ISSN-1665-1995

# REB 2009

## REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA

Órgano de información de la
**Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C.**

Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
UNAM

Facultad de Medicina
UNAM

Sociedad Mexicana de
Bioquímica, A.C.

EDITADO DESDE 1982 COMO BOLETÍN DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA

VOL. 28 No. 4 DICIEMBRE 2009

# COMITÉ EDITORIAL


## EDITOR EN JEFE

**JOSÉ VÍCTOR CALDERÓN SALINAS**
Departamento de Bioquímica
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

## EDITORES

**MARCO ANTONIO JUÁREZ OROPEZA**
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

**MINA KÖNIGSBERG FAINSTEIN**
División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa

**LEONOR FERNÁNDEZ RIVERA RÍO**
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

**GRACIELA MEZA RUIZ**
Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

**ROCÍO SALCEDA SACANELLES**
Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

**YOLANDA SALDAÑA BALMORI**
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

**ANA CECILIA ZAZUETA MENDIZÁBAL**
Departamento de Bioquímica
Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez"

**ALEJANDRO ZENTELLA DEHESA**
Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM e
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

## ASISTENTE EDITORIAL

**MARIVEL ROJAS GARCÍA**
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

## EDITORES FUNDADORES

**GUILLERMO CARVAJAL SANDOVAL**
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
e Instituto Politécnico Nacional

**JESÚS MANUEL LEÓN CÁZARES**
Facultad de Ciencias Naturales
Universidad Autónoma de Querétaro

**ENRIQUE PIÑA GARZA**
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

**YOLANDA SALDAÑA BALMORI**
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

**SERGIO SÁNCHEZ ESQUIVEL**
Instituto de Investigaciones Biomédicas
Universidad Nacional Autónoma de México

## CORRESPONSALES

**ROCÍO SALCEDA SACANELLES**
**Coordinadora**
Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

**JORGE LUIS RICO PÉREZ**
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán
Universidad Nacional Autónoma de México

**CARLOS CERVANTES VEGA**
Instituto de Investigaciones Químico Biológicas
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

**JOSÉ CARLOS GARCÍA PIÑEIRO**
Facultad de Ciencias Básicas "Victoria de Girón"
Instituto Superior de Ciencias Médicas. La Habana, Cuba

**ALEJANDRO MARTÍNEZ MARTÍNEZ**
Instituto de Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Chihuahua

**MYRNA SABANERO LÓPEZ**
Instituto de Investigación en Biología Experimental
Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Guanajuato

**SERGIO SÁNCHEZ-ARMÁSS ACUÑA**
Departamento de Fisiología y Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí

**MARTHA ANGÉLICA QUINTANAR ESCORZA**
Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina Humana, Universidad Juárez del Estado de Durango

**MARÍA MALDONADO VEGA**
Departamento de Investigación. Centro de Innovación Aplicada en
Tecnologías Competitivas, AC. León, Gto., Mexico



Publicación incluida por el Centro de Información Científica y Humanística de la Universidad Nacional Autónoma de México en la base de datos Periódica, Iresie, Redalyc y Latindex.



**REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA (REB)**, publicación trimestral. La presentación y disposición en conjunto y de cada página de la Revista de Educación Bioquímica son propiedad del editor. Derechos reservados © Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. Queda estrictamente prohibida la reproducción parcial o total por cualquier sistema o método mecánico o electrónico sin autorización por escrito del editor.


Certificados de: Licitud de Título: 12000; Licitud de Contenido: 8397, expediente No. 1/432"2"/15792; Reserva al título en Derechos de Autor No. 04-2002-030616225500-102. (ISSN: 1665-1995); Reserva de título en Derechos de Autor para publicación electrónica No. 04-2005-092612014100-203 (ISSN: 187-3690). Diseño: Celia Virginia Sánchez Meza; Tiraje 750 ejemplares. Impresión: Departamento de Impresos de la Facultad de Medicina, UNAM. Distribuidor: Servicio Postal Mexicano, Reg. No. PP09-1001; UNAM-Departamento de Bioquímica y Facultad de Medicina. Distribución electrónica: Programa Universitario de Investigación en Salud (PUIS), UNAM (http://computo.sid.unam.mx/Bioquimica o bien http://www.puis.unam.mx). Correspondencia: Comité Editorial, Apartado Postal 70-281, Coyoacán, C. P. 04510, México, D. F. Correo electrónico: reb@bq.unam.mx.



El contenido de los artículos y las opiniones expresadas en ellos son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente las del Comité Editorial.

# REVISORES ASOCIADOS AL COMITÉ EDITORIAL (2009)

**GUILLERMO ÁLVAREZ LLERA**
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

**CLORINDA ARIAS ÁLVAREZ**
Instituto de Investigaciones Biomédicas
Universidad Nacional Autónoma de México

**ROSSANA ARROYO VERÁSTEGUI**
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

**IRMA BERNAL LUGO**
Facultad de Química
Universidad Nacional Autónoma de México

**ROSALÍA CAMACHO REYNOSO**
Facultad de Química
Universidad Autónoma de Querétaro

**KARLA GUADALUPE CARVAJAL AGUILERA**
Instituto Nacional de Pediatría

**PABLO DAMIÁN MATSUMURA**
División de Ciencias Biologícas y de la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa

**HÉCTOR JAVIER DELGADILLO GUTIÉRREZ**
División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Universidad Nacional Autónoma Metropolitana-Xochimilco

**MAURICIO DÍAZ MUÑOZ**
Centro de Neurobiología
Universidad Nacional Autónoma de México

**FERNANDO ENRÍQUEZ RINCÓN**
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

**LAURA ESCOBAR PÉREZ**
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

**MARÍA LUISA FANJUL-MOLES**
Facultad de Ciencias
Universidad Nacional Autónoma de México

**MARINA GAVILANES RUIZ**
Facultad de Química
Universidad Nacional Autónoma de México

**JOSÉ LUIS GALVAN BARAHONA**
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

**JOSÉ LUIS GÓMEZ OLIVARES**
División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa

**LUIS ENRIQUE GÓMEZ QUIROZ**
División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa

**LUIS EUGENIO GONZÁLEZ DE LA VARA**
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

**AGUSTÍN GUERRERO HERNÁNDEZ**
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

**MARÍA CONCEPCIÓN GUTIÉRREZ RUÍZ**
División de Ciencias Biologícas y de la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa

**ROLANDO HERNÁNDEZ MUÑOZ**
Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

**LUIS ALONSO HERRERA MONTALVO**
Instituto Nacional de Cancerología

**MARCIA HIRIART URDANIVIA**
Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

**DALILA MARTÍNEZ ROJAS**
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

**JULIO EDUARDO MORÁN ANDRADE**
Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

**JESÚS ALBERTO OLIVARES REYES**
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

**HERMINIA PASANTES MORALES**
Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

**ARNULFO RAMOS JIMÉNEZ**
Instituto de Ciencias Biomédicas
Departamento de Ciencias Básicas
Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Chihuahua

**MA. DE LA LUZ RAZO JIMÉNEZ**
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

**TAMARA LUTI ROSENBAUM EMIR**
Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

**RAFAEL SAAVEDRA DURÁN**
Instituto de Investigaciones Biomédicas
Universidad Nacional Autónoma de México

**SERGIO SÁNCHEZ ESQUIVEL**
Instituto de Investigaciones Biomédicas
Universidad Nacional Autónoma de México

**PAZ MARÍA SALAZAR SCHETTINO**
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

**VERÓNICA SOUZA ARROYO**
División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa

**PATRICIA MARGARITA TATO ZALDÍVAR**
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

**HECTOR VÁZQUEZ MEZA**
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

**ARTURO EDGAR ZENTENO GALINDO**
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

# Contenido

**COMITÉ EDITORIAL**

**EDITORIAL**

EL CONGRESO NACIONAL
DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA
José Víctor Calderón Salinas .....113

**ARTÍCULOS**

EFECTOS DEL EJERCICIO SOBRE LOS
MECANISMOS CELULARES PARA LA
CAPTACIÓN DE GLUCOSA
EN EL MÚSCULO ESQUELÉTICO
Arnulfo Ramos-Jiménez,
Rosa P. Hernández-Torres,
Abraham Wall-Medrano,
Patricia V. Torres-Durán,
Marco A. Juárez-Oropeza.....115

CONTROL MOLECULAR DE LA INFLAMACIÓN:
REGULACIÓN DE LOS RECEPTORES TIPO TOLL
Aimée Domínguez Nieto,
Alejandro Zentella Dehesa,
Juan Raymundo Velázquez Rodríguez.....125

ACUAPORINAS Y EDEMA CEREBRAL
Alejandra López-Domínguez y
Herminia Pasantes.....132

**OTRAS COMUNICACIONES**

CRUCIBIOQ
ENZIMAS: TRANSFERASAS
Yolanda Saldaña Balmori.....141

INFORME DE ACTIVIDADES REALIZADAS
DURANTE EL XVI CONGRESO DE LA
ASOCIACIÓN MEXICANA
DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA
Leonor Fernández Rivera-Río .....144

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ
ENZIMAS: TRANSFERASAS
Yolanda Saldaña Balmori.....145

EN MEMORIA DEL
DR. GUILLERMO CARVAJAL SANDOVAL
José Víctor Calderón Salinas .....146

CAMINO ESTÉRIL
Antonio Velázquez Arellano.....149

ÍNDICE ANUAL DE LA REVISTA
DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA 2009..... .....150

INSTRUCCIONES PARA LOS
COLABORADORES DE LA REVISTA DE
EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....153

# EDITORIAL

## EL CONGRESO NACIONAL DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA

Recientemente se llevaron a cabo los trabajos correspondientes al XVII Congreso Nacional de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica AC, auspiciado por el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (Informe presentado en el presente número de la REB). La asistencia y el número de trabajos presentados en el Congreso fueron bajos y aun cuando la calidad de los trabajos fue muy alta, no deja de ser preocupante la pequeña cantidad de los trabajos que se presentan y de los profesores que asisten.

Debemos decir que las expectativas fueron superiores a las que en un momento se prospectaban, dado que la asistencia y la presentación de trabajos del año pasado fue menor y, adicionalmente, este año el Congreso se celebró en fecha distinta al Taller de Educación Bioquímica, lo que podría representar mas gastos a los asistentes y un atractivo menor a los profesores asistentes a la llamada semana de la Educación Bioquímica del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM.

Evidentemente estos comentarios no ignoran que los participantes están manteniendo y trabajando en el Congreso con alta calidad y dedicación, por lo cual este texto busca enaltecer su trabajo, pero no ignorar todos los problemas que se tienen en nuestras instituciones con la educación de la materia.

Aun sosteniendo la idea de que el resultado del Congreso no es malo, y lo sostenemos, los números hacen mas que evidente que no se ha tenido la cantidad de participantes que marquen la diferencia y el gran salto que la educación de la bioquímica espera y que se requiere en este país.

Cuando uno se pregunta cual sería el foro posible de interés para esta actividad se pueden manejar números conservadores y seguramente inexactos, aunque suficientes para dar un ejemplo, en el orden de 2,500 profesionistas dedicados a la educación en bioquímica en las educación profesional (100 facultades en el país, con 5 carreras que requieren la materia de Bioquímica y considerando 5 profesores por materia) y un número por lo menos similar en áreas afines que requieren de la bioquímica. Si el cálculo es aproximadamente correcto la pregunta es ¿porque de un universo de 5,000 profesores asisten en promedio 50?

Lo anterior es grave no solo para la asociación de profesores de bioquímica, sino esto indica que no hay formalismo, interés o experiencias que transmitir para enseñar una de las materias mas difíciles de conceptualizar, explicar y que dada la mala fama que la precede, esta urgida de metodologías de enseñanza imaginativas, modernas y que permitan entusiasmar al alumno, motivarlo y que tenga una forma de identificar los grandes beneficios que puede ofrecer a quien la domine o por lo menos la entienda. Y es que para nadie es un secreto que la bioquímica es la materia más temida y hasta "odiada" por los estudiantes de ciencias biológicas y de la salud.

Por supuesto que un problema inicial a identificar tendría que ser la convocatoria y aún cuando somos testigos presenciales del intenso, arduo y meticuloso trabajo de la Mesa Directiva de la Asociación dirigida por su Presidenta Leonor Fernández Rivera-Rio, evidentemente se tendrá que continuar siendo más persistentes y más imaginativos de lo que han sido hasta ahora y continuar buscando y abriendo los canales adecuados para llegar a la mayor cantidad de profesores y motivarlos.

No obstante lo anterior, en nuestra opinión, el mayor problema no se encuentra en la convocatoria, se encuentra en la apatía, la falta de compromiso y la falta de programas de capacitación continua de los profesores de bioquímica y áreas afines de nuestra educación profesional, lo que incluye no solo individualmente a los profesores, sino también a los departamentos y colegios y claro a las directivas de las instituciones educativas.

Los profesores vamos desde la absoluta certeza de que lo sabemos todo y lo entendemos todo, con una enorme falta de humildad e ignorando, muchas veces, los vertiginosos avances de la ciencia, tal vez en la base de que el ciclo de Krebs sigue siendo el ciclo de Krebs, ignorando los conceptos de bioenergética, regulación, señalización,

genómica, proteómica, lipidómica y metabolómica que afectan dicho ciclo y en los que todos deberíamos de actualizarnos.

Otros profesores nos preocupamos por entender bien el libro y explicarlo puntualmente, sin preocuparnos por mejorar las técnicas de enseñanza, los objetivos de trabajo, la profundidad del conocimiento, la utilidad y facilidad de la conceptualización, la integración de los conceptos y los marcos globales de integración. Y los que lo aplican y lo hacen, y lo hacen bien, no se preocupan de transmitir la experiencia a un grupo mas amplio que nos permita mejorar en conjunto, tal vez por no dar el paso a la sistematización del método empleado.

El peor grupo lo constituimos los profesores que no sabemos bioquímica, no estamos actualizados y no entendemos ni los libros, ni los conceptos básicos y que además no nos interesa mejorar, entender y mucho menos actualizarnos.

Y si así se encuentra la parte de transmitir la información, ni hablar de las formas de evaluación, erráticas y poco objetivas; de las prácticas de laboratorio, que cuando se realizan son poco integrativas; de la resolución de problemas y; mucho menos mencionar la investigación en educación. Insisto, que salvo honrosas excepciones, no son una actividad habitual de nosotros como profesores de bioquímica.

Todos podemos identificar e identificarnos en estos grupos de profesores que al formar parte de nuestros colegios, academias y los ahora llamados cuerpos académicos y entre todos contribuimos en mayor o menor parte a la heterogeneidad, la volatilidad y las deficiencias en la enseñanza de la bioquímica en nuestro país. Entre todos en mayor o menor medida contribuimos a que la bioquímica sea una de las materias mas "odiadas", mas difíciles y con menos integración conceptual para los alumnos; a pesar de que la reconocemos como la materia esencial para poder tener la mejor base de explicación de la vida y en base a ella entender los procesos fisiológicos y patológicos de todos los seres vivos.

Sin duda no es la única materia donde los profesores se enfrentan a estos problemas ya que la falta de profesionalización, de actualización y de participación es un mal que invade todas las esferas del conocimiento de la educación de nuestro país.

La diferencia con los profesores de otras materias es que los profesores de bioquímica y áreas afines cuentan con una de las pocas asociaciones nacionales de profesores dedicadas a una materia en particular; esta asociación con más de 20 años de vida y más de 18 años de de realizar congresos nacionales y reuniones regionales y locales de actualización en enseñanza bioquímica, esta lista para recibir propuestas de trabajo y poder en conjunto establecer mecanismos de colaboración y de enlace entre los diferentes profesionistas en la enseñanza de la bioquímica.

Sin duda está en nosotros poder aprovechar estos instrumentos y potenciarlos. Los objetivos que le dieron vida a la Asociación y la han mantenido están vigentes y son aun ahora con el tiempo más que pertinentes; corresponde a todos nosotros enaltecerlos y hacerles que jueguen un papel preponderante en la actualización y profesionalización de los encargados de enseñar bioquímica. Perder la apatía y reconocer que la profesionalización y actualización continua es un compromiso irrenunciable que nos corresponde a todos y nos obliga igualmente a todos.

José Víctor Calderón Salinas
Editor en Jefe

# Efectos del Ejercicio Sobre los Mecanismos Celulares para la Captación de Glucosa en el Músculo Esquelético*

**Arnulfo Ramos-Jiménez[1£], Rosa P. Hernández-Torres[2], Abraham Wall-Medrano[2], Patricia V. Torres-Durán[3], Marco A. Juárez-Oropeza[3]**

**RESUMEN**

El transportador de glucosa GLUT-4 es la principal isoforma que se expresa en el músculo esquelético y es translocado desde su localización intracelular a la membrana plasmática y los túbulos T. La translocación del GLUT-4, regulada por la insulina y el ejercicio, es el principal mecanismo por el que aumenta el transporte de glucosa al músculo esquelético. Se almacena intracelularmente en pequeños orgánulos vesiculares y por activación de diversos mecanismos intracelulares (la mayoría desconocidos) estas vesículas son translocadas hacia la membrana plasmática, para posteriormente por medio de exocitosis integrar los transportadores (GLUT-4) en la membrana plasmática, permitiendo con ello la captación de glucosa. En este trabajo se presentarán diversos mecanismos que permiten que los GLUT-4 incrementen su concentración intracelular, se transloquen e integren en la membrana sarcoplásmica y permitan la captación de glucosa. Asimismo, se mencionarán los mecanismos que son activados por el ejercicio físico en estos procesos.

