

# PROYECTO UNAM

Texto: **Fernando Guzmán Aguilar**  
alazul10@hotmail.com

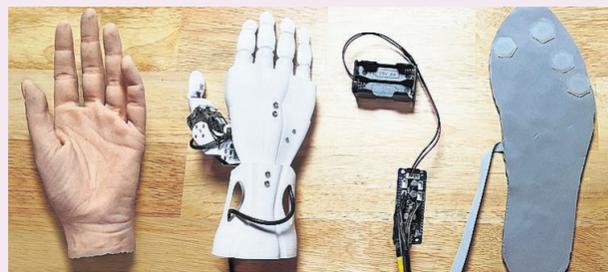


## Curso sobre el Quijote

El Instituto de Investigaciones Filológicas de la UNAM invita al curso "Claves para una lectura del *Quijote*: los libros de caballerías", que impartirá el maestro Carlos Rubio Pacho, todos los jueves del 6 de octubre al 8 de diciembre, de las 17:00 a las 19:00 horas, en el Aula 3 del citado instituto, en Ciudad Universitaria. Informes e inscripciones en el correo electrónico [iifleducon@gmail.com](mailto:iifleducon@gmail.com).

## Microarreglo para detectar 280 patógenos

Integrantes del Laboratorio de Estudios Ecogenómicos de la Unidad de Biología de Conservación, de la Unidad Académica de Ciencias y Tecnología de la UNAM en Yucatán, diseñaron un microarreglo que puede detectar 280 patógenos como virus, bacterias, hongos, microalgas, dinoflagelados (productores de toxinas) y genes asociados a la resistencia a antibióticos en bacterias Gram-negativas y Gram-positivas. El sistema (construido por la empresa Affymetrix) utiliza ADN que se obtiene de muestras del ambiente, como agua, aire, suelo, alimentos o superficies inertes.



## Desarrollan prototipos de mano robótica

Científicos del Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y en Sistemas, encabezados por Hernando Ortega Carrillo, desarrollan —en colaboración con la Secretaría de Ciencia, Tecnología e Innovación del gobierno de la Ciudad de México— tres prototipos de mano robótica (una derecha, otra izquierda y una más ambidiestra) que serán controlados con los dedos de un pie. El objetivo del proyecto es que el aparato compense la pérdida de las funciones físicas y proporcione funcionalidad, simetría y estética, en beneficio de quienes han perdido un miembro superior.

# Descubren regulador natural en enzima bioenergética

**Este hallazgo podría aprovecharse en la aplicación de terapias génicas para curar miopatías mitocondriales humanas y el desarrollo de nuevos antibióticos**

Hace más de 10 años, un grupo de científicos de la Facultad de Química de la UNAM, encabezado por José de Jesús García Trejo, comenzó a descifrar —en colaboración con el inglés John E. Walker y el suizo Kurt Wüthrich, premios Nobel de Química 1997 y 2002, respectivamente— la evolución, la estructura y los mecanismos de regulación de la ATP sintasa, una enzima presente tanto en las bacterias más simples como en las mitocondrias (órganos celulares encargados de suministrar la mayor parte de la energía necesaria para la actividad celular) de los organismos más complejos.

García Trejo descubrió la primera estructura dimerica (compuesta por dos unidades similares o monómeros) de la ATP sintasa mitocondrial, así como un nuevo inhibidor o subunidad zeta de la ATP sintasa bacteriana. Estos hallazgos han abierto nuevas líneas de investigación con potencial aplicación en nanotecnología, terapias génicas para curar miopatías mitocondriales humanas y el desarrollo de nuevos antibióticos.

"La ATP sintasa es tan importante como el ADN (ácido desoxirribonucleico). Sin esta enzima no hay vida. Ella aporta la mayoría de la energía con que las células funcionan. Es como una pila electro-química: si se descarga, la maquinaria celular se apaga", explica.

En las bacterias, esta enzima se encuentra unida a la membrana plasmática de las células (una parte, llamada  $F_0$ , está insertada en la membrana y la otra, llamada  $F_1$ , está fuera de ella por ser soluble en el agua); en los humanos se localiza en la membrana interna de las mitocondrias y, a veces, cuando realiza otras funciones en la superficie celular, también en la membrana plasmática.

### Síntesis del ATP

El ATP (adenosín-trifosfato) es un nucleótido formado por una adenina, un azúcar (ribosa) y tres fosfatos, en los cuales se almacena la mayoría de la energía química necesaria para que un organismo viva. La enzima ATP sintasa recibe este nombre porque sintetiza el ATP a partir de la condensación del ADP (adenosín-difosfato) y el Pi (fosfato inorgánico).

Aunque un grupo científico alemán halló que, en las mitocondrias, la ATP sintasa forma una estructura dimerica, el grupo de García Trejo, en colaboración con el estadounidense Stephan Wilkens, fue el primero en observar dicha estructura dimerica mediante microscopía de alta resolución.

