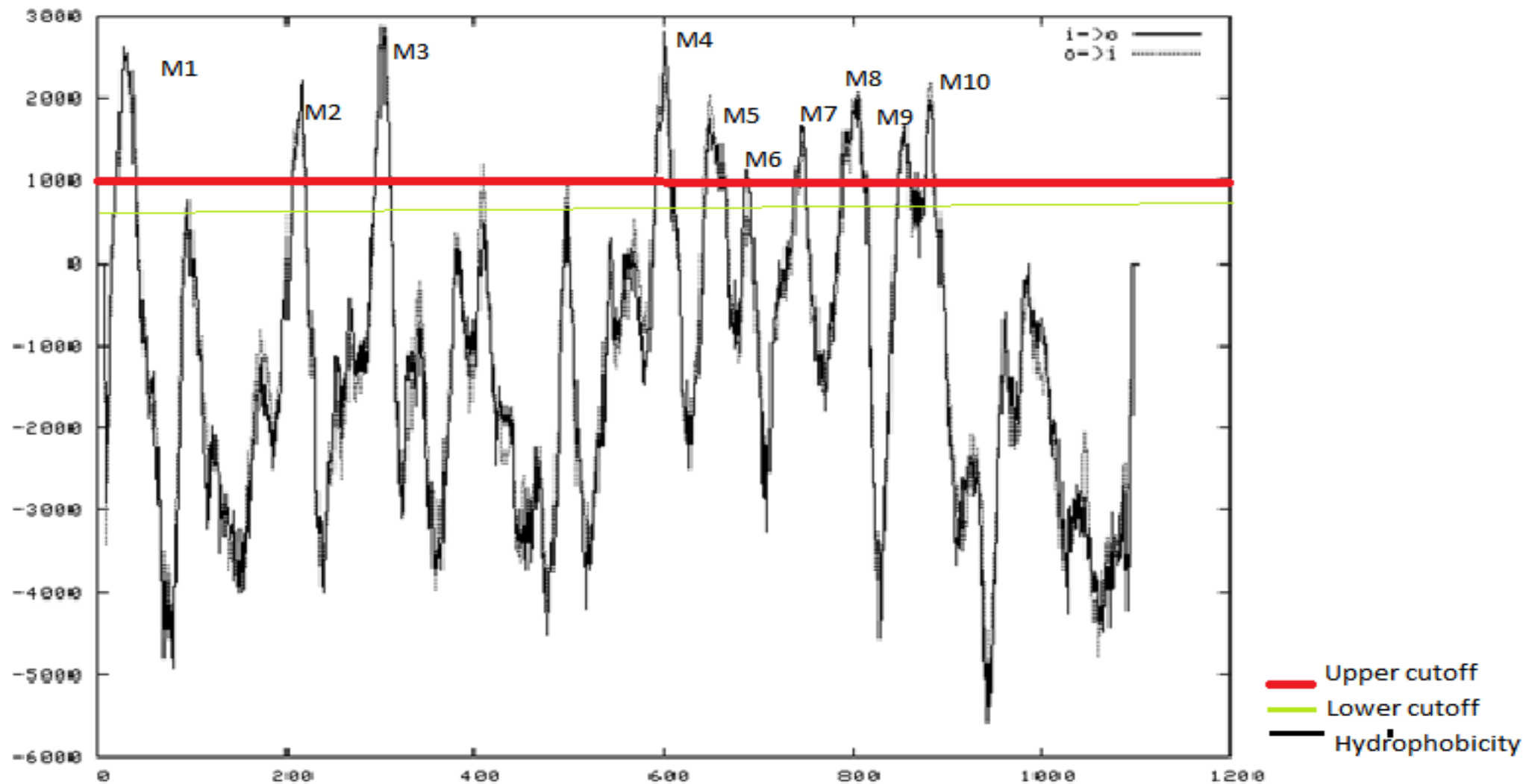
Proteína	1104
Punto Isoeléctrico	6.07
Peso Molecular	124.16 KDa

Structure of Transient Receptor Potential (TRP) channel TRPV6

InterProScan



Tmpred



Calmodulin target Database

```
..351 EAAFRRRYLQ EDSYFGPNRR GVNTFRYPVA VANALMGGTL SVDDGDTYHQ
..... 5555554321 1000000000 0000000000 0000000000 0000000000

..401 YDCGGLSCIF SSCFFTRYKT TRSNAVFLQD GSVRRMLFPR DPPPGMYTYM
..... 0000000000 0000000000 0000000000 0000000000 0000000000

..451 DKTEEAMEGL QEAVADYKVF HKLANHVSYSY KRQELHKKLL LVRASFPCF
..... 0000000000 0000000000 0112345678 9999999999 9876543211

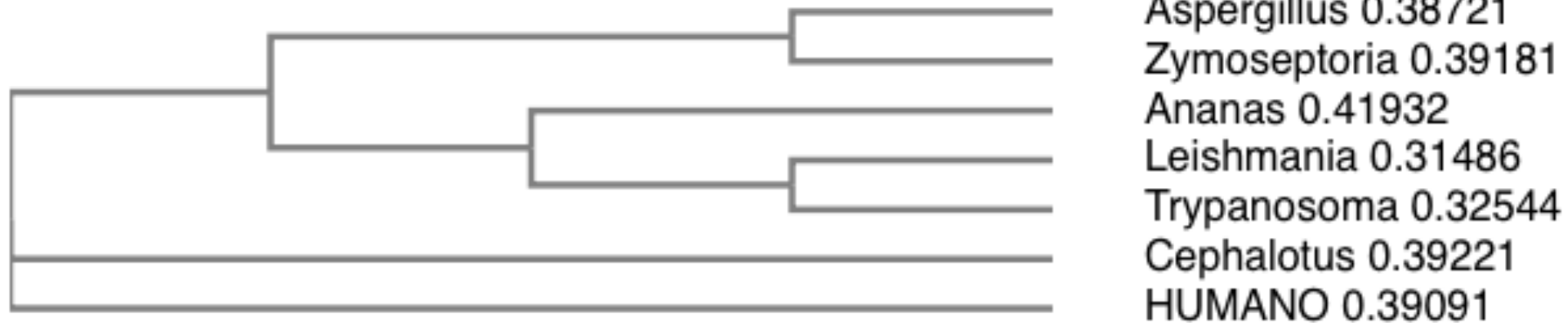
..501 SMISKVDYWK KAFIERATKL NRFVDEVPAR KPKGIAVVVF DNPLAAYEFV
..... 1234555555 5555555554 3211000000 0000000000 0000000000

..551 NLFYAQHRGA SGTWAAIAGP PNGIEMNIT TNRQVGWVRR IVVAVIYILM
..... 0000000000 0000000000 0000000000 0000000000 0000000000
```