**PALABRAS CLAVE:** GLUTs, transportadores de glucosa, contracción muscular, óxido nítrico, $Ca^{2+}$.

**ABSTRACT**

GLUT-4 is the major glucose transporter-isoform, expressed in skeletal muscle, and it is translocated from the intracellular location to the plasma membrane and T tubules. Translocation of GLUT-4 is the principal mechanism through both, insulin and exercise, increase skeletal muscle glucose-transport. GLUT-4 settles intracellular in small-vesicle pool and by the activation of diverse intracellular mechanisms (the majority unknown), these vesicles are translocated to the cytoplasmic membrane, and by exocytosis the glucose transporters (GLUT-4) are integrated into cellular membrane, allowing the glucose uptake. In this work, are described diverse mechanisms that permit the GLUT-4 to increase its intracellular concentrations, translocating to the sarcoplasma, and settle in the membrane and to promote the glucose uptake. In addition, it will be mentioned the mechanisms activated by the exercise in these processes.

**KEY WORDS:** GLUTs, glucose transporters, muscle contraction, nitric oxide, $Ca^{2+}$.

## INTRODUCCIÓN

Los mecanismos detallados para la captación de glucosa a nivel celular, aún se desconocen, y en ellos intervienen varios procesos llamados cascadas de señalización intracelular. En estas cascadas de señalización, diversas proteínas interactúan activando vías específicas e inhibiendo otras, dando como resultado final el paso de la glucosa hacia el citoplasma celular y su posterior fosforilación. El balance hormonal para la captación celular de glucosa en estado de reposo, es regulado por la insulina y el glucagon; la primera con efectos anabólicos sobre la glucosa, aumentando su captación y almacenamiento y la segunda catabólica, produciendo su movilización de su lugar de almacenamiento hacia la corriente sanguínea. La captación de la glucosa por el músculo esquelético está regulada por tres factores: la concentración o disponibili-

*Recibido: 23 de abril de 2009 Aceptado: 4 octubre de 2009

[1]Departamento de Ciencias Básicas, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Ciudad Juárez, México. Correo E: arnulforaji@yahoo.com, tel. 656 6881800 ext. 5103. [2] Facultad de Educación Física y Ciencias del Deporte, Universidad Autónoma de Chihuahua, Ciudad Juárez, México. [3]Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. México D.F. [£] Autor de correspondencia.

dad de glucosa en sangre, la permeabilidad de la membrana para transportar la glucosa al interior de la célula y los mecanismos intracelulares para almacenarla como glucógeno u oxidarla para producir energía. Durante el ejercicio, el flujo sanguíneo puede aumentar hasta 20 veces (1), favoreciendo con ello la disponibilidad de la glucosa y su captación por la célula. Asimismo durante el ejercicio, la permeabilidad y transporte de la glucosa al interior de la sarcómera se incrementan con la fuerza de la contracción y la intensidad del ejercicio que se esté realizando (2). Por último, una vez que la glucosa se encuentra dentro de la célula muscular, es fosforilada irreversiblemente por la hexocinasa, y su utilización como sustrato energético se incrementa proporcionalmente a la intensidad del ejercicio (3).

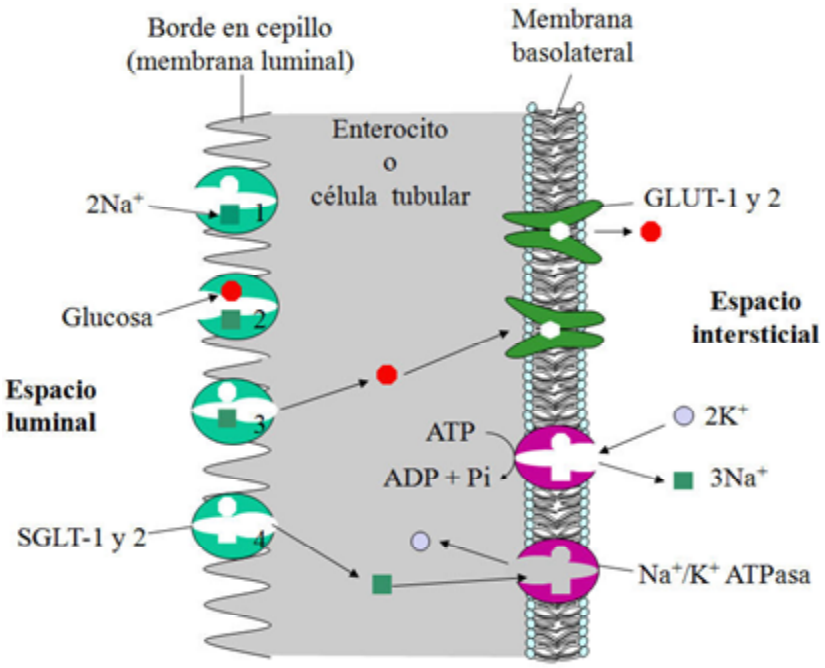



**Figura 1.** *Sistema de transporte de glucosa a través del enterocito y túbulos renales. La glucosa es introducida desde la luz intestinal y tubular al interior del enterocito y célula tubular por los transportadores de glucosa dependientes de $Na^+$, SGLT-1 y SGLT-2: 1) unión de dos $Na^+$ al co-transportador; 2) Esto produce cambios en la conformación del SGLT-1 que permite la unión de una molécula de glucosa; 3) Luego ocurre una re-organización estructural que lleva el $Na^+$ y la glucosa hacia la cara citosólica del transportador, para finalmente liberar primero la molécula de glucosa y 4) Los dos $Na^+$ hacia el citosol. Posteriormente, la glucosa es transportada hacia el líquido intersticial por los GLUT-1 y GLUT-2, y el $Na^+$, por la proteína $Na^+/K^+$ ATPasa.*

## ¿Cuáles son las características y funciones de los transportadores de glucosa?

El transporte de los monosacáridos a través de la membrana celular, es llevado a cabo por dos familias de proteínas, funcional y estructuralmente distintas. Las primeras, conocidas como SGLTs y cuyo gen es identificado por el símbolo SLC5A, son cotransportadores de glucosa, galactosa y manosa dependientes de $Na^+$ (Fig. 1) y se encuentran acoplados a la ATPasa $Na^+$-$K^+$ (4). De este primer cotransportador se han identificado 6 isoformas, pero solo a 2 de ellas se les conoce plenamente su función (SGLT-1 y 2) (5); esto es, se encargan de la absorción de la glucosa en el intestino delgado y en los túbulos renales en contra de su gradiente de concentración, utilizando para ello el gradiente electroquímico del $Na^+$ creado por la ATPasa $Na^+$-$K^+$ (6). El SGLT-1 se encuentra principalmente en las membranas apicales del enterocito y en los túbulos proximales del riñón (células S3) y es el principal transportador en estos sitios. En cambio el SGLT-2 con menor afinidad que el SGLT-1 a los monosacáridos que transporta, se expresa de forma predominante en los túbulos contorneados proximales del riñón (células S1 y S2) (4).

La segunda familia, conocida como GLUTs y cuyo gen es identificado con el símbolo SLC2A, son transportadores de monosacáridos que funcionan por difusión facilitada; de éstos se han identificado 13 isoformas funcionales, GLUT-1 a GLUT-12 y HMIT (cotransportador de $H^+$/myo-inositol) (4, 6). Con base en el análisis filogenético de homologías en su secuencia primaria, la familia de los GLUTs se ha dividido en 3 subfamilias (de clase I, II y III), las cuales se representan en una figura llamada dendrograma, que refleja el grado de diferencia entre las secuencias (4).

De acuerdo con el objetivo del presente trabajo y debido a que el GLUT-4 es la isoforma principalmente expresada en el músculo esquelético y que ésta es regulada por la contracción muscular, nos referiremos a los transportadores de la clase I, que incluye a los GLUTs 1-4.

Los GLUT-1 y GLUT-3 son los principales transportadores de glucosa en estado basal y se encuentran en múltiples tejidos, incluyendo células neuronales, astrocitos, tejido adiposo y muscular (6). Los GLUT-2 están presentes en el enterocito, riñones y principalmente en células hepáticas y β pancreáticas. La función de los GLUT-1 y GLUT-2, en la absorción intestinal y filtrado glomerular de

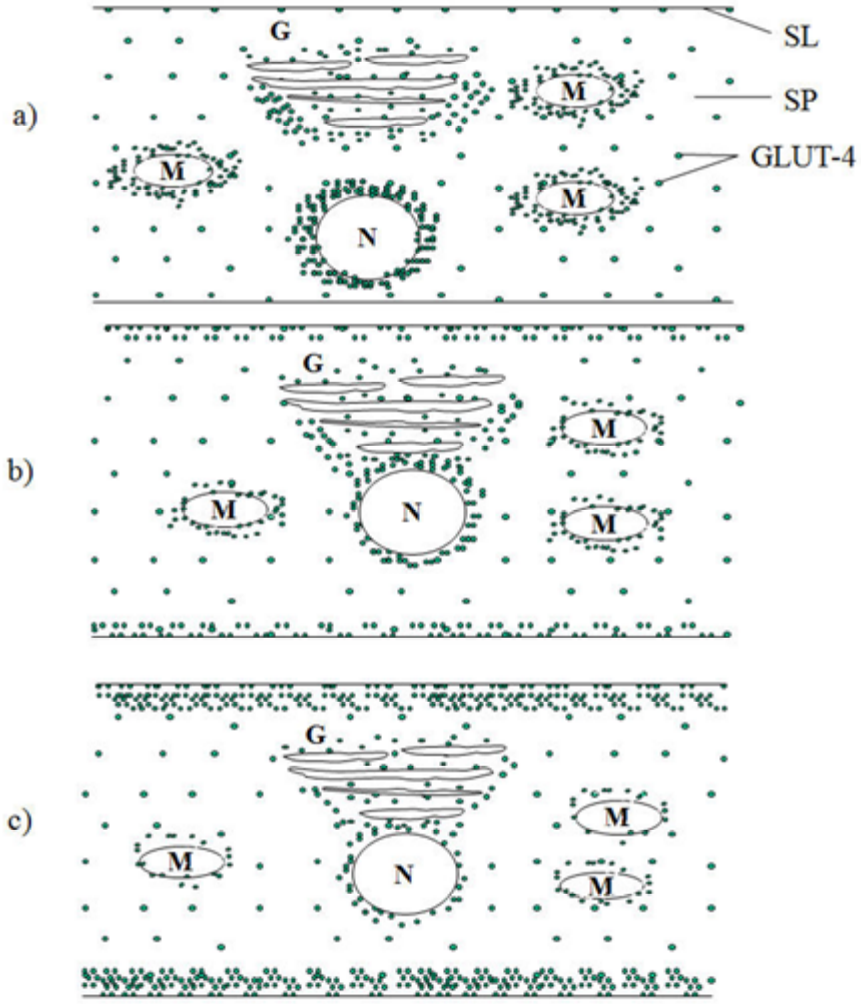



**Figura 2.** *Representación esquemática del reclutamiento de los GLUT-4 hacia la membrana plasmática de las células musculares, sujetas a estimulación por insulina y por ejercicio. a) Los GLUT-4 en estado basal se encuentran distribuidos en toda la célula; principalmente cercanos al núcleo, al aparato de Golgi y las mitocondrias. b) Bajo estimulación por la insulina o por el ejercicio, c) o de ambos, los GLUT-4 se van translocando hacia la membrana y disminuyendo de los lugares de almacenamiento citoplasmático. N = núcleo, M = mitocondria, G = aparato de Golgi, SL = Sarcolema, SP = sarcoplasma. Modificado de Ploug y cols. (14).*

glucosa, parece estar coordinada con los SGLT, pues mientras éstos últimos transportan la glucosa desde la luz intestinal y la luz tubular hacia el interior del enterocito y célula tubular, los GLUT-1 y GLUT-2 transportan la glucosa hacia el espacio intersticial (Fig. 1). A los GLUT-2 se les relaciona también con la regulación de la secreción de insulina estimulada por la glucosa (6). Los GLUT-3 tienen una gran afinidad por la glucosa y esto es consistente con su presencia en tejidos en los que la demanda de glucosa como combustible es muy importante, en especial en el cerebro (4, 6).

El GLUT-4 se encuentra principalmente en los tejidos sensibles a la insulina como son, músculo y adipocito (7, 8) y son la única isoforma regulada, además de por la insulina, por la contracción muscular (7-9). La mayoría de los GLUT-4 se depositan intracelularmente en pequeños orgánulos vesiculares, sensibles a la insulina y al ejercicio (Fig. 2) (8, 9). Por activación de diversos mecanismos intracelulares (que se describirán adelante), las vesículas son translocadas hacia la membrana plasmática de la célula, y por procesos de endocitosis-exocitosis los GLUT-4 son reciclados continuamente del citoplasma a la membrana celular y viceversa (Fig. 3), permitiendo con ello regular el número de transportadores presentes en la membrana plasmática para la captación de glucosa. Se ha encontrado que dichos orgánulos vesiculares contienen diversas proteínas, entre ellas la aminopeptidasa sensible a la insulina (IRAP), la sortilina, el receptor de transferrina (TfR; marcador de endosomas), el receptor del factor de crecimiento II/manosa 6-fosfato (IFGII/mGF), las proteínas de membrana asociadas con componentes de secreción (SCAMPs) y las proteínas de membrana asociadas a vesículas (VAMPs), los cuales se ha encontrado que se translocan hacia la membrana celular junto con los GLUT-4 (10). Ploug y cols., en 1998 (9), en su estudio sobre la detección de GLUT-4 en el músculo esquelético de rata, encontraron que las vesículas que tienen integrados los GLUT-4, se distribuyen en diferentes compartimentos, formando lo que ellos nombran depósitos grandes y depósitos pequeños. Ambos cúmulos fueron localizados, tanto cerca del sarcolema (justo por debajo de ésta), como en el centro de la célula (cercanos al núcleo, aparato de Golgi y mitocondrias). En el estado basal, estos depósitos son excluidos de la cercanía del sarcolema y se distribuyen en diferentes partes del citoplasma (Fig. 2). La insulina y las contracciones musculares, al estimular la translocación de las vesículas que tienen integrados los GLUT-4 hacia la membrana celular, producen su disminución en los lugares de almacenamiento intracelular (9). La translocación de las vesículas portadoras de GLUT-4 hacia la membrana

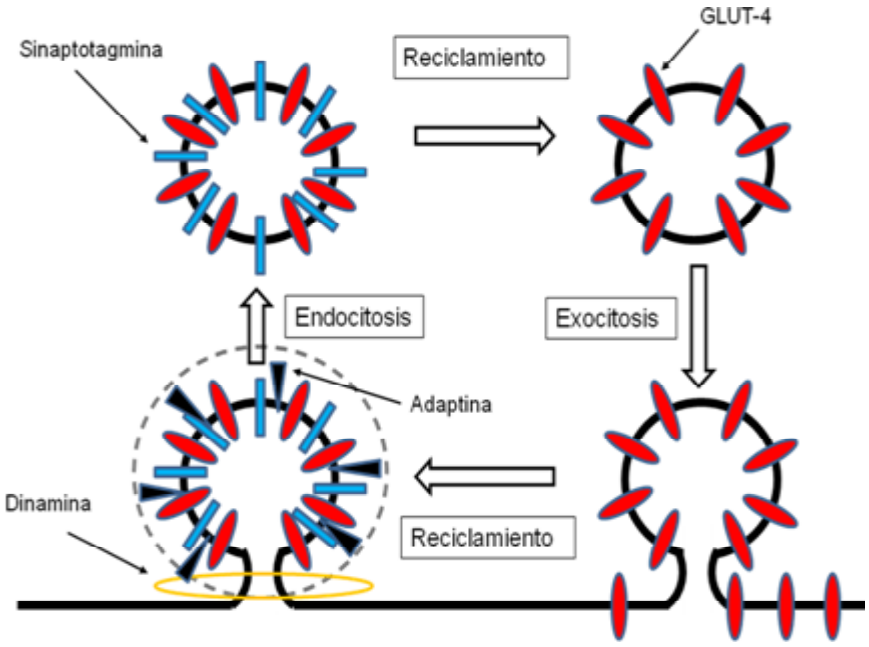



**Figura 3.** *Representación esquemática del mecanismo de endocitosis y exocitosis de los GLUT-4. Posterior a la estimulación para la translocación de los GLUT-4 (óvalo rojo) hacia la membrana plasmática, los GLUT-4 son invaginados por las moléculas de clatrina (línea discontinua negra). Esto ocurre presumiblemente a través de la interacción de los GLUT-4 con moléculas de sinaptotagmina (rectángulo azul) y adaptinas (triángulo negro). Para el proceso de invaginación se requiere la formación del collar de GTPasas dinaminas (línea naranja o punteada). Una vez invaginados los GLUT-4 y formadas las vesículas, estas últimas rápidamente pierden su estructura de clatrinas y adaptinas, para luego estar listas hacia un nuevo reciclamiento o empaquetamiento en sus lugares de almacenamiento. Tomado de Pessin y cols. (12)*

celular parece depender, entre otros factores, del tipo de isoforma del marcador endosomal TfR, en donde las vesículas cargadas con el elemento positivo de TfR solo son estimuladas por la contracción, mientras que los del elemento negativo, por la insulina (9). La disminución (down-regulation) de la translocación hacia la membrana de los GLUT-4, así como de sus concentraciones intracelulares, da como resultado un estado de resistencia a la insulina (11). Por el contrario, el incremento de la sensibilidad a la insulina es mediada por el aumento en la translocación de los GLUT-4 hacia la membrana plasmática (12).

