

PROYECTO UNAM

Texto: **Fernando Guzmán Aguilar** alazu10@hotmail.com



Seminario de Historia Internacional

El Instituto de Investigaciones Históricas de la UNAM invita al público en general al Seminario de Historia Internacional, que se llevará a cabo los días 11, 12 y 13 de octubre —a las 17:00, 11:00 y 11:00 horas, respectivamente—, en el Salón de Actos y el Salón Académico del citado instituto, en Ciudad Universitaria. Informes en los teléfonos 56-22-75-16 y 27, extensión 2, y en el correo electrónico difih@unam.mx.

Trastorno bipolar: altamente discapacitante

De acuerdo con Ingrid Vargas Hui-cochea, académica de la Facultad de Medicina de la UNAM, el trastorno bipolar —alteración del estado de ánimo que se caracteriza por la presencia de dos polos anímicos: la manía o euforia, y la depresión— es altamente discapacitante, a tal grado que se le atribuye la pérdida de 14.3 años de vida productiva en quien lo padece. Se presenta con mayor frecuencia en los años 30, pero puede hacerlo en cualquier momento de la vida, incluso en la infancia; también se vincula a cambios hormonales en las mujeres o al periodo posparto.



Equipo puma gana certamen de matemáticas

Un equipo integrado por cuatro estudiantes y un profesor de la licenciatura en Matemáticas de la Facultad de Ciencias de la UNAM ganó el primer lugar de América Latina y el 22 general en la edición XXIV de la International Mathematics Competition for University Students, efectuada en Blagoevgrad, Bulgaria. Los universitarios coincidieron en que la clave para su triunfo fue dedicar al menos cinco horas diarias a su preparación. Este año, el equipo de la UNAM derrotó por primera vez a Brasil, un país con universidades tradicionalmente fuertes en esta área.

Alzheimer y cataratas, por el mal plegamiento de proteínas

Investigadores de la Facultad de Química estudian este fenómeno para tratar de revertirlo y así reducir el riesgo de desarrollar dichos padecimientos



Según la Organización Mundial de la Salud, 47.5 millones de personas padecen la enfermedad de Alzheimer en el mundo y cada año hay 7.7 millones de nuevos casos. En el país, 350 mil mexicanos son diagnosticados cada año con esta enfermedad y sólo 11% de los casos son tratados. Asimismo, es la primera causa de deterioro mental en México. Pero, ¿en qué se parecen la enfermedad de Alzheimer y las cataratas, primera causa de ceguera a nivel mundial?

“En que son dos de las muchas patologías causadas por el mal plegamiento de proteínas”, dice Laura Domínguez Dueñas, investigadora de la Facultad de Química de la UNAM y autora, junto con Rodrigo Aguayo, Cecilia Chávez y John Straub, del estudio *Characterizing the structural ensemble of gamma-secretase using a multiscale molecular dynamics approach*, publicado en la revista *Chemical Science*.

Entre las enfermedades neurodegenerativas destacan la de Huntington, la de Alzheimer y el mal de Parkinson. La primera está asociada al mal plegamiento de la proteína huntingtina; la segunda, al de la proteína precursora amiloidea (APP, por sus siglas en inglés) y de la proteína Tau; y la tercera, al de la proteína alfa-sinucleína.

Por esta razón integran el grupo de las amiloidosis, enfermedades causadas por el depósito de unas proteínas anormales llamadas amiloides en distintos órganos, como el cerebro, el corazón y los riñones. Incluso la diabetes tipo 2 y algunos tipos de cáncer son ocasionados por proteínas mal plegadas.

Con simulación multiescala

A ciencia cierta aún no se sabe cuál es el origen del mal plegamiento de las proteínas, porque no hay metodologías experimentales que permitan ver, con detalle atómico, cómo interaccionan.

Con la simulación multiescala es posible observarlas como a través de un microscopio. Gracias a la creación de esta metodología, que involucra química cuántica, dinámica molecular y dinámica de grano grueso, los investigadores Arieh Warshel, Michael Levitt y Martin Karplus ganaron el Premio Nobel de Química en 2013.