La relevancia de esta estructura es que, a diferencia de las bacterias, donde la ATP sintasa trabaja sola, en las mitocondrias, esta enzima se asocia en dímeros y luego en multímeros que le dan su forma sinuosa o tubular a las crestas de la membrana interna mitocondrial.

"Es decir, además de encargarse de sintetizar el ATP, esta enzima estructura la membrana interna de las mitocondrias y así aumenta su superficie disponible para la síntesis del ATP", comenta García Trejo.

### Nanomotor de protones

Mecánicamente, la enzima ATP sintasa es un nanomotor: tiene un rotor, o parte giratoria, en el centro; y un estator, o parte estática, que es donde se consume el combustible. Este último es un flu-

jo de protones que, a través de la parte  $F_0$ , hace girar continuamente al rotor, el cual se acopla mecánicamente y químicamente a la parte  $F_1$  para producir ATP en grandes cantidades y así mantenernos energéticamente vivos.

En todos los seres vivos, la ATP sintasa funciona con el mismo mecanismo de giro; pero, dependiendo de la especie, se regula de manera distinta. En bacterias es muy simple; en los humanos y en eucariotes complejos es más eficiente y regulada.

"Sí, al contrario de la ATP sintasa bacteriana, que es evolutivamente más antigua, la ATP sintasa mitocondrial se ha hecho más eficiente con el paso del tiempo (millones de años): consume menos protones por cada ATP que sintetiza."

García Trejo supone que esa eficiencia está relacionada con la dimerización y la formación de crestas de la membrana interna mitocondrial, así como con el tamaño del nanomotor, dado que define qué tanto "combustible" consume éste.

También está involucrado el mecanismo de regulación de este nanomotor, que al girar en el sentido de las manecillas del reloj (visto desde la parte  $F_0$ ) logra avanzar y sintetizar energía en forma de ATP (es decir, cumplir su función); pero en condiciones patológicas puede girar en el sentido inverso al de las manecillas del reloj (en reversa) y entonces consumir la energía vital, a consecuencia

de lo cual las células mueren.

"Eso sucede en el caso de la anoxia (falta o disminución de oxígeno en las células, los órganos o la sangre) que ocurre, por ejemplo, en la isquemia cardíaca o cerebral; al no haber oxígeno en las células por la disminución del flujo sanguíneo, se reduce la energía y la ATP sintasa mitocondrial tiende a irse en reversa mientras consume energía. De este modo aparece la apoptosis o la necrosis, es decir, la muerte celular", indica García Trejo.

### Reguladores

Afortunadamente hay mecanismos que impiden el giro del rotor en el sentido inverso al de las manecillas del reloj, para que no se consuma la energía, por ejemplo, en una cirugía cardíaca.

En las bacterias lo que inhibe ese mecanismo es la proteína epsilon, mientras en los humanos y eucariotes complejos como los bovinos y las levaduras es la proteína inhibidora de la  $F_1$ -ATPasa o  $IF_1$ .

El grupo de la UNAM también descubrió que la  $IF_1$  tiene una función de tranca: se inserta entre el rotor y estator para bloquear el giro en reversa. Luego, al buscar cómo fue el mecanismo de transición de las bacterias que se volvieron mitocondrias (en el ADN de éstas hay residuos del ADN bacteriano), encontró otro inhibidor completa-