**¿Cómo se relacionan el ejercicio y la cantidad de glucógeno muscular con los GLUT-4?**

El RNAm de GLUT-4 y su traducción, se ven estimulados de forma independiente por la ingesta de alimentos, el ejercicio y el ayuno (13). La ingesta de alimentos y el ejercicio, al estimular ambos de manera individual la translocación de los GLUT-4 a la membrana celular, incrementan de una manera sumatoria el glucógeno en la célula muscular. En el experimento de Kuo y cols., (13) se estudiaron músculos gastronemios de ratas sometidas a ejercicio, ayuno y alimentación, y se observó además una relación directa entre el aumento de la concentración total de GLUT-4 y el aumento en la concentración de glucógeno muscular. Además, los músculos ejercitados físicamente, concentran más glucógeno y GLUT-4 que los no ejercitados; asimismo, los músculos con mayor capacidad oxidativa (fibras rojas) concentran más que los glucolíticos (fibras blancas). En otros experimentos, igualmente en músculos gastronemios de ratas se observa, que a mayor disminución del glucógeno muscular posterior al ejercicio, ayuno, electro-estimulación o dieta baja en carbohidratos, la concentración de GLUT-4 encontrada en el sarcolema fue mayor, y por lo tanto mayor la captación de glucosa posterior a la ingesta de alimentos (14, 15). En estudios con seres humanos sanos se encuentran resultados semejantes, ya que cuando se aplica un entrenamiento de tipo intensivo en una pierna y de mantenimiento en la otra, el contenido de GLUT-4, así como la captación de glucosa aumentan de forma aguda mayormente en la pierna ejercitada (16); por lo que el grado de entrenamiento parece participar directamente en la sobre-compensación de glucógeno, concentraciones de GLUT-4 y captación de glucosa muscular. Por lo anterior, a mayores demandas de energía que provoquen la utilización y disminución del glucógeno muscular, hay una mayor tendencia a la sobre-compensación, por lo que la célula aumenta la transcripción y traducción de GLUT-4, así como de su translocación hacia la membrana celular, lo que lleva a un aumento en sus reservas de glucosa.

**¿Qué tipo de fibras musculares expresan el transportador GLUT-4?**

Como se mencionó arriba, la expresión de GLUT-4 en músculo esquelético también se relaciona con la naturaleza metabólica del tipo de fibra, en donde las fibras oxidativas parecen expresarlo más que las glucolíticas. En particular, Derave (15) encontró que antes y posterior a la contracción por estimulación eléctrica, las fibras rojas captaron más glucosa que las fibras blancas. Por otro lado, Kuo (13) reportó que la concentración de glucógeno fue más alta en las fibras rojas que en las blancas, tanto en el músculo en reposo como posterior al ejercicio.

**¿Cómo llegan a la membrana celular los transportadores GLUT-4?**

El proceso de translocación y reciclamiento de los GLUT-4, del interior de célula a la membrana celular, se lleva a cabo por mecanismos vesiculares de exocitosis y endocitosis (Fig. 3), en los cuales el ejercicio y la insulina, además de aumentar la translocación de las vesículas (endosomas) portadoras de GLUT-4, parecen aumentar la exocitosis y disminuir la endocitosis de estas vesículas (7, 8, 17). Ploug (9) observó, que la insulina incrementa la concentración de GLUT-4 en la membrana celular y los túbulos T entre 7 y 15 veces respectivamente; de igual manera, la contracción muscular aumenta la concentración entre 9 y 20 veces respectivamente; y combinados insulina y contracción muscular lo incrementa entre 14 y 30 veces, indicando que el efecto de insulina y ejercicio puede ser aditivo. De allí que las personas con diabetes mellitus que requieren dosis constantes de insulina exógena, al someterse a programas de ejercicio, deben de modificar dichas dosis y ajustarse a nuevos horarios de administración insulínica, para no caer en problemas de hipoglucemia.

Si bien el proceso de translocación de los GLUT-4 aun se desconoce, se sabe que en la formación, transporte y fusión en la membrana de las vesículas que portan GLUT-4 participan varias proteínas; como la GTPasa RAB-4, la aminopeptidasa gp160 y las proteínas de membrana asociadas a vesículas tipo 2 y 3 (VAMP-2 y VAMP-3), pues se ha observado que tanto el ejercicio como la insulina aumentan dichas proteínas en la membrana plasmática (17, 18). Asimismo, el ejercicio al activar diversas proteínas, como la glucógeno sintasa (Gs), proteína cinasa B (PKB), cinasa 3 de fosfatidil inositol (PI-3K), proteína cinasa activada por 5'-AMP (AMPK), y proteína cinasa C (PKCs), entre otras, puede inducir cascadas de señalización intramuscular (17, 19) y por lo tanto activar la translocación de los GLUT-4 hacia la membrana plasmática.

**¿Cómo participa la insulina en la translocación de los GLUT-4?**

Los mecanismos celulares que activa o inactiva la insulina, se producen primeramente con la unión de ésta a su receptor en la membrana plasmática. Dicha unión permite la autofosforilación submembranal del receptor de la insulina (RI) y posteriormente la fosforilación y activación de diversas cascadas de señalización intracelular. El proceso completo se desconoce; sin embargo, la cascada hacia abajo para la captación de glucosa y que involucra a la insulina, se produce por la fosforilación del substrato-1 del receptor de insulina (IRS-1) mediante el RI ya fosforilado (Fig. 4). El IRS-1 activa a la cinasa 3 del fosfatidil inositol (PI-3K) y ésta última activa los siguientes mecanismos: a) Fosforila en la superficie de la célula al fosfatidil inositol 4-fosfato (PI 4-P) y fosfatidil inositol-4,5-bisfosfato (PI 4,5-$P_2$) produciendo fosfatidil inositol 3,4-bisfosfato (PI 3,4-$P_2$) y fosfatidil inositol 3,4,5-trisfosfato (PI 3,4,5-$P_3$), respectivamente. b) Favorece la translocación hacia la superficie de la célula de la proteína cinasa 1 dependiente de fosfatidil inositol (PIDK-1) y de la PKB. En la superficie de la membrana, el PI 3,4-$P_2$ y PI 3,4,5-$P_3$, probablemente en unión con la PI-3K, activan a la PIDK-1 y esta última a la PKB. Finalmente, la PI-3K y/o con la participación de la PKB y otras proteínas de la misma cascada de señalización de la insulina, por mecanismos aún desconocidos, aumenta la translocación de GLUT-1 y GLUT-4 (20) hacia la membrana plasmática.

**¿De qué manera las contracciones musculares aumentan la captación de la glucosa?**

Uno de los mecanismos que actualmente se están estudiando para explicar cómo la contracciones musculares, ya sea producidas por estimulación eléctrica o por el ejercicio, aumentan la captación de glucosa en el músculo, es el transporte de glucosa activado por la AMPK y la proteína cinasa 1 dependiente de $Ca^{2+}$/Calmodulina (CaMK1) (21-24) (Fig. 5). El mecanismo se puede describir por los siguientes pasos: 1) Las contracciones musculares aumentan tanto la relación AMP/ATP, como las concentraciones de $Ca^{2+}$/calmodulina; 2) Por un lado, el 5´AMP activa tanto a la cinasa de la AMPK (AMPKK) como a la AMPK, y por otro lado, el aumento del $Ca^{2+}$ y del complejo $Ca^{2+}$/calmodulina citoplásmicos, activan a la CaMK1K (se sugiere que la AMPKK y CaMK1K puedan ser la misma enzima); 3) tanto el 5´-AMP como el AMPKK y CaMKIK activan a la AMPK; 4) La AMPK aumenta la transcripción de GLUT-4 y la hexocinasa y por mecanismos aún desconocidos, la translocación de GLUT-4; 5) Finalmente, el aumento en la transcripción de GLUT-4, de la hexocinasa y de la translocación de GLUT-4, dan como resultado el incremento en el transporte y fosforilación de la glucosa.

**¿Cuál es el papel del $Ca^{2+}$ en los mecanismos de señalización para el transporte de glucosa?**

Se ha observado que el $Ca^{2+}$ liberado del retículo sarcoplásmico y mitocondrias, ya sea por la contracción muscular, hipoxia, incremento en el fósforo inorgánico (Pi) o por la presencia de algunas sustancias como la cafeína, influye en forma directa (unión y fusión de vesículas a la membrana celular), o indirecta (a través de la activación de PI-3K o de alguna

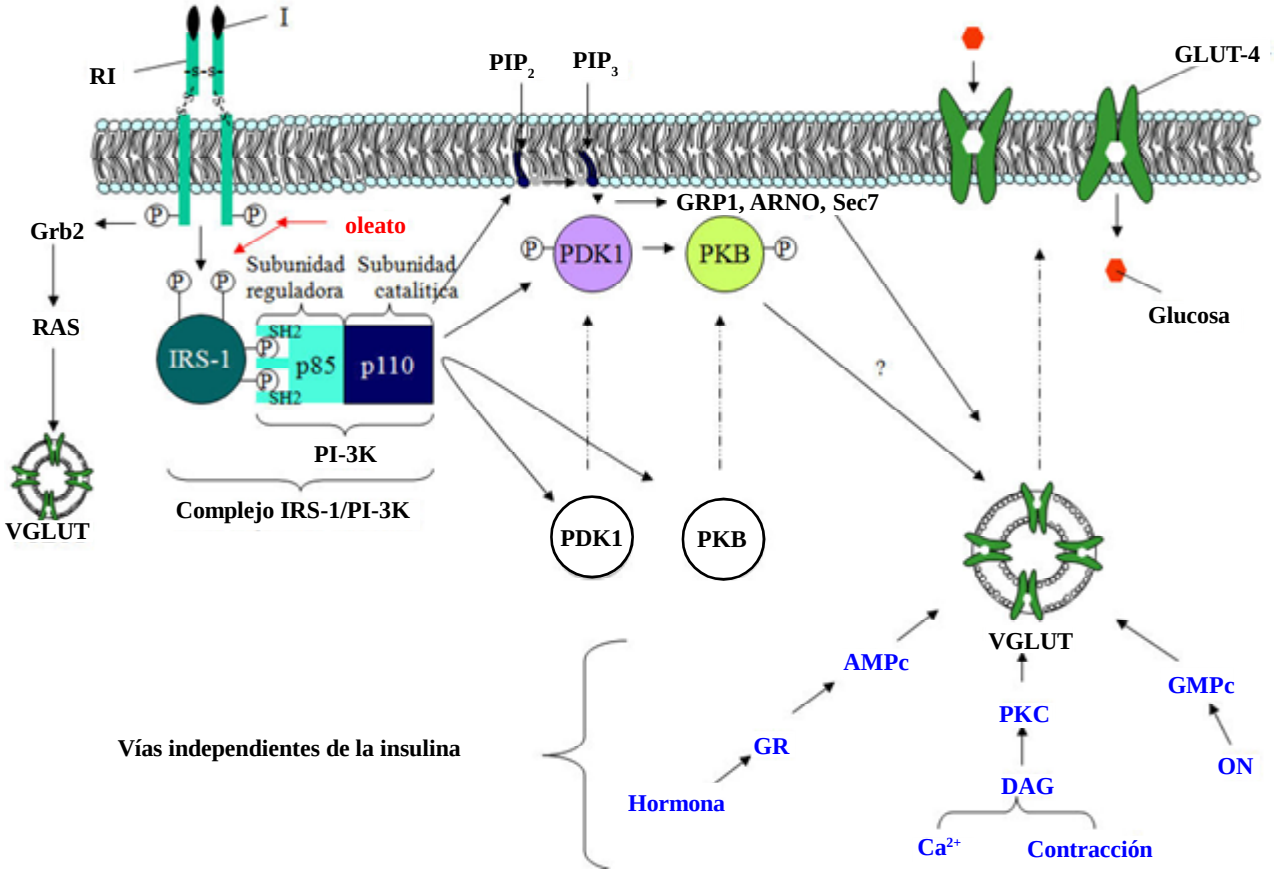



**Figura 4.** *Mecanismos de activación para la captación de glucosa. El receptor de insulina (RI) se autofosforila al unirse a la insulina (I) y permite la fosforilación de varias proteínas, entre ellas el substrato-1 del receptor de insulina (IRS-1) y Grb2. El IRS-1 se une al fosfatidil inositol 3 cinasa (PI-3K), el cual al fosforilarse acciona tres mecanismos: a) fosforila al fosfatidil inositol 4,5 bisfosfato ($PIP_2$), convirtiéndolo en fosfatidil inositol 3,4,5 trisfosfato ($PIP_3$) b) fosforila a la cinasa 1 dependiente de fosfatidil inositol (PDK1) y c) favorece la translocación de PDK1 y proteína cinasa B (PKB) hacia la membrana celular. La PDK1 cercana a la membrana celular y probablemente en unión con la $PIP_3$, fosforila a la PKB y esta última por mecanismos aún no conocidos (?) participa en la translocación de las vesículas que contienen GLUT-4 (VGLUT) hacia la membrana celular. La fosforilación de Grg2 permite la activación de RAS y una posterior translocación de VGLUT. Los fosfoinositoles permiten la activación de GRP1, ARNO y Sec7 a nivel de la membrana y estos últimos la translocación de VGLUT. La PI-3K fosforilada activa a la ARF y esta última la translocación de VGLUT. Existen además otras vías independientes de la insulina (letras color azul en esquina inferior derecha) para la translocación de VGLUTs, como son las activadas por la contracción muscular, la producción de óxido nítrico (ON) y otros factores hormonales que activan a las proteínas G (GR). Algunos de las anteriores producirán segundos mensajeros (AMPc, GMPc y DAG) y AMP, dando como resultado la activación de diversas proteínas (AMPK y PKC entre otras) las cuales favorecerán la translocación de VGLUT. SH2 = dominios con alta afinidad hacia residuos de fosfotirosina, -S-S- = puentes disulfuro. Modificada de Díaz Zagoya JC y Juárez Oropeza MA. Bioquímica: Un enfoque básico aplicado a las ciencias de la vida. Ed. McGraw-Hill, 2008.*

isoforma de la PKC) en la activación y translocación de las vesículas portadoras de GLUT-4 y la captación de glucosa (17, 25) (Fig. 6). De los estudios anteriores se sugiere que el $Ca^{2+}$, a través de la estimulación de PKC, PI-3K o por otras vías, activa la síntesis y translocación del GLUT-4, aumentando la captación de glucosa. Asimismo, Whitehead y cols., (26) en células de preadipocito 3T3-L1, observaron que la exclusión del $Ca^{2+}$ del buffer extracelular produce una disminución de 30% en la captación de glucosa. El quelante de $Ca^{2+}$, BAPTA-AM, inhibe la translocación y fusión con la membrana celular, de las vesículas portadoras de GLUT-4. El W13, antagonista de la calmodulina, inhibe en un 60% la captación de glucosa. Lo anterior nos dice que, en los preadipocitos 3T3-L1, el $Ca^{2+}$ también participa en la activación de enzimas como las PKB, PKC, PI-3K y complejo $Ca^{2+}$/calmodulina, las cuales producen la translocación, unión y fusión de las vesículas portadoras de GLUT-4 con la membrana plasmática.

## ¿Cómo participa el óxido nítrico en el transporte de la glucosa?

La captación de glucosa estimulada por el estrés mecánico, la contracción e isquemia, puede ser regulada por mecanismos locales paracrinos y

autocrinos; en donde la participación de la PKC y la óxido nítrico sintasa (ONS) se han visto involucradas, aunque el papel de esta última en el músculo esquelético aún no se ha comprobado (27). Se han identificado tres 3 isoformas de ONS en músculo esquelético (28): la neuronal (ONSn), la endotelial (ONSe) y la inducible (ONSi), en donde esta última se expresa mayormente durante el ejercicio (29); asimismo, es la que sintetiza mayor cantidad de óxido nítrico (ON) durante la contracción muscular (28). La ONS, es regulada por la contracción, la insulina, el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y el monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) (27, 30) (Fig. 6). El ON es un potente vasodilatador que ha demostrado aumentar el flujo sanguíneo, además de estimular la síntesis de GLUT-4 y promover el transporte de glucosa en el músculo esquelético (31, 32). Uno de los mecanismos propuestos, por el que el ON aumenta el transporte de glucosa, es a través de la activación de la AMPK (32). El ON puede ser liberado por el endotelio vascular a través de estimulación colinérgica-muscarínica y el estrés mecánico; también puede ser formado por la hemoglobina a través de la caída de la saturación de oxígeno, en donde el ejercicio al provocar estrés mecánico y la caída de saturación de $O_2$ favorece la síntesis/liberación de ON (27, 30). Resumiendo, podemos decir que el efecto del ON sobre el tejido muscular es aumentar la vasodilatación, la sensibilidad a la insulina y la captación de glucosa. En donde a mayor sensibilidad a la insulina, mayor la vasodilatación y mayor la captación de glucosa. De tal manera, que en los sujetos resistentes a la insulina, la captación de glucosa se ve disminuida.