Por medio de ella, Domínguez Dueñas y sus colaboradores estudian la enfermedad de Alzheimer a partir de la hipótesis amiloidogénica, considerada la más sólida para explicar la etiología de este padecimiento.

Grosso modo, esta hipótesis postula que los agregados amiloides son los causantes de la degeneración y muerte de las neuronas. En 1977 se descubrió que estaban formados por fragmentos de diferentes tamaños (es decir, de diferente número de aminoácidos) de la APP.

¿Cómo se producen esos fragmentos conocidos como péptidos beta-amiloides y por qué se agregan entre ellos, formando oligómeros y fi-

bras que no se deshacen con nada y causan un daño irreversible a las neuronas?

“Incrustada en la membrana celular, la enzima gamma secretasa limpia o corta (procesa, degrada y desecha) más de 100 proteínas distintas que están en la célula, entre ellas la APP, que es gigante”, explica la investigadora.

El mecanismo de generación de los péptidos beta-amiloides involucra el corte de la APP en dos pasos: 1) la enzima beta-secretasa la corta y libera 99 aminoácidos del extremo C-terminal (C99); y 2) la enzima gamma-secretasa corta el extremo C99 en medio de la membrana neuronal, generando los péptidos beta-amiloides.

La enzima gamma-secretasa no es muy precisa; por eso, cuando corta, genera péptidos de diferente tamaño. Típicamente genera 10 péptidos beta-amiloides 40 (número de aminoácidos que los constituyen) y un beta-amiloides 42, que es el más tóxico, propenso a agregarse y causar la enfermedad de Alzheimer.

“Cuando la enzima gamma-secretasa genera más péptidos beta-amiloides 42, éstos se empiezan a agregar entre ellos, formando primero oligómeros y luego fibras que dañan la membrana celular de las neuronas.”

Experimentalmente no se puede observar cómo o por qué la enzima gamma-secretasa genera más péptidos beta-amiloides 42, pero sí es posible simular su dinámica y tratar de relacionarla con factores del entorno físico-químico de las neuronas (composición de la membrana celular, temperatura, pH, colesterol) que pudieran afectar esas variaciones en el proceso de corte y, por lo tanto, en la conformación de los péptidos beta-amiloides.

Enzima gamma-secretasa

Se ha visto que en algunas familias con alteraciones en la APP y/o en la enzima gamma-secretasa se desarrolla la enfermedad de Alzheimer a edad temprana. De ahí que Domínguez Dueñas y sus colaboradores simulen mutaciones de la enzima gamma-secretasa o de la APP, sustituyendo unos aminoácidos con otros; de este modo pueden ver si hay algún cambio conformacional en la enzima gamma-secretasa o en la APP que indique dónde está la falla.