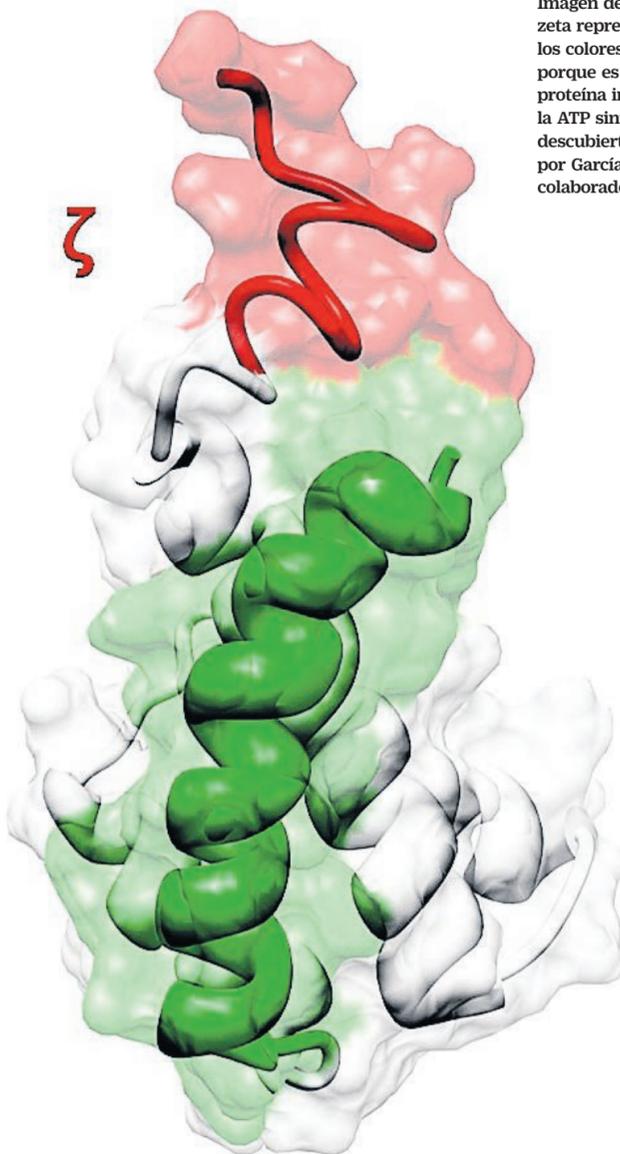


Imagen de la subunidad zeta representada con los colores de México porque es la primera proteína inhibidora de la ATP sintasa descubierta en el país por García Trejo y sus colaboradores.

CORTESÍA DR. GARCÍA TREJO



**"La ATP sintasa es tan importante como el ADN (ácido desoxirribonucleico). Sin esta enzima no hay vida. Ella aporta la mayoría de la energía con que las células funcionan. Es como una pila electro-química: si se descarga, la maquinaria celular se apaga"**

**JOSÉ DE JESÚS GARCÍA TREJO**

Investigador de la Facultad de Química de la UNAM

mente diferente de los ya conocidos.

El hallazgo se efectuó en una bacteria de vida libre que parece mitocondria (respira y sintetiza ATP como tal) y habita en el suelo, llamada *Paracoccus denitrificans*. Como nadie había aislado la ATP sintasa de *P. denitrificans* y, por lo tanto, no se había encontrado ni descrito la novedosa proteína inhibidora de dicha enzima, los universitarios la llamaron subunidad zeta porque de las cinco subunidades descubiertas en la  $F_1$  —alfa, beta, gamma, delta y epsilon—, la letra que sigue en el alfabeto griego es la zeta.

Con los dos premios Nobel de Química antes mencionados (primero con Wüthrich y después con Walker) resolvieron, mediante resonancia magnética nuclear y cristalografía de rayos X, respectivamente, parte de la estructura atómica de la ATP sintasa de *P. denitrificans*. De manera simultánea, junto con su ex doctorante Mariel Zarco Zavala, descubrieron el dominio inhibitorio de la subunidad zeta en su segmento amino-terminal (N-terminal) inicial.

Más recientemente, García Trejo y sus colaboradores (Francisco Mendoza Hoffmann, Eduardo Hernández Luna y Raquel Ortega) hallaron que, aunque el nuevo inhibidor tiene una estructura atómica distinta, hace lo mismo que los otros inhibidores en bacterias (epsilon) y mitocondrias ( $IF_1$ ): inserta, de manera muy similar a la de la  $IF_1$  en la enzima mitocondrial, su parte N-terminal en la  $F_1$ -ATPasa de *P. denitrificans*, en la misma interfaz rotor/estator, para bloquear la rotación del nanomotor en el sentido de la hidrólisis.

Este mecanismo se asemeja a la uñeta o trinquete de una matraca, que favorece el giro sólo en el sentido conveniente para las células: el de la síntesis del ATP, lo cual evita su hidrólisis, y así la subunidad zeta previene que se disipe la energía celular.

"La subunidad zeta no es un predecesor o eslabón perdido en la evolución de las bacterias a mitocondrias, sino que surgió de manera independiente a como lo hizo el inhibidor mitocondrial  $IF_1$ . Como las alas de una ave y de un murciélago, ambas proteínas tienen la misma función inhibitoria, pero un origen y una estructura diferentes."

### Aplicaciones prometedoras

El hallazgo de la subunidad zeta no se limita a *P. denitrificans*, pues el grupo de García Trejo ha encontrado que está conservada en la clase de las alfa-proteobacterias, a la que ésta pertenece. Esto abrió una nueva línea de investigación con aplicaciones prometedoras en biotecnología, biorremediación y microbiología clínica, dado que estas bacterias muestran una variedad muy amplia de metabolismos. García Trejo y sus colaboradores han empezado a buscar algunas de sus posibles aplicaciones en microbiología clínica para atacarlas.

"Otros grupos ya desarrollaron un fármaco aceptado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) para uso clínico, cuyo blanco es la ATP sintasa de *Mycobacterium tuberculosis*. Denominado TMC207 o bedaquilina, funciona como bactericida específico para inhibir la ATP sintasa de *M. tuberculosis* y prácticamente no inhibe la ATP sintasa humana. Es el primer fármaco en uso para tratar, con resultados alentadores, la tuberculosis", asegura García Trejo.

Con la idea de prevenir o curar algún día enfermedades causadas por alfa-proteobacterias, García Trejo busca conocer mejor los mecanismos de regulación de la subunidad zeta, para desarrollar nuevos antibióticos que inhiban la ATP sintasa de dichos microorganismos patógenos.

"Un primer paso en este sentido consistió en comenzar a clonar los genes de la subunidad zeta encontrada en esas bacterias de interés biotecnológico, microbiológico o clínico." ●