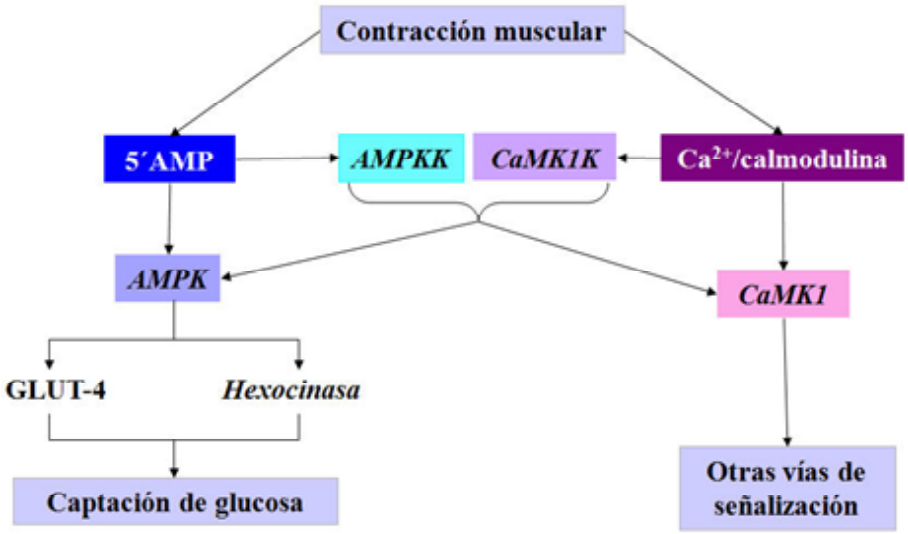



**Figura 5.** *Vías de señalización del 5´AMP y Ca2+/calmodulina producidos por la contracción muscular, para la captación de glucosa. Las contracciones musculares aumentan las concentraciones citoplásmicas de AMP y $Ca^{2+}$/calmodulina. El AMP activa a la proteína cinasa activada por AMP (AMPK) y a la proteína cinasa activada por AMPK (AMPKK). EL $Ca^{2+}$/calmodulina activa a la proteína cinasa 1 dependiente de $Ca^{2+}$/calmodulina (CaMK1) y a la proteína cinasa activada por CaMK1 (CaMK1K). El AMPK aumenta la transcripción de GLUT-4 y de hexocinasa, y por mecanismos aún no conocidos la translocación de GLUT-4 hacia la membrana. El aumento en la transcripción de GLUT-4 y de hexocinasa, como en la translocación de GLUT-4, dan como resultado la captación de glucosa.*

**Modificación de la concentración de glucosa por las catecolaminas y el glucagon durante el ejercicio**

Además de los procesos anteriormente mencionados para la captación de glucosa muscular por el ejercicio, se encuentra también la acción adrenérgica. Durante el ejercicio físico, y conforme la intensidad y demanda de energía aumentan, hay una elevación en las concentraciones plasmáticas de epinefrina y glucagon, favoreciendo la activación de la proteína cinasa activada por AMPc (PKA) y la fosfofructocinasa (6FF1K), por lo que el músculo eleva la glucogenólisis y glucólisis para la utilización y oxidación de la glucosa; asimismo, el hepatocito eleva la glucogenólisis, liberando glucosa para su posterior captación por las células que lo requieren (Fig. 6) (33, 34). Estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que si bien la epinefrina no disminuye el transporte de glucosa por el músculo esquelético, parece disminuir su acumulación, probablemente por disminuir la actividad de la hexocinasa (1). Estudios en triatletas sometidos a ejercicio al 71% del $VO_2$max, con y sin infusiones de epinefrina, mostraron que durante el ejercicio, la epinefrina estimula la glucólisis intramuscular, disminuyendo la concentración de glucógeno muscular en comparación con sus controles sin epinefrina (35).

La estimulación adrenérgica para la producción de glucosa hepática (PGH) durante el ejercicio puede no ser muy importante, Coker y cols., en 1997 (36), observaron en perros que el aumento en las concentraciones de catecolaminas, producto del ejercicio, se ve acompañada de un aumento en la concentración de glucagon arterial y PGH. No obstante, la infusión de bloqueadores $\alpha$ y $\beta$ adrenérgicos (1 y 2 µg/kg/min de propanolol y fentolamina, respectivamente) no modificaron durante el ejercicio, ni la concentración de glucosa arterial ni la

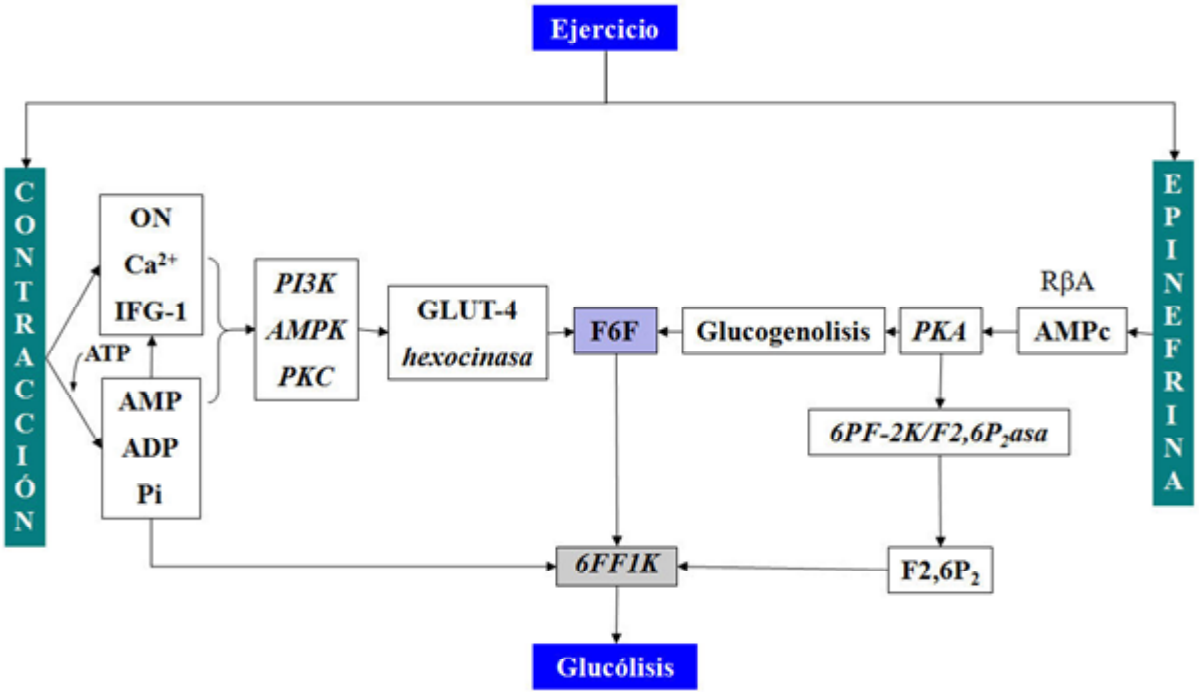



**Figura 6.** *Mecanismos de señalización propuestos y derivados del ejercicio, para la captación de glucosa en músculo y activación de la glucólisis muscular. El ejercicio físico estimula la glucólisis por dos vías diferentes. La primer vía es activada por mecanismos localizados en los sitios de la contracción, los cuales son llamados paracrinos y autocrinos, y la segunda vía es activada endocrinamente por la epinefrina. En la primer vía, las contracciones musculares producidas por el ejercicio, conjuntamente con los adenín nucleótidos (AMP y ADP) y Pi (liberados por la hidrólisis del ATP), liberan localmente óxido nítrico (ON), $Ca^{2+}$ e IFG-1. Tanto los adenín nucleótidos como Pi, ON, $Ca^{2+}$ e IFG-1, activan a las cinasas PI3K, AMPK y PKC. Estas cinasas, favorecen la translocación de los GLUT-4 hacia la superficie celular y la activación de la hexocinasa; como resultado final el aumento en la captación de glucosa. En la segunda vía, la estimulación por el ejercicio del sistema nervioso central, incrementa la concentración plasmática de epinefrina, la cual a través de la activación de los receptores β adrenérgicos (RβA) y el aumento del AMPc, activa la proteína cinasa dependiente de AMPc (PKA). Esta PKA, por un lado, a través de la activación de la fosforilasa a, favorecerá la glucogenolisis; y por el otro estimulará a la cinasa de la enzima bifuncional 6PF-2K/F2,6$P_2$asa, la cual produce fructosa 2,6 bisfosfato (F2,6$P_2$), potente activador de la 6FF1K. El aumento en la captación de glucosa y la glucogenolisis muscular activada, incrementarán la concentración de fructosa 6 fosfato (F6F), la cual junto con los adenín nucleótidos, Pi y F2,6$P_2$ activarán a la fosfofructocinasa (6FF1K) y como consecuencia la glucólisis.*

PGH. Por lo que se sugiere que, durante el ejercicio, el aumento en la PGH es debido a la elevación de glucagon y a la ligera disminución de insulina, mientras que las catecolaminas ejercen poco efecto en la PGH.

## CONCLUSIONES

Los mecanismos celulares por los que la insulina o el ejercicio activan la captación de glucosa, son muy complejos, pues en ellos intervienen gran cantidad de proteínas y cascadas de señalización, dando como resultado el paso de la glucosa hacia el interior de la célula y su posterior fosforilación. La glucosa es transportada hacia el interior del miocito a través de los transportadores de glucosa; en el estado basal a través del GLUT-1 y durante la estimulación por la insulina y la actividad física por el GLUT-4. La insulina y las contracciones musculares intervienen en la captación de glucosa por vías diferentes: la insulina a través de la activación del substrato intracelular tipo 1 del receptor de la insulina (IRS-1) y las contracciones musculares por mecanismos de activación local, llamados paracrinos y autocrinos.

En el mecanismo de la contracción muscular intervienen los adenín nucleótidos, Pi, ON, IFG-1 y $Ca^{2+}$, los cuales activan a la PI-3K, PKC y AMPK, produciendo finalmente un aumento en la translocación de los GLUT-4 hacia la membrana celular, así como la síntesis y activación de la hexocinasa I; por lo tanto, aumentando la captación de glucosa. Asimismo, la epinefrina aumenta la glucogenolisis y la glucólisis muscular. Finalmente, se estima que la epinefrina no ejerce control sobre la PGH, al menos en forma directa.

## REFERENCIAS


1. Aslesen R, Jensen J (1998) Effects of epinephrine on glucose metabolism in contracting rat skeletal muscles. Am J Physiol 275:E448-E456.

2. Ihlemann J, Ploug T, Hellsten Y, Galbo H (1999) Effect of tension on contraction-induced glucose transport in rat skeletal muscle. Am J Physiol 277 (2 Pt 1):E208-E214.

3. Bergman BC, Brooks GA (1999) Respiratory gas-exchange ratios during graded exercise in fed and fasted trained and untrained men. J Appl Physiol 86:479-487.

4. Wood IS, Trayhurn P (2003) Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. Br J Nutr 89(1):3-9.

5. Diez-Sampedro A, Eskandari S, Wright EM, Hirayama BA (2001) $Na^+$-to-sugar stoichiometry of SGLT3. Am J Physiol Renal Physiol 280:F278-F282.

6. Zhao FQ, Keating AF (2007) Functional properties and genomics of glucose transporters. Curr Genomics. 8(2): 113-128.

7. Kraniou Y, Cameron-Smith D, Misso M, Collier G, Hargreaves M (2000) Effects of exercise on GLUT-4 and glycogenin gene expression in human skeletal muscle. J Appl Physiol 88:794-796.

8. Pessin JE, Thurmond DC, Elmendorf JS, Coker KJ, Okada S (1999) Molecular basis of insulin-stimulated GLUT4 vesicle trafficking. Location! Location! Location! J Biol Chem 274:2593-2596.

9. Ploug T, van Deurs B, Ai H, Cushman SW, Ralston E (1998) Analysis of GLUT4 distribution in whole skeletal muscle fibers: identification of distinct storage compartments that are recruited by insulin and muscle contractions. J Cell Biol 142:1429-1446.

10. Zhou M, Vallega G, Kandror KV, Pilch PF (2000) Insulin-mediated translocation of GLUT-4-containing vesicles is preserved in denervated muscles. Am J Physiol Endocrinol Metab 278:E1019-E1026.

11. Watson RT, Pessin JE (2001) Intracellular organization of insulin signaling and GLUT4 translocation. Recent Prog Horm Res 56:175-193.

12. Holloszy JO (2005) Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity J Appl Physiol 99:338-343.

13. Kuo CH, Hunt DG, Ding Z, Ivy JL (1999) Effect of carbohydrate supplementation on postexercise GLUT-4 protein expression in skeletal muscle. J Appl Physiol 87:2290-2295.

14. Kawanaka K, Han DH, Nolte LA, Hansen PA, Nakatani A, Holloszy JO (1999) Decreased insulin-stimulated GLUT-4 translocation in glycogen-supercompensated muscles of exercised rats. Am J Physiol 276:E907-E912.

15. Derave W, Lund S, Holman GD, Wojtaszewski J, Pedersen O, Richter EA (1999) Contraction-stimulated muscle glucose transport and GLUT-4 surface content are dependent on glycogen content. Am J Physiol 277:E1103-E1110.

16. Kristiansen S, Gade J, Wojtaszewski JF, Kiens B, Richter EA (2000) Glucose uptake is increased in trained vs. untrained muscle during heavy exercise. J Appl Physiol 89:1151-1158.

17. Hayashi T, Wojtaszewski JF, Goodyear LJ (1997) Exercise regulation of glucose transport in skeletal muscle. Am J Physiol 273:E1039-E1051.

18. Shibata H, Omata W, Suzuki Y, Tanaka S, Kojima I (1996) A Synthetic Peptide Corresponding to the Rab4 Hypervariable Carboxyl-terminal Domain Inhibits Insulin Action on Glucose Transport in Rat Adipocytes. J Biol Chem. 271(16):9704-9709

19. Vavvas D, Apazidis A, Saha AK, Gamble J, Patel A, Kemp BE, Witters LA, Ruderman NB (1997) Contraction-induced changes in acetyl-CoA carboxylase and 5'-AMP-activated kinase in skeletal muscle. J Biol Chem 272:13255-13261.

20. Alessi DR, Downes CP (1998) The role of PI 3-kinase in insulin action. Biochim Biophys Acta 1436:151-164.

21. Russell RR, Bergeron R, Shulman GI, Young LH (1999) Translocation of myocardial GLUT-4 and increased glucose uptake through activation of AMPK by AICAR. Am J Physiol 277:H643-H649.

22. Ojuka EO, Nolte LA, Holloszy JO (2000) Increased expression of GLUT-4 and hexokinase in rat epitrochlearis muscles exposed to AICAR in vitro. J Appl Physiol 88:1072-1075.

23. Holmes BF, Kurth-Kraczek EJ, Winder WW (1999) Chronic activation of 5'-AMP-activated protein kinase increases GLUT-4, hexokinase, and glycogen in muscle. J Appl Physiol 87:1990-1995.

24. Bergeron R, Russell RR, Young LH, Ren JM, Marcucci M, Lee A, Shulman GI (1999) Effect of AMPK activation on muscle glucose metabolism in conscious rats. Am J Physiol 276:E938-E944.

25. Khayat ZA, Tsakiridis T, Ueyama A, Somwar R, Ebina Y, Klip A (1998) Rapid stimulation of glucose transport by mitochondrial uncoupling depends in part on cytosolic $Ca^{2+}$ and Cpkc. Am J Physiol 275:C1487-C1497.

26. Whitehead JP, Molero JC, Clark S, Martin S, Meneilly G, James DE (2001) The role of $Ca^{2+}$ in insulin-stimulated glucose transport in 3T3-L1 cells. J Biol Chem 276(30):27816-27824.

27. Joyner M J, Niki MD (1997) Nitric oxide and vasodilation in human limbs. J Appl Physiol 83(6):1785-1796.

28. Reid MB (1998) Role of nitric oxide in skeletal muscle: synthesis, distribution and functional importance. Acta Physiol Scand 162:401-409.

29. Ji LL, Gomez-Cabrera MC, Vina J (2006) Exercise and hormesis: activation of cellular antioxidant signaling pathway. Ann NY Acad Sci 1067:425-435.

30. Baron AD, Clark MG (1997) Role of blood flow in the regulation of muscle glucose uptake. Annu Rev Nutr 17:487-499.

31. Higaki Y, Hirshman MF, Fujii N, Goodyear LJ (2001) Nitric oxide increases glucose uptake through a mechanism that is distinct from the insulin and contraction pathways in rat skeletal muscle. Diabetes 50: 241-247.

32. Lira VA, Soltow QA, Long JHD, Betters JL, Sellman JE, Criswell DS (2007) Nitric oxide increases GLUT4 expression and regulates AMPK signaling in skeletal muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab 293:E1062-E1068.

33. Pritzlaff CJ, Wideman L, Blumer J, Jensen M, Abbott RD, Gaesser GA, Veldhuis JD, Weltman A (2000) Catecholamine release, growth hormone secretion, and energy expenditure during exercise vs. recovery in men. J Appl Physiol 89:937-946.

34. Greiwe JS, Hickner RC, Shah SD, Cryer PE, Holloszy JO (1999) Norepinephrine response to exercise at the same relative intensity before and after endurance exercise training. J Appl Physiol 86:531-535.

35. Febbraio MA, Lambert DL, Starkie RL, Proietto J, Hargreaves M (1998) Effect of epinephrine on muscle glycogenolysis during exercise in trained men. J Appl Physiol 84:465-470.

36. Coker RH, Krishna MG, Lacy DB, Bracy DP, Wasserman DH (1997) Role of hepatic alpha- and beta-adrenergic receptor stimulation on hepatic glucose production during heavy exercise. Am J Physiol 273:E831-E838.

# Control Molecular de la Inflamación: Regulación de los Receptores Tipo Toll*

**Aimée Domínguez Nieto[1], Alejandro Zentella Dehesa[2] y Juan Raymundo Velázquez Rodríguez[1]**

**RESUMEN**

El origen e intensidad de la mayoría de los padecimientos inflamatorios es causado cuando existe la producción descontrolada de mediadores que regulan dichos procesos. Partiendo de la necesidad de entender estas patologías, se ha identificado a la familia de receptores tipo Toll que detectan patrones moleculares asociados a daño (DAMP´s por sus siglas en inglés); este reconocimiento desencadena procesos intracelulares que finalizan en la expresión de mediadores inflamatorios. La gran interrogante actual es cómo son controlados estos mecanismos y qué disfunciones conducen a estados de enfermedad; en la presente revisión abordaremos cómo son activadas y reguladas las vías de señalización de esta familia de receptores.

**PALABRAS CLAVE:** Inmunidad innata, patrones moleculares asociados a patógenos, alarminas, señalización, proteínas acopladoras.

**ABSTRACT**

The origin and intensity of most inflammatory illnesses is caused by the unbalanced production of mediators that regulate these processes. In an attempt to better understand these pathologies, a Toll like receptors family that detect molecular patterns associated to danger (DAMP's) has been identified; recognition of these signals by these family of receptors starts intracellular processes that lead to the expression of inflammatory mediators. The current question is to understand how these mechanisms are controlled and what are the dysfunctions that lead to disease states; this review cover how are activated and regulated the signaling pathways of these receptors family.