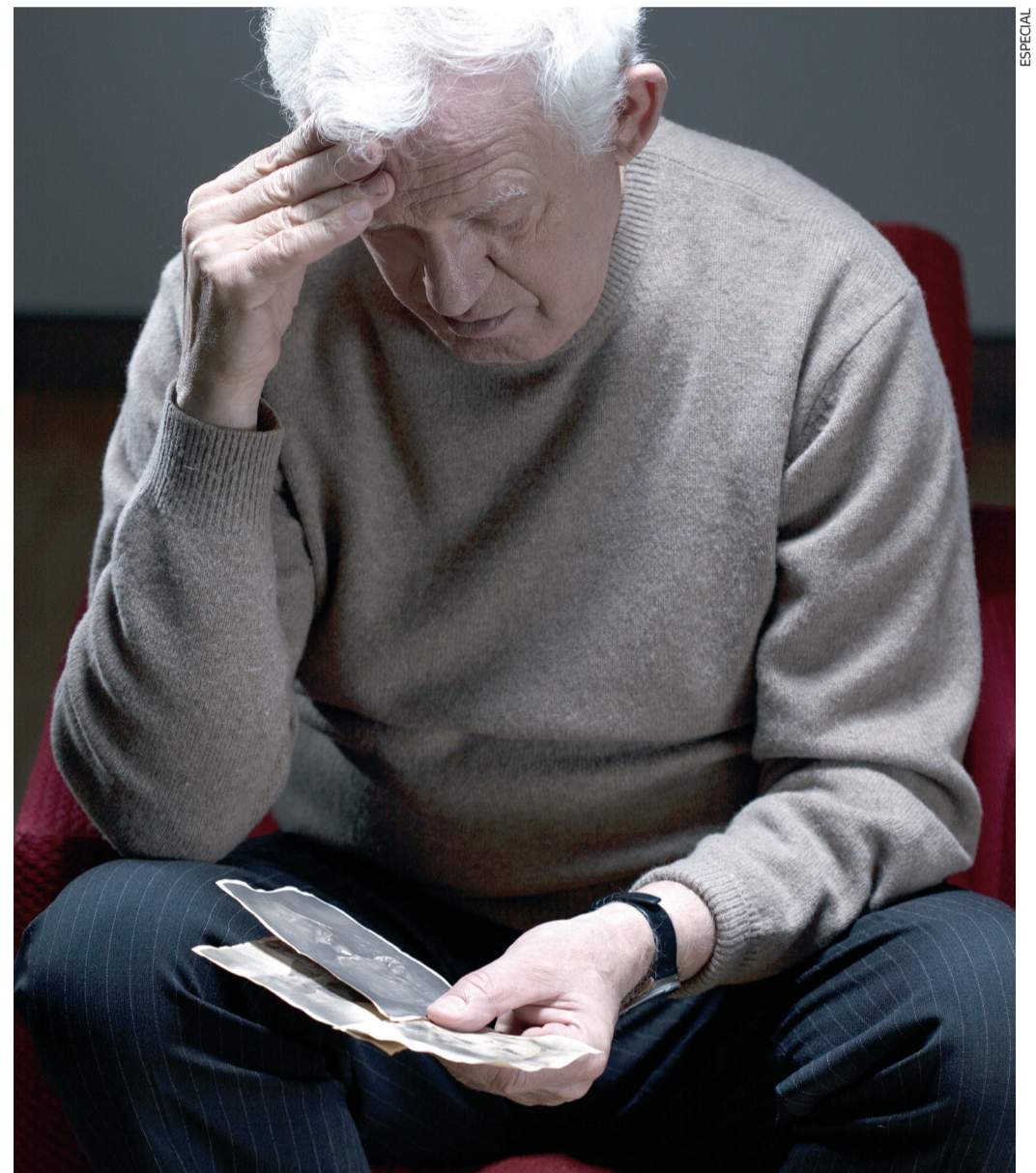
Como resultado de su trabajo, la investigadora publicó las primeras estructuras (con resolución atómica) de la enzima gamma-secretasa en la revista *Chemical Science*. Ésta está formada por cuatro subunidades proteicas: presentin, APH (anterior pharynx defective 1), presentin 2 (PEN2) y nicastrin (NCT), las cuales están unidas por una especie de hilos llamados lazos. En la estructura secundaria tiene unas hélices llamadas alfa hélice y una especie de hojitas denominadas hojas beta.

“Como la estructura de las proteínas está relacionada directamente con su función, nuestro objetivo es ver cómo el movimiento de la enzima gamma-secretasa genera los péptidos beta-amiloides de 38, 40 y 42 aminoácidos”, apunta Domínguez Dueñas, quien realiza diversos estudios con estudiantes de licenciatura y posgrado.

Fármacos

Debido a que con la edad cambia la composición de los lípidos en la membrana de las neuronas y sabiendo que a mayor cantidad de colesterol más probabilidades de desarrollar la enfermedad de Alzheimer, ya se estudia cómo aquéllos afectan la estructura y la función de la enzima gamma-secretasa y de la APP.

Rodrigo Aguayo, estudiante de doctorado en Ciencias Químicas, simula el cambio en la com-



posición en la membrana de las neuronas y la presencia de sustrato e inhibidores y sus efectos en la enzima gamma-secretasa. A su vez, Dulce Guzmán Ocampo, aceptada en la maestría en Ciencias Bioquímicas, estudia cómo el pH afecta el funcionamiento de ésta y otras enzimas.