ALINEAMIENTO

- [Leishmania ALINEAMIENTO UNO.docx](#)

ÁRBOL FILOGENÉTICO



CONCLUSIONES

1. *L. mexicana* y en *T. brucei* se encuentran secuencias génicas codificantes para proteínas homólogas a la proteína DUF221 de *Ananas comosus* que codifica para canal de calcio tipo P.
2. En base al análisis de las secuencias podemos sugerir que DUF221 de *L. mexicana* posee al menos 8 regiones transmembrana y DUF221 de *T. brucei* posee 11.
3. Las tres secuencias presentan un dominio de unión a Calmodulina.
4. Existen dominios conservados en las secuencias de los canales de calcio tipo DUF221 de los dos parásitos objeto de estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Abenga, J. N. (2014). A comparative pathology of *Trypanosoma brucei* infections. *Global Advanced Research Journal of Medicine and Medical Science*, 3(12), 390–399.
- Boelaert, M. (2000). OF THE ROYAL SOCIETY Review Article Visceral leishmaniasis control : a public health perspective. *Tropical Medicine*.
- Bonnet, J., Boudot, C., & Courtioux, B. (2015). Overview of the Diagnostic Methods Used in the Field for Human African Trypanosomiasis: What Could Change in the Next Years? *Biomed Res Int*, 2015, 583262. <https://doi.org/10.1155/2015/583262>
- Brun, R., & Balmer, O. (2006). New developments in human African trypanosomiasis. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 19(5), 415–420. <https://doi.org/10.1097/01.qco.0000244045.93016.b1>
- D’Ortencio¹, A., & Navigante², A. (2006). Insuficiencia Cardíaca. *Insuficiencia Cardíaca*, 11(4), 201–214. Retrieved from http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-38622016000400005
- Golding, N. (2013). Review of “Trypanosomes and Trypanosomiasis” by Stefan Magez and Magdalena Radwanska (Editors). *Parasites & Vectors*, 6(1), 365. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-6-365>
- Hoppe, U. C., Brandt, M. C., Michels, G., & Lindner, M. (n.d.). L-Type Calcium Channel Recording. *Practical Methods in Cardiovascular Research*, 324–354. https://doi.org/10.1007/3-540-26574-0_17
- Iowa State University/College of Veterinary Medicine. (2009). Leishmaniasis (Cutaneous and Visceral). *Iowa State University*, 1–11. Retrieved from <http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/leishmaniasis.pdf>
- Ministerio de Salud Publica. (2016). Diagnóstico y tratamiento del acné: Guía Práctica Clínica. Retrieved from <http://salud.gob.ec>
- Morrison, L. J. (2011). Parasite-driven pathogenesis in *Trypanosoma brucei* infections. *Parasite Immunology*, 33(8), 448–455. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2011.01286.x>
- Navarro, M. C., & Lozano, Y. (2016). ¿ESTÁN LOS CLC DE LEISHMANIA ASOCIADOS CON LA ADAPTACIÓN DEL PARÁSITO A CAMBIOS DE pH Y/O DE OSMOLARIDAD? *Acta Biológica Colombiana*, 21(1Supl), 265–277. <https://doi.org/10.15446/abc.v21n1Supl.50591>
- Perez-reyes, E., & Schneider, T. (1994). Calcium Channels : Structure , Function , and Classification, 318.
- Reimão, J. Q., Mesquita, J. T., Ferreira, D. D., & Tempone, A. G. (2016). Investigation of Calcium Channel Blockers as Antiprotozoal Agents and Their Interference in the Metabolism of *Leishmania (L.) infantum*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/1523691>
- Roy, N., Chakraborty, S., Chowdhury, B. P., Banerjee, S., Halder, K., Majumder, S., ... Sen, P. C. (2014). Regulation of PKC mediated signaling by calcium during visceral leishmaniasis. *PLoS ONE*, 9(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110843>
- Tyson, J. R., & Snutch, T. P. (2013). Molecular nature of voltage-gated calcium channels: Structure and species comparison. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Membrane Transport and Signaling*, 2(5), 181–206. <https://doi.org/10.1002/wmts.91>
- Vera-izaguirre, D. S., Vega-memije, E., Quintanilla-cedillo, M. R., & Arenas, R. (2006). Leishmaniasis. *Revisión*, 4(4), 252–260.
- Winter, G., Fuchs, M., McConville, M. J., Stierhof, Y. D., & Overath, P. (1994). Surface antigens of *Leishmania mexicana* amastigotes: characterization of glycoinositol phospholipids and a macrophage-derived glycosphingolipid. *J. Cell Sci.*, 107, 2471–82. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7844164>
-