**KEY WORDS:** Innate immunity, molecular patterns associated to pathogens, alarmins, signaling, adaptor protein.

## INTRODUCCIÓN

El sistema inmune es el encargado de eliminar a los microorganismos patógenos o al tejido deteriorado cuando existe una infección o algún daño tisular. Al sitio donde ocurre la agresión, arriban diversos tipos celulares del sistema inmune innato que producen factores solubles que desencadenan el proceso fisiológico denominado inflamación, esta primera fase es general e inespecífica y es seguida por la respuesta inmune adaptativa que gracias a la generación de anticuerpos es altamente específica.

Los signos característicos de la inflamación han sido definidos con las cuatro palabras latinas: calor, dolor,

**Abreviaturas:** Btk: tirosina cinasa de Bruton, CpG: secuencias no metiladas en el DNA bacteriano, DAMPs: patrones moleculares asociados a daño, DD: dominio de muerte, DI: dominio intermedio, dsRNA: RNA de doble cadena, HMGB1: proteínas nucleares de alta movilidad electroforética, HSPs: proteínas de choque térmico, IFN: interferón, IκB: proteína inhibidora κB, IKKs: cinasas de IκB, IL: interleucina, IRAK: cinasa asociada al receptor de IL-1, IRF-3: factor regulador de IFN-3, LPS: lipopolisacárido, MAPK: proteína cinasa activada por mitógeno, MyD88: factor de diferenciación mieloide 88, NF-κB: factor nuclear κ B, PAMPs: patrones moleculares asociados a patógenos, RAGE: receptor para productos de glicosilación avanzada, SIGIRR: molécula relacionada al receptor de inmunoglobulina interleucina1, SOCS1: supresor de la señalización de citocinas 1, ssRNA: RNA de cadena sencilla, TAB: proteínas de unión a TAK, TAK1: cinasa activada de TGF-β TIR: receptor Toll/IL-1, TIRAP: proteína adaptadora que contiene el dominio TIR, TLRs: receptores tipo Toll, TRAF-6: Factor asociado al receptor de TNF, TRAM: molécula adaptadora relacionada a TRIF, TRIF: adaptador que contiene el dominio TIR e induce IFN-β.

*Recibido: 27 de marzo de 2009 Aceptado: 13 octubre de 2009

[1]Unidad de Investigación Médica de Zacatecas, Instituto Mexicano del Seguro Social, Zacatecas, Zac., México. [2]Departamento de Bioquímica, Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán & Instituto de Investigaciones Biomédicas UNAM, México D.F., México. Correo E: aimee_120579@hotmail.com

rubor y tumor, aunque el fenómeno ya era conocido desde la época de los griegos. Actualmente sabemos que estos signos son inducidos por la acción de factores solubles, entre los que destacan las citocinas y las quimiocinas.

Las citocinas son proteínas que funcionan como señales que regulan tanto el crecimiento como la maduración de los diferentes tipos celulares que participan en el proceso inflamatorio; por su parte las quimiocinas también son proteínas cuya acción es atraer a las células del sistema inmune al sitio dañado, tanto las citocinas como las quimiocinas son reconocidas por receptores específicos que se encuentran en la membrana de los elementos celulares reclutados.

Las citocinas y las quimiocinas dan inicio al proceso inflamatorio al promover la dilatación y el incremento de la permeabilidad en los vasos sanguíneos, el aumento de la expresión de moléculas de adhesión en las paredes de estos vasos provocan que neutrófilos y monocitos se adhieran, atraviesen activamente las paredes vasculares y migren al lugar de la agresión.

Al arribar al sitio lesionado, los monocitos se diferencian a macrófagos que junto con los neutrófilos inician el proceso fagocítico, paralelamente, los eosinófilos y basófilos liberan gránulos especializados que contienen productos citotóxicos. Esta combinación de mecanismos logra eliminar tanto a los microorganismos patógenos como al tejido agredido.

Esta respuesta denominada "celular o innata" se caracteriza por ser inmediata, ya que se desarrolla dentro de las primeras cuatro horas de detección de la presencia del agente patógeno o del daño tisular en el hospedero.

A diferencia de los linfocitos, principales miembros de la inmunidad adaptativa, las células de la inmunidad innata no son capaces de producir anticuerpos ni presentan receptores específicos de antígenos; esta notable diferencia entre los representantes celulares característicos del sistema inmune innato y adaptativo fue motivo de una inquietante especulación alrededor del cómo se identifican los antígenos agresores durante la respuesta inmune innata.

Ahora sabemos que una estrategia de reconocimiento que utiliza el sistema inmune innato involucra receptores membranales evolutivamente conservados denominados receptores tipo Toll (TLRs), estos receptores identifican moléculas que se encuentran en la superficie de patógenos o que son liberadas por tejido necrótico (1).

Estas moléculas que se interpretan como "señales de peligro" forman parte de un grupo denominado patrones moleculares asociados a daño (DAMPs por sus siglas en inglés) integrado por: los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs por sus siglas en inglés) y las alarminas que son proteínas intracelulares liberadas por células necróticas (2). Así, la estimulación de los TLRs por moléculas DAMPs inducen la expresión de la gran mayoría de los genes involucrados en procesos inmunológicos de inmunidad innata entre los que destacan IL-1β e IL-6.

Enfermedades como el choque séptico, la autoinmunidad y la ateroesclerosis tienen una estrecha relación con el desequilibrio en la respuesta inflamatoria, entender la modulación de la inflamación es esencial para el diseño de nuevos tratamientos que mitiguen este tipo de patologías.

Nuestra intención es describir qué regula la respuesta mediada por los TLRs.

## RECEPTORES TIPO TOLL

En 1988 Nusslein-Volhard acuñó el término Toll que en alemán significa extraordinario para referirse a un gen que codifica para un receptor de membrana involucrado en el desarrollo dorso-ventral de la mosca de la fruta, ya que cuando estos insectos carecían de esta proteína se desarrollaban de manera fuera de lo común (3), de ahí que en un principio los TLRs se relacionaran con la diferenciación morfológica de este insecto.

A mediados de los años noventas del siglo pasado, se descubrió que la defensa fisiológica generada por la mosca de la fruta consistía en la producción de diferentes péptidos antimicrobianos (3). Los promotores de los genes que codifican estos péptidos contienen secuencias de reconocimiento para el factor nuclear κ B (NF-κB), este factor de transcripción es central para la expresión de genes relacionados con la reacción inflamatoria, el control de la proliferación celular y la resistencia a la apoptosis (4).

Fue el grupo de Hoffmann el cual encontró que las moscas adultas que no expresaban el factor de transcripción denominado "dorsal", proteína de la familia NF-κB y regulada por Toll, morían de infecciones causadas por hongos (3); de esta manera se estableció la relación entre los genes involucrados con la defensa del hospedero y dicho receptor.

El primer TLR humano fue descrito en 1997, actualmente sabemos que la familia TLR cuenta con 13 miembros; estos receptores presentan tres regiones estructurales: el extremo amino que contiene la región extracelular y el dominio de unión al ligando que se caracteriza por presentar secuencias repetidas ricas en leucina, una región transmembranal, y el extremo carboxilo contiene la región intracelular que contiene un dominio TIR (receptor Toll/IL-1) que originalmente se identificó en el receptor de IL-1.

Los receptores Toll reconocen a sus ligandos en forma de homo - o heterodímeros (5) y han sido clasificados dependiendo del tipo de

DAMP´s que identifican: PAMP´s o alarminas (Tabla 1), la exquisita especificidad de esta familia de receptores ha detonado un amplio interés en el campo de la inmunidad innata.

El primer TLR descrito y mejor caracterizado debido a su relación con el choque séptico fue TLR4, éste identifica al lipopolisacárido (LPS) de bacterias Gram negativas.

El RNA de doble cadena (dsRNA) es reconocido por TLR3, en tanto el RNA de cadena sencilla (ssRNA) por TLR7 y 8, y las secuencias CpG no metiladas en el DNA bacteriano por TLR9. La flagelina se describió como ligando de TLR5 y la profilina de TLR11 (sólo en ratón). El TLR2 es el único capaz de formar heterodímeros, uniéndose a TLR1 o TLR6 y responde tanto a lipopéptidos de bacterias Gram positivas y hongos, así como a glicerofosfatidil inositol de parásitos (6). A la fecha, se desconocen los PAMPs reconocidos por TLR10, 12 y 13.

Las alarminas integran un conjunto de patrones moleculares de reciente descubrimiento y como habíamos mencionado son proteínas intracelulares liberadas cuando existe daño tisular o celular (2); entre ellas se ha identificado la molécula HMGB1 (high mobility group box 1) que es una proteína nuclear liberada por células necróticas que forma un complejo con RAGE (receptor for advanced glycation end products) y con secuencias CpG no metiladas de DNA bacteriano (7), la formación de éste complejo DNA-proteico estimula la activación de TLR9.

Otro miembro de las alarminas son las proteínas de choque térmico (HSPs), moléculas chaperonas que corrigen el plegamiento de nuevas proteínas y también son secretadas por células necróticas, entre ellas se encuentran HSP60, PRAT4A y gp96 que interactúan con TLR4 (8).

Cada tipo celular presenta diferente expresión y distribución de los TLRs mencionados, diferentes reportes señalan que en las superficies celulares se expresan TLR1, 2 y 4 mientras que en compartimentos intracelulares de tipo endosomal se ubica a TLR3, 7, 8 y 9. Sólo en la cara basolateral de células de epitelio intestinal, se ha localizado la presencia de TLR5 y en células epiteliales de vejiga la de TLR11 (sólo en ratón) (6).

TABLA 1

| | |
|---|---|
| **PAMP´s** | |
| **TLR´s homodiméricos** | |
| TLR4 | Lipopolisacáridos de bacterias gram- |
| TLR3 | ARN de cadena doble |
| TLR7,TLR8 | ARN de cadena sencilla |
| TLR9 | CpG DNA: Secuencias de ADN no metilado |
| TLR5 | Flagelina |
| TLR11 | Profilina |
| TLR10,TLR12,TLR13 | Desconocido |
| **TLR´s heterodiméricos** | |
| TLR2/TLR1 | Lipopéptidos de bacterias gram+ |
| TLR2/TLR6 | Lipopéptidos de micobacterias |
| **ALARMINAS** | |
| **TLR´s homodiméricos** | |
| TLR9 | RAGE:receptor para productos de glicosilación avanzada/HMGB: proteínas nucleares de alta movilidad electroforética/ CpG DNA: Secuencias de ADN no metilado |
| TLR4 | HSPs: Proteínas de choque térmico |

Clasificación de los receptores tipo Toll y del tipo de patrones moleculares asociados a daño (DAMP´s por sus siglas en inglés) que identifican: patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP's por sus siglas en inglés) o alarminas. Modificada de Ref.13.

## SEÑALIZACION DE VIAS ACTIVADAS POR TLRs

La interacción entre los TLRs y los DAMPs da origen a una secuencia de eventos intracelulares que culminan con la expresión de genes relacionados a la inflamación, dependiendo de la naturaleza de la señal de peligro y de los TLRs implicados son activadas diferentes vías de señalización.

El funcionamiento de estas rutas puede ser dependiente o independiente de la proteína acopladora MyD88 (factor de diferenciación mieloide 88) (9) (Fig. 1).

Cuando la activación de la vía es dependiente de MyD88:

1) Esta proteína acopladora se recluta y asocia con los TLRs a través de los dominios TIR de ambas moléculas, este evento permite que MyD88 se una a IRAK-4 (cinasa 4 asociada al receptor de IL-1) a través de su dominio intermedio (DI) y a IRAK-1 mediante su dominio de muerte (DD); la proximidad entre ambas cinasas provoca que IRAK-4 fosforile a IRAK-1.

2) IRAK-1 fosforilado se une a la proteína TRAF-6 (Factor asociado al receptor de TNF), ambos se disocian

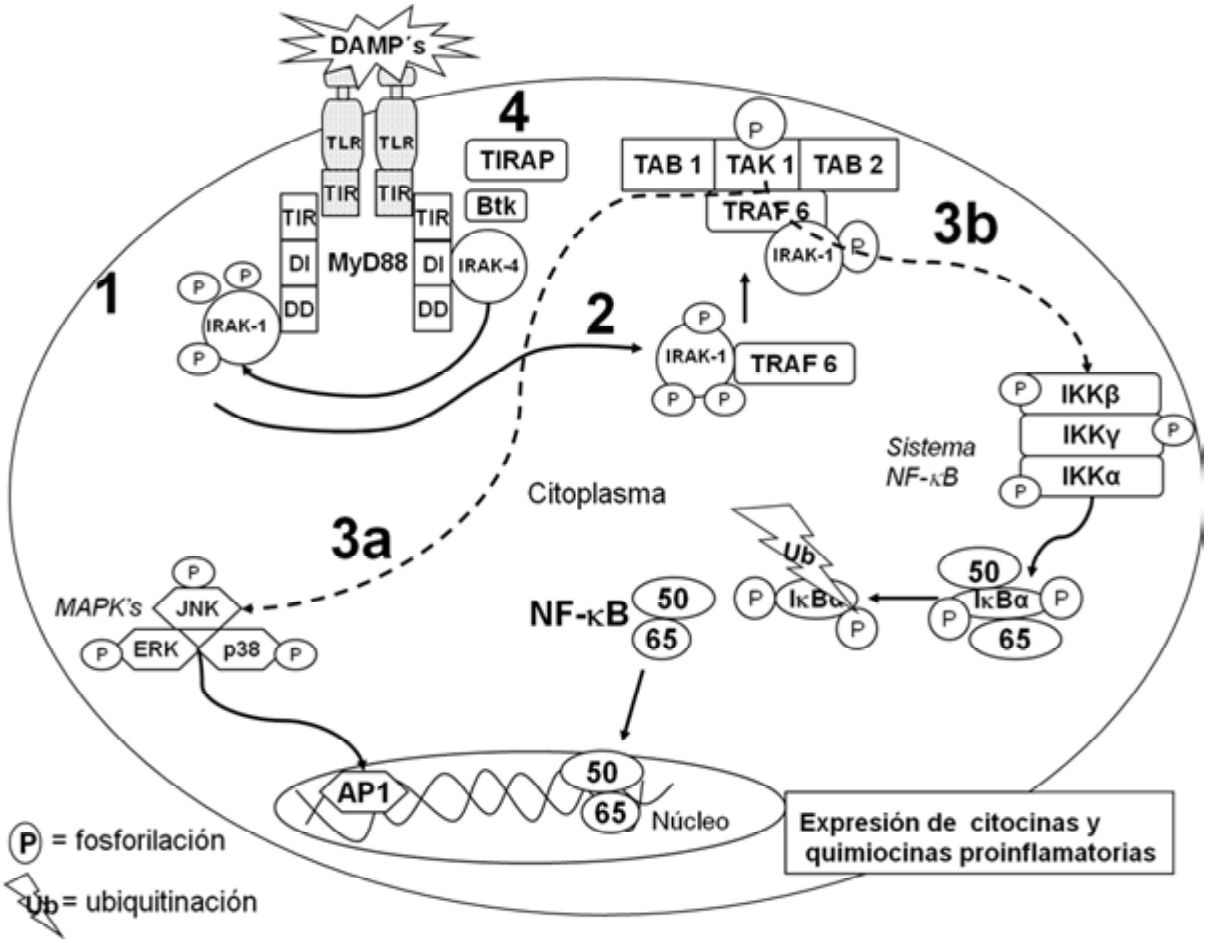



**Figura 1.** *Activación de la vía de receptores tipo Toll a través de la proteína acopladora MyD88 que activa a la vía de las MAP-cinasas y del sistema NF-κB. Los números indican la secuencia en que se dan las cuatro etapas descritas en el texto. Figura modificada de Ref. 9.*

del complejo del receptor e interactúan con otro grupo proteico formado por TAK1 (cinasa activada de TGF-β) y TAB1 y 2 (proteínas de unión a TAK1).

3) Una vez formado este complejo proteico surgen dos vías independientes de señalización: una que lleva a la activación de las MAP cinasas (3a) y otra que conduce a la activación del sistema NF-κB (3b). En la primera ruta (3a), la activación de TAK1 induce la fosforilación de las MAPK´s cinasas (ERK, JNK y p38) promoviendo la translocación nuclear del factor AP1; en la segunda ruta (3b), TAK 1 fosforila el complejo de cinasas de IκB (IKKs) que a su vez fosforilan a IκB marcándolo para su ubiquitinación y subsecuente destrucción por el proteasoma. El dímero NF-κB (p50,p65) se transloca al núcleo cuando la secuencia de localización nuclear queda expuesta, ya en el núcleo, el factor transcripcional se une a sus elementos de respuesta en los promotores de sus genes blanco (10).

4) En la búsqueda de moléculas estructuralmente similares a MyD88 se identificó a TIRAP, otra proteína adaptadora que también contiene el dominio TIR (11), esta proteína ayuda a MyD88 en la señalización cuando sólo son activados TLR2 o TLR4. También fue caracterizada la tirosina cinasa de Bruton (Btk) que interactúa con el dominio TIR de la mayoría de los TLRs (12).

La vía independiente a la proteína acopladora MyD88 sólo es empleada por TLR3 y TLR4; ambos receptores señalizan a través de la proteína TRIF (adaptador que contiene el dominio TIR e induce IFN-β) y sólo TLR4 ocupa a la proteína TRAM (molécula adaptadora relacionada a TRIF) (9) (Fig. 2).

La señalización de la vía independiente a MyD88 abarca la siguiente secuencia:

1) La proteína acopladora TRIF recluta al complejo proteico TRAF6-TAK1- TAB2 que activa a las IKKs permitiendo la liberación de NF-κB.