Cecilia Chávez, estudiante de maestría en Ciencias Químicas, simula algunas de las mutaciones reportadas en la literatura científica que causan la enfermedad de Alzheimer a edades tempranas, para detectar cómo afectan la estructura de la enzima gamma-secretasa. Con ese mismo fin, Alejandro Álvarez, de la licenciatura en Químico Farmacobiólogo, simula el efecto de algunos fármacos en esta enzima.

“El objetivo de estas líneas de investigación es entender y tratar de predecir cómo se generan los diferentes péptidos beta-amiloides, para eventualmente proponer fármacos que puedan detener su producción y agregación en fibras

que dañen las neuronas y así reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer.”

Cataratas

Con la simulación multiescala, Domínguez Dueñas también trata de descifrar el origen de las cataratas, enfermedad que todos vamos a padecer eventualmente y que es causada por el mal plegamiento de unas proteínas no neurodegenerativas llamadas cristalinas. Éstas representan 90% de las proteínas que contiene el cristalino de los ojos; son de tres tipos: alfa, beta y gamma cristalinas; no se recambian, debido a lo cual acumulan daño con la edad.

Las beta-cristalinas (en particular, sus subunidades beta) sufren modificaciones postraduccionales en sus aminoácidos por desamidación (un grupo amida se convierte en grupo ácido), lo que promueve su mal plegamiento y al agregarse entre ellas causan opacidad en el cristalino. Para sustituir ese conjunto de proteínas mal plegadas, hoy la única solución es llevar a cabo una cirugía y poner un lente artificial.

Para simular el comportamiento de las beta-cristalinas de humano y ver qué cambios estructurales tienen las subunidades beta tras su desamidación, Domínguez Dueñas y sus colaboradores empezarán a hacer simulaciones, utilizando campos de fuerza que incluyan todos sus átomos; así lograrán una descripción atómica de ellas y los campos de fuerza de grano grueso que les permitirá caracterizar, con menos resolución pero durante mucho tiempo, la dinámica de las cristalinas.

“Si todo va bien, después haremos modificaciones *in silico* y evaluaremos posibles sitios y modos de unión de fármacos (obtenidos de bases de datos de moduladores o inhibidores de agregación) que pudieran reparar o aminorar los daños causados por desamidaciones.”

En este proyecto, los universitarios colaboran con el Instituto Nacional de Rehabilitación, donde Francisca Domínguez, jefa del Departamento de Oftalmología, opera y analiza muestras de cataratas en busca de un factor importante para el mal plegamiento de las cristalinas.

El grupo de Juan Pablo Reyes, del Instituto Nacional de Medicina Genómica, hace proteómica para estudiar y tratar de ver por qué las cristalinas se comienzan a plegar mal tras modificaciones postraduccionales. En esta línea también participan, por el CINVESTAV, Lilita Quintanar, Fanis Missirlis y Alberto Vela, quienes estudian cómo la presencia de metales puede influir en el desarrollo de las cataratas.

“Dado que, por su costo, la cirugía no resulta accesible para todos, pretendemos diseñar algún fármaco para detener el mal plegamiento de las cristalinas, antes de que siga plegando y forme las cataratas, patología que hoy en día ya es un problema de salud pública”, finaliza Domínguez Dueñas. ●

EL DATO

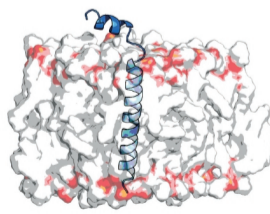


Imagen de la proteína precursora amiloidea hecha por Cecilia Chávez García

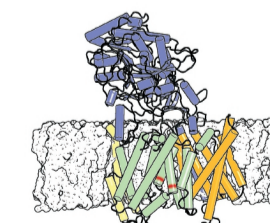


Imagen de la enzima gamma-secretasa hecha por Rodrigo Ortiz



“Cuando la enzima gamma-secretasa genera más péptidos beta-amiloides 42, éstos se empiezan a agregar; es decir, se agregan entre ellos, formando primero oligómeros y luego fibras que dañan la membrana celular de las neuronas”

LAURA DOMÍNGUEZ DUEÑAS

Investigadora de la Facultad de Química de la UNAM