2) A través de otra ruta, la molécula TRIF interactúa con el dímero TBK1/IKKε ocasionando la

translocación del factor nuclear IRF-3 (Factor regulador de IFN-3), provocando la síntesis de interferón tipo I (IFNα/β).

## MODULADORES DE LAS VIAS ACTIVADAS POR LOS TLRs

La producción de citocinas proinflamatorias como TNF-α IL-6 o IL-1β se considera como un marcador de la activación de los TLRs; la producción exacerbada de estos mediadores inflamatorios origina serios desórdenes sistémicos en el hospedero que lo pueden llevar a presentar el síndrome de falla orgánica múltiple e incluso la muerte, cabe mencionar que esta es la condición más común en pacientes críticos en las unidades de terapia intensiva a nivel mundial.

A pesar del conocimiento en la diversidad de ligandos que activan los TLR´s, la señalización inducida por LPS es el modelo que explica a esta familia de receptores.

El LPS induce la expresión de diversos moduladores, entre los más conocidos se encuentran: MyD88s, IRAK-M, ST2, SIGIRR y SOCS1 (13) (Fig. 3).

La molécula MyD88s es el producto de un empalme alternativo que elimina al exón 2 que corresponde al dominio intermedio de MyD88, la ausencia de éste dominio en MyD88s impide que IRAK-4 sea reclutado, bloqueando la activación de NF-κB (14).

La familia de cinasas IRAK cumplen una importante actividad en la transducción de la señal de los TLRs, sin embargo, uno de sus integrantes conocido como IRAK-M, no posee actividad enzimática (15). Esta molécula interfiere con la disociación entre IRAK4/IRAK-1 con MyD88, impidiendo la posterior interacción de IRAK-1 con TRAF6.

Las proteínas transmembranales ST2 y SIGIRR pertenecen a las superfamilia de proteínas que presentan un dominio tipo TIR; ambas estructuras se consideran receptores huérfanos que interfieren en la señalización que activa a NF-κB (13). El mecanismo por el cual ST2 bloquea la activación de los TLRs es secuestrando a los adaptadores MyD88 y TIRAP a través de su dominio TIR y la estrategia utilizada por SIGIRR es desconocida, sólo se

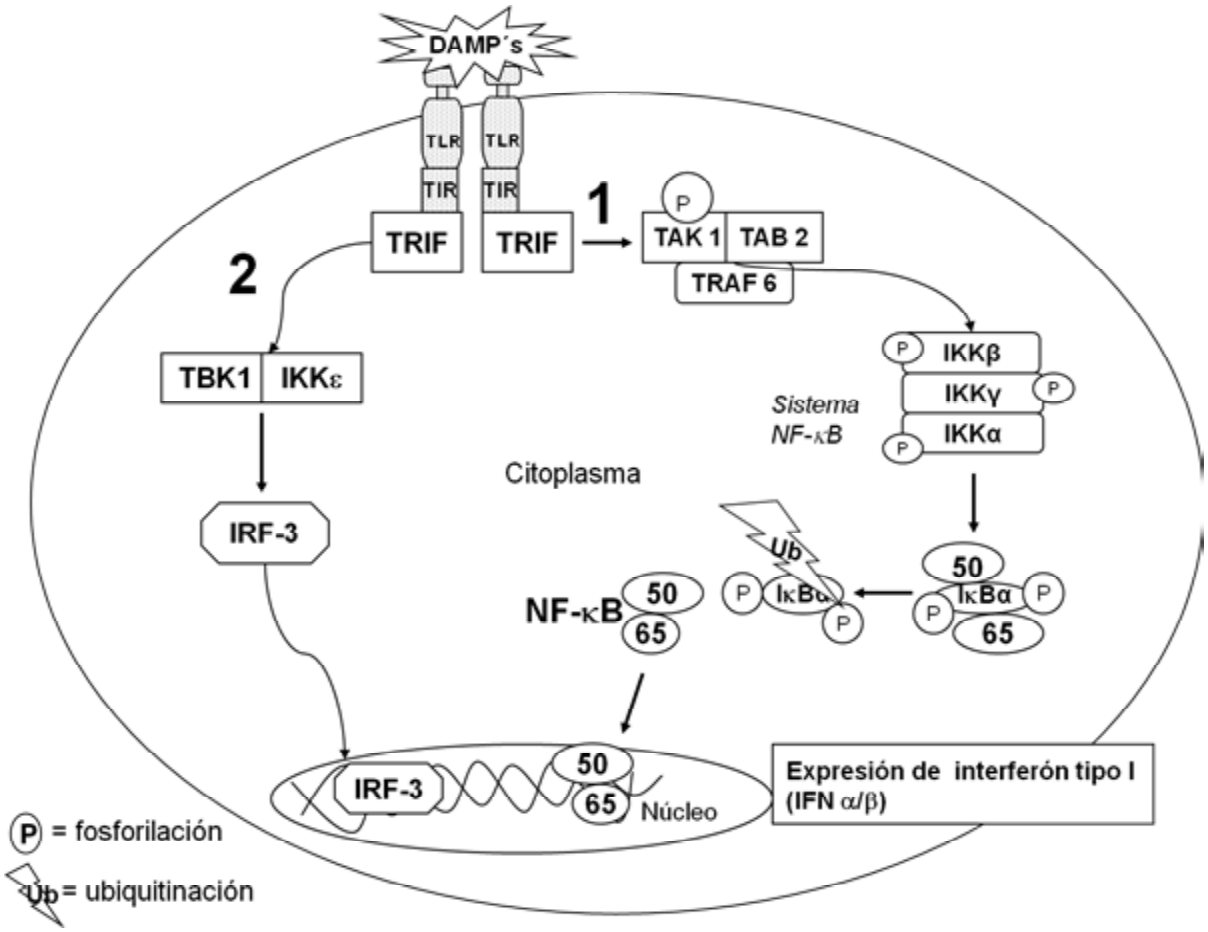



**Figura 2.** *Activación de la vía de receptores tipo Toll independiente de la proteína acopladora MyD88 y dependiente de la proteína adaptadora TRIF que conduce a la expresión de la familia de interferón tipo 1. Figura modificada de Ref. 9.*

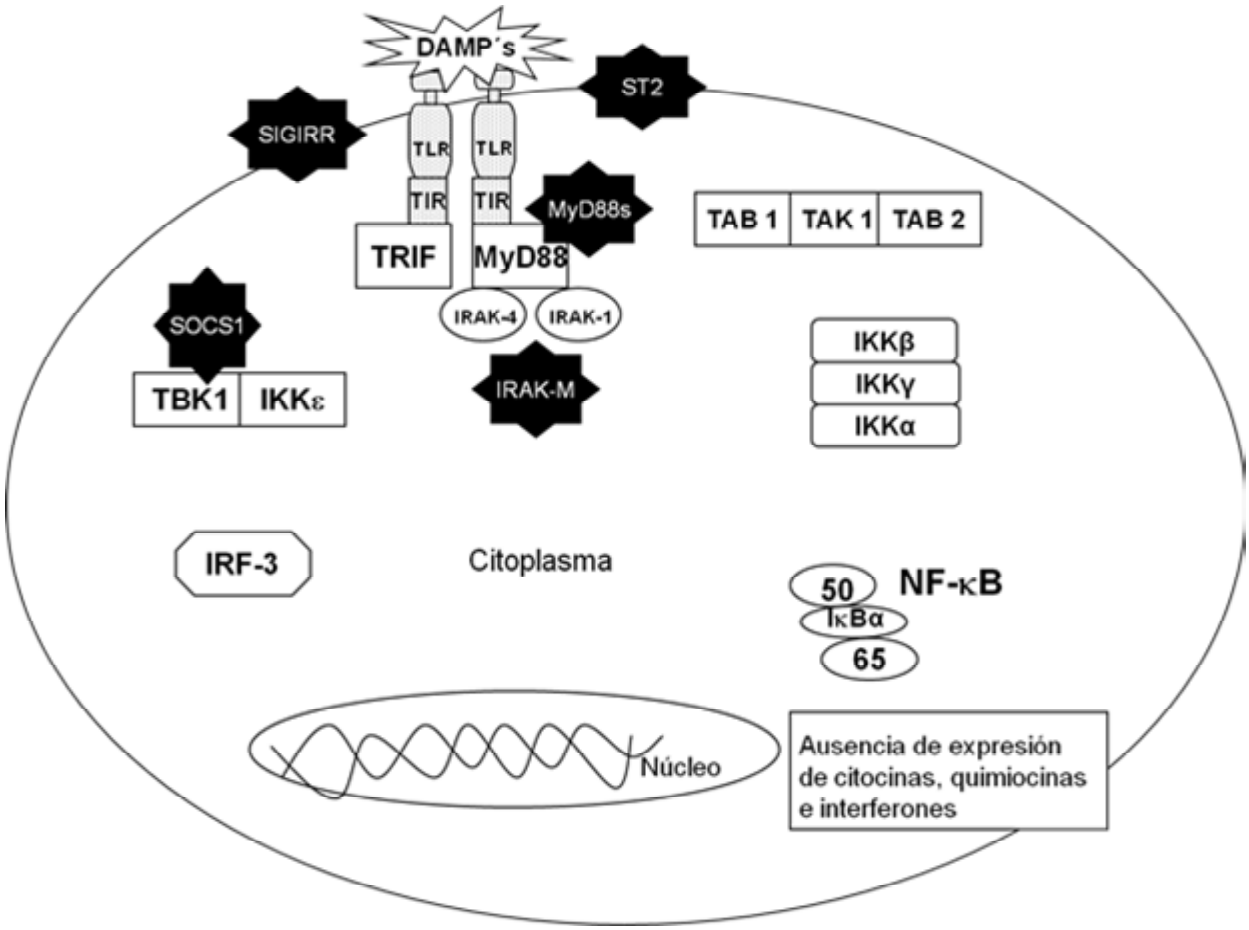



**Figura 3.** *Moduladores negativos de las vías activadas por los TLRs, las estrellas negras representan diferentes tipos de moduladores de la vía. MyD88s: forma truncada de MyD88; IRAK-M: miembro de familia IRAK que carece de actividad enzimática; ST2 y SIGIRR: receptores transmembranales huérfanos; SOCS1: supresor tipo 1 de la señalización de citocinas.*

sabe que interactúa con TLR4, IRAK y TRAF6.

La molécula SOCS-1 (supresor de la señalización de citocinas 1) pertenece a un grupo de proteínas involucrado en la regulación negativa de las vías de transducción de citocinas, en particular la activación de la vía de interferón tipo I (15).

## PERSPECTIVAS

La inflamación, proceso generado por la inmunidad innata, representa en mamíferos la primera línea de defensa en respuesta a diversos tipos de agresión. A través de los TLR's, este sistema protector detecta rápidamente DAMPs que reflejan la existencia de algún tipo de daño o la presencia de microorganismos patógenos en el hospedero; la activación de esta familia de receptores conduce a la expresión de los mediadores pro- y antiinflamatorios que ayuden a combatir la lesión o la infección enfrentada por el individuo.

La inflamación es una respuesta benéfica, sin embargo, cuando se alteran sus mecanismos de control, se puede convertir en una patología en forma de una inflamación aguda exacerbada como el choque séptico o una inflamación crónica como la artritis reumatoide. Aún es desconocido si la inflamación aguda está relacionada a una ausencia de reguladores de las vías activadas por los TLRs o si su producción prolongada provoque una inflamación crónica.

Estudios enfocados a resolver estas preguntas, brindarán información relevante que servirá para generar nuevos fármacos específicos que puedan bloquear las vías que mantienen estas respuestas inflamatorias anormales sin generar graves efectos secundarios en el individuo.

## REFERENCIAS


1. Kawai T, Akira S (2007) TLR signaling. Semin Immunol 19(1):24-32.

2. Bianchi M E (2007) DAMPs, PAMPs and alarmins: All we need to know about danger. J Leukoc Biol 81(1): 1-5.

3. O'Neill L A J (2004) TLRs: Professor Mechnikov, sit on your hat. Trends Immunol 25(12): 687-693.

4. Karin M (1998) The NF- B activation pathway: Its regulation and role in inflammation and cell survival. Cancer J Sci Am 4(SUPPL. 1).

5. O'Neill L A J (2008) The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: 10 years of progress. Immunol Rev 226:10-18.

6. Takeda K, Akira S (2005) Toll-like receptors in innate immunity. Int Immunol 17(1):1-14.

7. Krieg A M (2007) TLR9 and DNA 'feel' RAGE. Nat Immunol 8(5):475-477.

8. Akashi-Takamura S, Miyake K (2008) TLR accessory molecules. Curr Opin Immunol 20(4):420-425.

9. Li X X, Qin J Z (2005) Modulation of Toll-interleukin 1 receptor mediated signaling. J Mol Med 83(4):258-266.

10. Foster S L, Medzhitov R (2009) Gene-specific control of the TLR-induced inflammatory response. Clin Immunol 130(1):7-15.

11. Horng T, Barton G M, Flavell R A, Medzhitov R. (2002) The adaptor molecule TIRAP provides signalling specificity for Toll-like receptors. Nature 420 (6913): 329-333.

12. Jefferies C A, Doyle S, Brunner C, Dunne A, Brint E, Wietek C,Walch E, Wirth T, O'Neill L A J (2003) Bruton's tyrosine kinase is a toll/interleukin- 1 receptor domain-binding protein that participates in nuclear factor kappa B activation by toll-like receptor 4. J Biol Chem 278(28): 26258-26264.

13. Liew F Y, Xu D M, Brint E K and O'Neill L A J (2005) Negative regulation of Toll-like receptor-mediated immune responses. Nat Rev Immunol 5(6):446-458.

14. Janssens S, Burns K, Vercammen E, Tschopp J, Beyaert R (2003) MyD88(S), a splice variant of MyD88, differentially modulates NF-kappa B- and AP-1-dependent gene expression. FEBS Lett 548(1-3):103-107.

15. Kobayashi K S, Flavell R A (2004) Shielding the double-edged sword Negative regulation of the innate immune system. J Leukoc Biol 75(3):428-433.

# ACUAPORINAS Y EDEMA CEREBRAL*

**Alejandra López-Domínguez y Herminia Pasantes**


## RESUMEN

El edema cerebral es una condición asociada a numerosas patologías, con consecuencias clínicas frecuentemente más graves que la propia patología de origen. El edema ocurre como consecuencia de una alteración en la distribución del agua entre el líquido cefalorraquídeo y el plasma, y los compartimientos intersticial e intracelular, en respuesta a cambios en la presión hidrostática y presión osmótica. El edema vasogénico ocurre cuando hay daño en la barrera hematoencefálica, entrada de agua y proteínas plasmáticas generando la expansión del espacio intersticial. El edema citotóxico ocurre cuando hay una acumulación de agua en el citosol, debida a perturbaciones en la distribución normal de osmolitos. La importancia de las acuaporinas en la generación y/o en la prevención del edema celular o vasogénico está siendo activamente investigada. En esta revisión se informa acerca de los resultados más recientes en este tema.


**PALABRAS CLAVE:** Acuaporina, transporte de agua, edema cerebral, edema vasogénico, edema citotóxico.


## ABSTRACT

Brain water is distributed between blood, cerebrospinal fluid, interstitial and intracellular compartments and moves across these compartments following differences in osmotic and hydrostatic pressures. Brain edema occurs by water accumulation resulting from blood brain barrier disruption (vasogenic edema) or by increase in cell water resulting either from a hyponatremic condition or by osmolyte redistribution between the extracellular and intracellular compartments (cytotoxic edema). In most pathologies, one type of edema gradually results in the development of the other type. The role of aquaporins in the generation or/and the control of brain edema is now extensively investigated. This review informs about recent result on this topic.


**KEY WORDS:** Aquaporin, water transport, brain edema, vasogenic edema, cytotoxic edema.

## INTRODUCCIÓN

Las células animales tienen una proporción muy alta de agua, por lo que su volumen está directamente relacionado con los movimientos de agua que ocurren a través de la membrana celular. Una proporción importante de los flujos transmembranales de agua ocurre por el mecanismo de difusión pasiva a través de la bicapa lipídica. El paso del agua a través de la sección hidrofóbica de la membrana, restringe en parte su difusión pero ésta se puede acelerar enormemente cuando intervienen proteínas membranales que forman canales específicos, a través de los cuales el agua pasa con muy pocas restricciones. Estas moléculas son las acuaporinas. Tanto el flujo a través de la bicapa lipídica como el movimiento a través de las acuaporinas ocurren siguiendo el gradiente del potencial químico del agua. Este potencial es inversamente proporcional a la concentración de solutos y está en función de la presión osmótica.

## TRANSPORTE DE AGUA A TRAVÉS DE LAS ACUAPORINAS

La permeabilidad al agua es una propiedad general de las membranas de las células animales, por lo que durante mucho tiempo se pensó que era transportada únicamente a través de la bicapa lipídica, que es común a todas las membranas. Sin embargo, desde hace varias décadas se habían reunido evidencias que apuntaban hacia un mecanismo adicional mucho más rápido para el transporte del agua a través de la membrana, mediado por moléculas proteicas. Fue hasta 1988 que se pudo aislar y caracterizar el primero de estos componentes moleculares, que resultaron ser poros o canales para el transporte específico del agua. Se les dio el nombre de acuaporinas (1). Su funcionamiento es extremadamente eficiente, llegando a transportar hasta tres mil mi-

*Recibido: 2 de julio de 2009 Aceptado: 13 de octubre de 2009
División de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F. 04510, México. Autor responsable: Dra. Herminia Pasantes Tel: 5622-5608; Fax: 5622-5607. Correo E: hpasante@ifc.unam.mx

TABLA 1
Patrónde expresión, función y distribución de las acuaporinas en el humano

| AQP | Locus genético | No. aminoácidos | Transporte | Permeabilidad al agua | Localización |
|---|---|---|---|---|---|
| AQP0 | 12q13 | 263 | Agua, iones | Baja | Cristalino (ojo) |
| AQP1 | 7p14 | 269 | Agua, $CO_2$, NO, iones | Alta | Eritrocitos, pulmón, riñón, cerebro, ojo y endotelio vascular |
| AQP2 | 12q13 | 271 | Agua | Alta | Riñón |
| AQP3 | 9p13 | 292 | Agua, glicerol | Alta | Piel, riñón, pulmón, ojo y tracto gastrointestinal |
| AQP4 | 18q22 | 323 | Agua | Alta | Riñón, cerebro, pulmón, tracto gastrointestinal y músculo |
| AQP5 | 12q13 | 265 | Agua | Alta | Glándula salival, lagrimal y sudorípara, pulmón y ojo |
| AQP6 | 12q13 | 282 | Aniones $NO_3^->I^->>Br^->Cl^->>F^-$ | Baja | Riñón |
| AQP7 | 9p13 | 170 | Agua, urea, glicerol, arsenito | Alta | Tejido adiposo, riñón y testículos |
| AQP8 | 16p12 | 255 | Agua, urea, amoniaco | Alta | Riñón, hígado, páncreas, tracto gastrointestinal y testículos |
| AQP9 | 15q22 | 295 | Agua, urea, polioles (glicerol y manitol), purinas, pirimidinas, arsenito | Baja | Hígado, leucocitos, cerebro y testículos |
| AQP10 | 1q21 | 264 | Agua, glicerol, urea | Baja | Tracto gastrointestinal |
| AQP11 | 11q13 | 271 | - | - | Cerebro, hígado y riñón |
| AQP12 | 2q37 | 265 | - | - | - |

llones de moléculas de agua por segundo. Las acuaporinas forman canales que son notablemente selectivos, excluyendo el paso de iones de todo tipo y sólo algunos subtipos de acuaporinas permiten el paso de moléculas pequeñas como la urea y el glicerol. El desplazamiento del agua a través de estos canales es bidireccional, determinado por el gradiente electroquímico del agua. La familia de las acuaporinas en las células de mamíferos consta hasta la fecha de trece subtipos, designados en una serie secuencial de AQP0 a AQP12. Las AQP3, AQP7 y AQP9 son también permeables al glicerol (Tabla 1).

El subtipo mejor caracterizado es la AQP1, que fue la primera en ser aislada de la membrana de eritrocitos humanos (Fig. 1). El estudio cristalográfico de la AQP1 muestra que se trata de una proteína monomérica, que para formar el canal de paso del agua se organiza en forma de tetrámeros, con cuatro monómeros idénticos. Esta organización permite la formación de un poro, cuyo diámetro es de 2 nanómetros de largo y 0.3 nanómetros de ancho (Fig. 1). Esta dimensión limita el paso de la mayoría de las moléculas presentes en los fluidos biológicos. Una de las propiedades más interesantes de las acuaporinas es su capacidad para impedir el paso de iones, que por su tamaño, podrían permear fácilmente a través del poro de las acuaporinas. Esto se consigue en parte mediante la presencia de una barrera formada por un aminoácido con carga positiva, la arginina, el cuál

está situado en una posición estratégica dentro del poro. Esta estructura está conservada en todos los subtipos de acuaporinas. Existen también fuerzas electrostáticas que dificultan el paso de los iones, y a la vez determinan la orientación de las moléculas de agua, las que de esta forma, ingresan al poro de manera ordenada, permitiendo una difusión muy rápida.

**Los distintos tipos de acuaporinas: características y localización en el sistema nervioso**

La importancia fisiológica de los distintos subtipos de acuaporinas se ha establecido en diversos tejidos y órganos. Entre los mejor conocidos se encuentra el sistema renal, en el que varios subtipos de acuaporinas tienen un papel determinante en la reabsorción del agua durante el proceso de concentración de la orina. Las acuaporinas tienen también una función crítica en el intercambio de fluido en los capilares, en el humor acuoso y en la producción del líquido cefalorraquídeo, lo que sugiere su participación en patologías como el edema pulmonar, el edema cerebral o el glaucoma. El cristalino, la córnea, el músculo esquelético, los epitelios glandulares e intestinales, son otros tantos tejidos en los que las acuaporinas desempeñan un papel muy importante en la regulación de los fluidos celulares (Tabla 1) (2). Asimismo, las acuaporinas parecen ser el medio a través del cual ocurre en buena parte el movimiento del agua osmótica durante los cambios en el volumen celular.

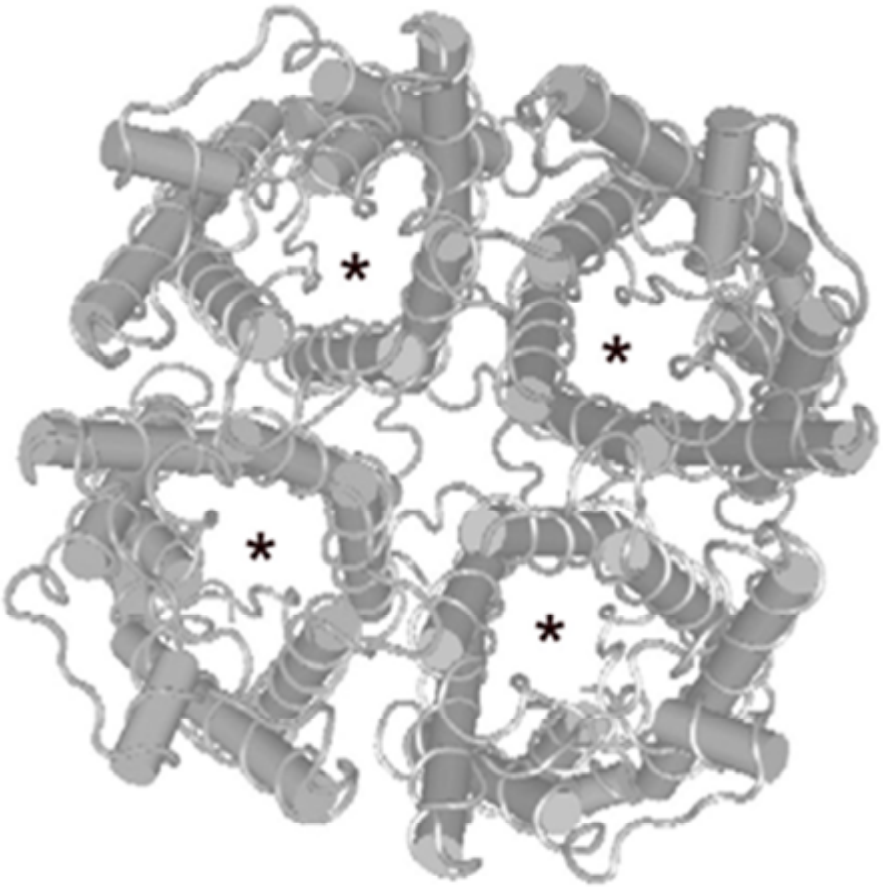


**Figura 1.** *Modelo estructural de la AQP-1 tetramérica vista desde la superficie extracelular. Cada monómero está representado con diferente color. Los asteriscos representan los poros de agua para cada subunidad.*

En el sistema nervioso se expresan principalmente las acuaporinas AQP1, 4 y 9. La AQP1 se localiza preferentemente en el epitelio del plexo coroideo, en la membrana apical de las células epiteliales. Participa en la formación del líquido cefalorraquídeo y su expresión se incrementa en tumores del plexo coroideo que se asocian con una formación excesiva del líquido cefalorraquídeo. La AQP1 se localiza en neuronas sensoriales de la raíz dorsal y se ha relacionado con la percepción del dolor. La AQP9 tiene la particularidad de que además de ser permeable al agua, permite el paso de pequeñas moléculas sin carga tales como glicerol, urea, lactato, purinas y pirimidinas. La AQP9 se expresa en los astrocitos en la región periventricular del parénquima y en la glía que bordea el espacio subaracnoideo, coincidiendo en algunas zonas con la AQP4. La AQP9 se localiza en los tanicitos, en los astrocitos que forman los principales tractos de sustancia blanca, en núcleos del septo y del hipotálamo y en la glía de Bergmann. Funcionalmente se ha involucrado a la AQP9 en el movimiento de osmolitos como el lactato y la urea, contribuyendo a la regulación osmótica. Recientemente se ha detectado la presencia en el cerebro de las acuaporinas AQP3, AQP5, AQP6, AQP7 y AQP8. Las acuaporinas AQP3, AQP5 y AQP8 se localizan en astrocitos y en la membrana basolateral de las células del epitelio ependimal. Las acuaporinas AQP5, AQP6 y AQP7 se han encontrado hasta ahora sólo en las neuronas. La AQP8 se encuentra en neuronas y oligodendrocitos. La AQP11 se ha localizado en las espinas dendríticas de las células de Purkinje, en las neuronas de las regiones CA1 y CA3 del hipocampo y en neuronas corticales (3).

La AQP4 se expresa abundantemente en el cerebro, encontrándose en concentraciones diez veces más ele-

vadas que en otros órganos. Es la acuaporina con mayor relevancia en la eliminación del edema vasogénico y participa también en el desplazamiento de agua en el edema citotóxico (Fig. 2). La AQP4 se clonó de células de pulmón de ratón (4, 5) y posteriormente se clonó una segunda isoforma en cerebro de ratón, que contiene un segmento amino terminal más largo (Tabla 1) (6). Ambas isoformas se encuentran en el cerebro, pero la más corta, con 301 residuos de aminoácidos, es la más abundante (Tabla 1). Una característica típica de la AQP4 es que, a diferencia de las otras acuaporinas no se inhibe por mercuriales, debido a la ausencia de algunos residuos de cisteína que son críticos para la unión de estos agentes. La AQP4 se localiza en los astrocitos, en las células ependimales y en las células de Müller de la retina. En los astrocitos se encuentra en forma predominante en las células que forman las interfases cerebroventricular y cerebrovascular, con una distribución polarizada, concentrándose en las zonas de los astrocitos que entran en contacto directo con los capilares y la piamadre. Se encuentra también en zonas de alta vascularización y en aquellas que están a cargo de la osmopercepción y la osmorregulación a nivel sistémico, como son el órgano subfórmico y el núcleo supraóptico. La AQP4 no se encuentra en neuronas.

La comprensión y la extensión del papel que juega la AQP4 en la fisiopatología del sistema nervioso se ha visto facilitada por la generación de un ratón transgénico AQP4-/- (5, 7). Otros ratones transgénicos con efecto sobre la funcionalidad de AQP4 son el modelo de ratón distrofina-/- y el α-sintrofina-/-. La presencia y funcionalidad adecuadas de estas proteínas son necesarias para la localización correcta de la AQP4 en la membrana.

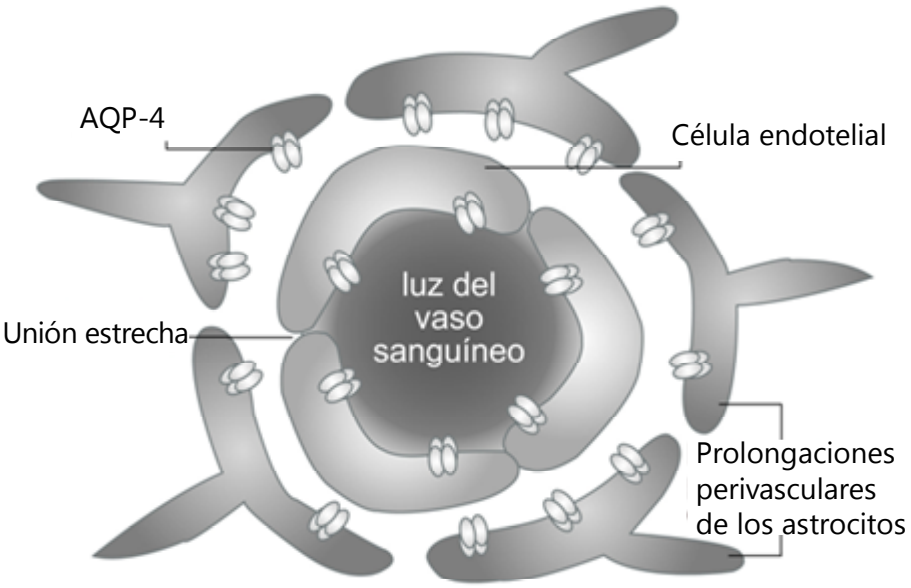



**Figura 2.** *Vía de salida del agua de la barrera hematoencefálica a la corriente sanguínea durante el edema cerebral.*

## ACUAPORINAS Y EDEMA CEREBRAL

En condiciones fisiológicas el agua en el cerebro adulto se distribuye entre varios compartimientos: el líquido cefalorraquídeo, el plasma, el intersticial y el intracelular, desplazándose entre estos distintos compartimientos en respuesta a las diferencias en presión homeostática y presión osmótica. El edema cerebral se origina cuando se presenta una distribución inadecuada de agua entre estos distintos compartimientos. El edema cerebral se presenta en un gran número de patologías, y es una complicación clínica grave, en ocasiones aún más seria que la propia patología que le dio origen. El edema cerebral puede ser vasogénico o citotóxico. El edema vasogénico es el que ocurre al haber daño de la barrera hematoencefálica y como consecuencia, el agua y algunas proteínas plasmáticas entran al parénquima cerebral siguiendo el desbalance en la presión hidrostática. El edema vasogénico es primordialmente una expansión del espacio intersticial. El fluido que se acumula durante el edema vasogénico se elimina a través de la glía limitante externa hacia el espacio subaracnoideo y luego a través de la glía limitante interna y el epéndimo hacia los ventrículos. El edema citotóxico ocurre cuando hay acumulación de agua en el citosol, a consecuencia de perturbaciones en la distribución normal de iones y osmolitos orgánicos a consecuencia de situaciones patológicas.

## AQP4 Y EDEMA VASOGÉNICO

Como se mencionó anteriormente, la distribución de la AQP4 en elementos celulares sugería su participación en los desplazamientos de agua ya sea para la generación del edema como para la eliminación de los fluidos que lo causan. Esta predicción derivada de los sitios de expresión de la AQP4 se ha confirmado experimentalmente. Hay evidencia de que la AQP4 juega un papel clave en la eliminación del líquido intracerebral durante el edema vasogénico, sustentada en las siguientes observaciones: 1. En un modelo experimental de edema vasogénico consistente en la infusión

de líquido cefalorraquídeo, se observa un incremento en la presión intracraneal en animales deficientes en AQP4, 2. El incremento en la presión intracraneal generado por inyección de fluido isotónico en el parénquima cerebral es mayor en los ratones AQP4-/-, 3. En condiciones de traumatismo cranoencefálico, los animales deficientes en AQP4 muestran mayor daño neurológico, un incremento en la presión intracraneal y mayor acumulación de agua que sus correspondientes controles con un daño semejante en la barrera hematoencefálica (8, 7), 4. En un modelo experimental de edema vasogénico generado por el implante de células que generan un melanoma, los animales deficientes en AQP4 mostraron un incremento en la presión intracraneal y un pronóstico neurológico adverso en comparación con los controles (5). Estas evidencias, en conjunto, sustentan la participación de la AQP4 en el mecanismo de eliminación de fluido desde el parénquima cerebral hacia el plasma en el curso del edema vasogénico. Estos resultados confirman la participación de la AQP4 en el edema vasogénico, afectando al proceso de eliminación de los fluidos acumulados más que al de desplazamiento dentro del parénquima cerebral.

## AQP4 Y EDEMA CITOTÓXICO

El edema citotóxico se define como la acumulación de agua en las células nerviosas a consecuencia de una condición patológica. Aunque en términos de definición hay una clara diferencia entre el edema vasogénico y el citotóxico, en el curso de muchas de las patologías que los originan es frecuente que coincidan los dos tipos de edema, a veces con diferente patrón temporal, generándose uno a consecuencia del otro. El edema citotóxico a su vez, puede originarse a consecuencia de un decremento en la osmolaridad del plasma, en todas aquellas patologías que conllevan un cuadro de hiponatremia o bien en condiciones isosmóticas en situaciones patológicas como la epilepsia, la isquemia, el traumatismo cefálico o de médula espinal y la encefalopatía hepática.

### Hiponatremia

La hiponatremia es una condición que se presenta en numerosas patologías. La hiponatremia puede ser consecuencia de un incremento en los niveles de agua o de un decremento en el contenido plasmático de electrolitos, en particular el sodio que es el que se encuentra en mayor concentración.

Un exceso en el contenido en agua plasmática ocurre en la polidipsia psicótica. En esta condición, el enfermo muestra una necesidad continua de ingerir agua, lo que termina diluyendo el plasma y generando un cuadro de edema cerebral. Otra situación en la que se incrementa el contenido de agua plasmática es durante el consumo de la droga llamada éxtasis. Este compuesto es un bloqueador del transportador de la serotonina y a través de este efecto desregula los centros de control de la temperatura localizados en el hipotálamo, haciendo que el individuo tenga una sensación de calor insoportable que lo induce a ingerir líquido en grandes cantidades durante un tiempo corto. Se presenta entonces, un cuadro de hiponatremia y el edema cerebral que genera es la causa de los pocos casos de muerte asociados a esta droga. Una condición de hiponatremia se presenta también en los corredores de maratón. Algunos casos de edema cerebral fatal, por desgracia demasiado frecuentes, ocurren a consecuencia de la administración de fluidos durante la terapia postoperatoria, que no están cuidadosamente ajustados a los niveles de sodio/agua y otros osmolitos en el momento de la infusión.

El edema en condiciones de hiponatremia se genera simplemente por el desbalance osmótico que tiene lugar entre los compartimientos extracelular e intracelular. La concentración de solutos en el interior de la célula es mayor y el agua se desplaza de acuerdo a su potencial, hasta igualar la osmolaridad. En estas condiciones, la gran mayoría de las células animales, incluyendo las células nerviosas, incrementan su volumen, pero en forma muy rápida se inicia un mecanismo regulador que ha persistido en las células animales a través de la evolución. Se trata de una respuesta activa, que se pone en movimiento a pesar de que persistan las condiciones hiposmóticas externas. Este mecanismo conocido como decremento regulador del volumen consiste en la expulsión de solutos osmóticamente activos presentes en concentraciones altas en la célula, hacia el espacio extracelular, con la finalidad de restablecer el equilibrio osmótico. Las moléculas que tienen a su cargo este proceso, son llamadas osmolitos. En términos moleculares los osmolitos caen en dos grandes categorías: 1. Los iones $K^+$ y $Cl^-$ y 2. Un grupo de moléculas pequeñas de naturaleza diversa, que son los osmolitos orgánicos. Los aminoácidos glutamato, aspartato, GABA, glicina y taurina, el mioinositol y las aminas fosfoetanol amina y creatina son los osmolitos orgánicos que participan mayoritariamente en la recuperación del volumen (9). El decremento regulador del volumen se observa tanto en el cerebro completo como en distintas preparaciones nerviosas como rebanadas de tejido o neuronas y astrocitos en cultivo (10). El papel de las acuaporinas en los desplazamientos de agua en hiponatremia no está bien establecido y los pocos estudios que se han dirigido a examinar este aspecto han sido en ocasiones, contradictorios. Un incremento en la expresión inmunológica de la AQP4 se reporta en el cerebro de ratas con hiponatremia, pero que no se acom-

paña de un incremento a nivel transcripcional ni de un cambio en distribución intracelular. En astrocitos obtenidos del cerebro del ratón AQP4-/- se observa una disminución muy marcada, de más de siete veces, en el desplazamiento del agua en condiciones de hiponatremia. Sin embargo, en astrocitos en los que se bloquea la expresión funcional de la AQP4 por RNA de interferencia, no se observó ningún cambio en la permeabilidad del agua en condiciones hiposmóticas (11). Resulta claramente necesario incrementar el número de investigaciones sobre este tópico antes de tener una conclusión acerca del papel de la AQP4 o de otras acuaporinas en el decremento regulador del volumen en células nerviosas.

Como se mencionó antes, una patología en la que se produce hiponatremia es la intoxicación por agua, una condición presente en padecimientos sicóticos. Un modelo experimental de esta condición es simplemente la infusión de agua. Para llegar a producirse edema citotóxico, el agua en el plasma debe desplazarse a través de los compartimientos representados por la barrera hematoencefálica, y el compartimiento intersticial, antes de llegar al citosol. En el ratón deficiente en AQP4, la infusión de agua en el plasma induce una significativamente menor mortalidad (8%) que en los controles nativos (76%). Esta diferencia parece deberse a una menor acumulación de agua en el cerebro del ratón AQP4-/, debida a un desplazamiento menor a través de la barrera hematoencefálica como sugieren los resultados que muestran un mayor hinchamiento en el pie de los astrocitos de los ratones nativos (5,12). Básicamente los mismos resultados se observan cuando la localización de la AQP4 está alterada en los ratones transgénicos sin distrofina o sin α-sintrofina (13).

**Epilepsia**

La relación entre una condición de hiponatremia y el incremento en la actividad convulsiva se conoce desde hace tiempo. Diversos estudios *in vitro* han confirmado el vínculo entre edema e hiperexcitabilidad y han tratado de establecer el mecanismo celular y molecular de esta asociación. El aumento en volumen de los astrocitos inducido por hiponatremia, que lleva a una reducción correspondiente del espacio extracelular, induce actividad epileptiforme en varias preparaciones nerviosas. Otra evidencia en este sentido es la reducción de la actividad epileptiforme por furosemida, un inhibidor del cotransportador NKCC, que participa en el aumento en volumen en los astrocitos asociado a hiperexcitabilidad neuronal y acumulación de $K^+$ (14). Con estos antecedentes, se plantea la posibilidad de que la AQP4 esté participando en el control de la excitabilidad. En un estudio reciente se comparó la susceptibilidad convulsiva al pentilentetrazol de los ratones AQP4-/- en comparación con los animales control. Los resultados mostraron una menor tasa de mortalidad, pero un menor umbral de aparición y una duración significativamente mayor de las convulsiones (14). Este efecto puede deberse a una capacidad reducida por parte de los astrocitos y al exceso de $K^+$ que se libera al espacio extracelular como consecuencia de la hiperexcitabilidad neuronal.

**Isquemia**

Durante un episodio isquémico, la reducción o el cese en el aporte de oxígeno y de glucosa lleva a una insuficiencia energética que disipa los gradientes transmembranales de $Na^+$ y $K^+$. Esto trae como consecuencia un incremento en las concentraciones intracelulares de Na y un aumento en los niveles de K extracelular debido a la interrupción de la actividad de la ATPasa $Na^+/K^+$ al interrumpirse la cadena respiratoria mitocondrial por ausencia de oxígeno. El nivel extracelular de $K^+$ en isquemia severa puede llegar hasta 80 mM, lo que lleva a la activación del sistema de amortiguamiento espacial a cargo de los astrocitos. Los niveles extracelulares de $K^+$ en el cerebro deben mantenerse dentro de márgenes muy controlados, debido a su papel fundamental en la excitabilidad neuronal. Los astrocitos tienen un papel clave en esta regulación a través del mecanismo conocido como amortiguamiento espacial del $K^+$. Durante este proceso, el $K^+$ se acumula en los astrocitos que se encuentran en el área de los focos epiléptico o isquémico y es transferido a otros astrocitos a través de las uniones comunicantes, para ser liberado en regiones alejadas del sitio de máxima concentración extracelular. En condiciones de isquemia severa y prolongada, el proceso de transferencia se ve sobrepasado y el $K^+$ se acumula en los astrocitos. Esto es seguido por la entrada de $Cl^-$ para mantener la electroneutralidad y de agua que sigue su potencial químico, llevando a un incremento en el volumen del astrocito. A diferencia de lo que ocurre en el edema en condiciones de hiponatremia, en este caso los astrocitos no son capaces de regular su volumen, por lo que permanecen hinchados (Fig. 3). Un elemento adicional que lleva a un incremento en el volumen en los astrocitos, es la lactacidosis. En condiciones de isquemia incompleta, cuando las células no reciben oxígeno pero hay todavía un aporte remanente de glucosa, los astrocitos tienen la capacidad de generar energía mediante la vía de glucólisis anaeróbica. Como resultado de la operación acelerada de esta cadena de reacciones, junto con la imposibilidad de que el piruvato se metabolice en la mitocondria, se genera lactato que incrementa sus niveles intracelulares, movilizando el agua

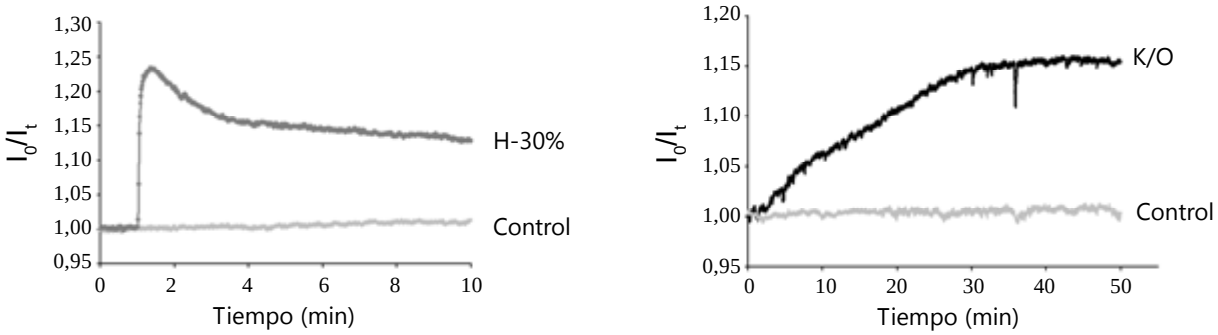



**Figura 3.** *Incremento en el volumen de astrocitos corticales en cultivo expuestos a medio hiposmolar al 30% (H-30%) o a una condición experimental que simula la isquemia consistente en un medio con KCl (100 mM), que reemplaza equiosmolarmente NaCl, y ouabaína (1mM) K/O. Los cambios en el volumen celular fueron estimados empleando un sistema de dispersión de luz. Los datos están expresados como el inverso de la magnitud de la emisión de señal y fueron calculados de acuerdo con la ecuación* $I_0/I_t$ *(donde:* $I_0$ *= el promedio de la señal de emisión antes del estímulo;* $I_t$ *= la señal de emisión a tiempo t) (Vázquez-Juárez et al., no publicado).*

para restablecer el equilibrio osmótico. Junto con el lactato se generan también protones ($H^+$), que activan al intercambiador $Na^+/H^+$ que se acopla al intercambiador aniónico $Cl^-/HCO_3^-$, incrementando aún más el desplazamiento de agua al interior de la célula. Un estudio reciente en astrocitos en cultivo muestra que la lactacidosis incrementa la expresión de la AQP4 (15).

El incremento en el volumen de los astrocitos por todos estos mecanismos conlleva a un daño adicional, pues esta condición induce la movilización del glutamato al espacio extracelular. En condiciones fisiológicas, el glutamato que se libera por la actividad de las neuronas es inmediatamente removido del extracelular y re-introducido a las células, particularmente a los astrocitos, mediante transportadores dependientes de la energía derivada de los gradientes de $Na^+$ y de $K^+$. En condiciones de isquemia, estos gradientes se disipan ya que a su vez dependen de la actividad de la ATPasa $Na^+/K^+$, que se encuentra colapsada por la condición de anoxia inherente a la isquemia. Ante esta situación, los transportadores no sólo son incapaces de eliminar al glutamato del espacio extracelular sino que incluso lo movilizan desde el interior de la célula. El riesgo de esta condición es que ocurra la muerte neuronal por excitotoxicidad, un fenómeno bien caracterizado que ocurre por la sobrefunción de los receptores ionotrópicos al glutamato del tipo NMDA, presentes en las neuronas, que permiten la entrada de $Na^+$ y $Ca^{2+}$. El $Na^+$ contribuye al colapso de los gradientes iónicos mientras que el $Ca^{2+}$ inicia una cadena de daño que lleva a la muerte neuronal, a través de la activación de proteasas y la generación de estrés nitroxidativo.

La participación de las acuaporinas en el edema cerebral durante la isquemia se ha sugerido por el incremento en la expresión de AQP4 en condiciones de isquemia *in vivo*, aunque los estudios que muestren un incremento real son muy escasos. Este aspecto se ha estudiado también comparando el daño cerebral y la mortalidad de ratones a los que se genera un cuadro de isquemia por oclusión de la arteria cerebral media, con aquéllos ratones deficientes en AQP4. Los resultados de estas investigaciones muestran que la lesión cerebral, la magnitud del edema celular y la tasa de mortalidad son significativamente menores en los animales AQP-/- (16). Esta protección se ha encontrado también en ratones mutantes en los que se ha eliminado la proteína α-sintrofina. Esta proteína participa en el andamiaje que permite la inserción adecuada de la AQP4, de modo que en su ausencia, la funcionalidad de la AQP4 se ve afectada (13). Estos resultados indican que la AQP4 participa en el desplazamiento del agua que ocurre durante la isquemia y que lleva al incremento en volumen en los astrocitos con el consecuente daño antes descrito.

**Traumatismos craneano y de la médula espinal**

El edema cerebral es una de las primeras y más importantes manifestaciones clínicas del traumatismo craneoencefálico. Es también posiblemente la causa principal de la mortalidad asociada a este tipo de accidentes. El edema se genera por una serie de factores, mecánicos y químicos. Una de las primeras respuestas es una onda de despolarización que incrementa los niveles intracelulares de $Na^+$ y $Cl^-$, a los que sigue el agua osmóticamente dirigida. Se presenta también una deformación mecánica de la membrana celular lo que incrementa su permeabilidad, a veces en forma descontrolada. Si el trauma conlleva cuadros hemorrágicos, se presentan entonces las alteraciones inherentes a la isquemia, incluyendo el edema citotóxico causado por los factores antes señalados. Finalmente, con fre-

cuencia se asocia una alteración en la secreción de la hormona antidiurética, con lo que se genera hiponatremia, que contribuye también al cuadro edematoso. La participación de la AQP4 en el edema asociado al traumatismo craneano se ha sustentado en estudios que muestran un cambio en la expresión de este canal que abarca la zona de la lesión en la que se ve un aumento en la expresión, así como un decremento en las zonas adyacentes a la lesión. Estos resultados se interpretan como un mecanismo de protección para evitar la propagación del edema a las zonas vecinas (17). El mecanismo que induce estos cambios podría ubicarse a nivel de una redistribución en la membrana celular o a una degradación de la molécula mediada por factores todavía desconocidos.

**Encefalopatía hepática**

La encefalopatía hepática es una complicación clínica de una condición de hiperamonemia, generada por una insuficiencia hepática severa. En el cerebro solamente los astrocitos pueden eliminar el exceso de amonio, ya que son los únicos que tienen una enzima, la glutamina-sintetasa, que lo deriva hacia la síntesis de glutamina. Como consecuencia de esta reacción y de la propia acumulación del amonio, se genera un cuadro de estrés oxidativo, que activa una cadena autopropagada de daño membranal y mitocondrial, sobrecarga iónica y de agua, causante del edema característico de la encefalopatía hepática. La participación de las AQPs en la encefalopatía hepática se está apenas investigando. En un modelo de astrocitos en cultivo se ha encontrado que el daño mitocondrial aparentemente induce la sobreexpresión de AQP4, que puede contribuir al edema, y que se revierte por antioxidantes (18).

**Conclusiones y perspectivas**

El conocimiento actual de la participación de las acuaporinas en el edema cerebral generado por distintas patologías es apenas incipiente. Aunque en el caso del edema vasogénico si se cuenta con evidencia experimental sólida de su participación en la eliminación del fluido acumulado, para el caso del edema citotóxico, los pocos resultados con los que se cuenta hasta la fecha se han obtenido en distintas preparaciones biológicas y con diferentes abordajes experimentales. Entre las perspectivas en el campo de las acuaporinas y el edema cerebral están de manera notable, el estudio mucho más amplio de su papel en el edema citotóxico, en todas las patologías en las que se presenta. El análisis y la caracterización de los mecanismos que modulan la activación o la inactivación de las acuaporinas por los distintos factores que generan el edema es un tópico muy poco explorado. El avance en este tema ofrece una amplia gama de posibilidades para la prevención y el control de los daños asociados al edema cerebral.

## REFERENCIAS


1. Carbrey JM, Agre P (2009) Discovery of the aquaporins and development of the field. Handb Exp Pharmacol 190:3-28.

2. Verkman AS (2005) More than just water channels: unexpected cellular roles of aquaporins. J Cell Sci 118: 3225-3232.

3. Tait MJ, Saadoun S, Bell BA, Papadopoulos MC (2008) Water movements in the brain: role of aquaporins. Trends Neurosci 31:37-43.

4. Hasegawa H, Ma T, Skach W, Matthay MA, Verkman AS (1994) Molecular cloning of a mercurial-insensitive water channel expressed in selected water-transporting tissues. Biol Chem 269:5497-5500.

5. Verkman AS, Binder DK, Bloch O, Auguste K, Papadopoulos MC (2006) Three distinct roles of aquaporin-4 in brain function revealed by knockout mice. Biochim Biophys Acta 1758:1085-1093.

6. Jung JS, Bhat RV, Preston GM, Guggino WB, Baraban JM, Agre P (1994) Molecular characterization of an aquaporin cDNA from brain: candidate osmoreceptor and regulator of water balance. Proc Natl Acad Sci 91:13052-13056.

7. Papadopoulos MC, Verkman AS (2007) Aquaporin-4 and brain edema. Pediatr Nephrol 22:778-784.

8. Papadopoulos MC, Manley GT, Krishna S, Verkman AS (2004) Aquaporin-4 facilitates reabsorption of excess fluid in vasogenic brain edema. FASEB J 18:1291-1293.

9. Hoffmann EK, Lambert IH, Pedersen SF. (2009) Physiology of cell volume regulation in vertebrates. Physiol Rev 89:193-277.

10. Pasantes-Morales H, Franco R (2005) Astrocyte cellular swelling: mechanisms and relevance to brain edema. En: The Role of Glia in Neurotoxicity. Editores: Aschner M, Costa L. CRC-Press, pp.173-190.

11. Solenov E, Watanabe H, Manley GT, Verkman AS (2004) Sevenfold-reduced osmotic water permeability in primary astrocyte cultures from AQP-4-deficient mice, measured by a fluorescence quenching method. Am J Physiol Cell Physiol 286:C426-C432.

12. Manley GT, Fujimura M, Ma T, Noshita N, Filiz F, Bollen AW, Chan P, Verkman AS (2000) Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. Nat Med 6:159-163.

13. Zador Z, Bloch O, Yao X, Manley GT (2007) Aquaporins: role in cerebral edema and brain water balance. Prog Brain Res 161:185-194.

14. Hsu MS, Lee DJ, Binder DK (2007) Potential role of the glial water channel aquaporin-4 in epilepsy. Neuron Glia Biol 3:287-297.

15. Morishima T, Aoyama M, Iida Y, Yamamoto N, Hirate H, Arima H, Fujita Y, Sasano H, Tsuda T, Katsuya H, Asai K, Sobue K (2008) Lactic acid increases aquaporin 4 expression on the cell membrane of cultured rat astrocytes. Neurosci Res 61:18-26.

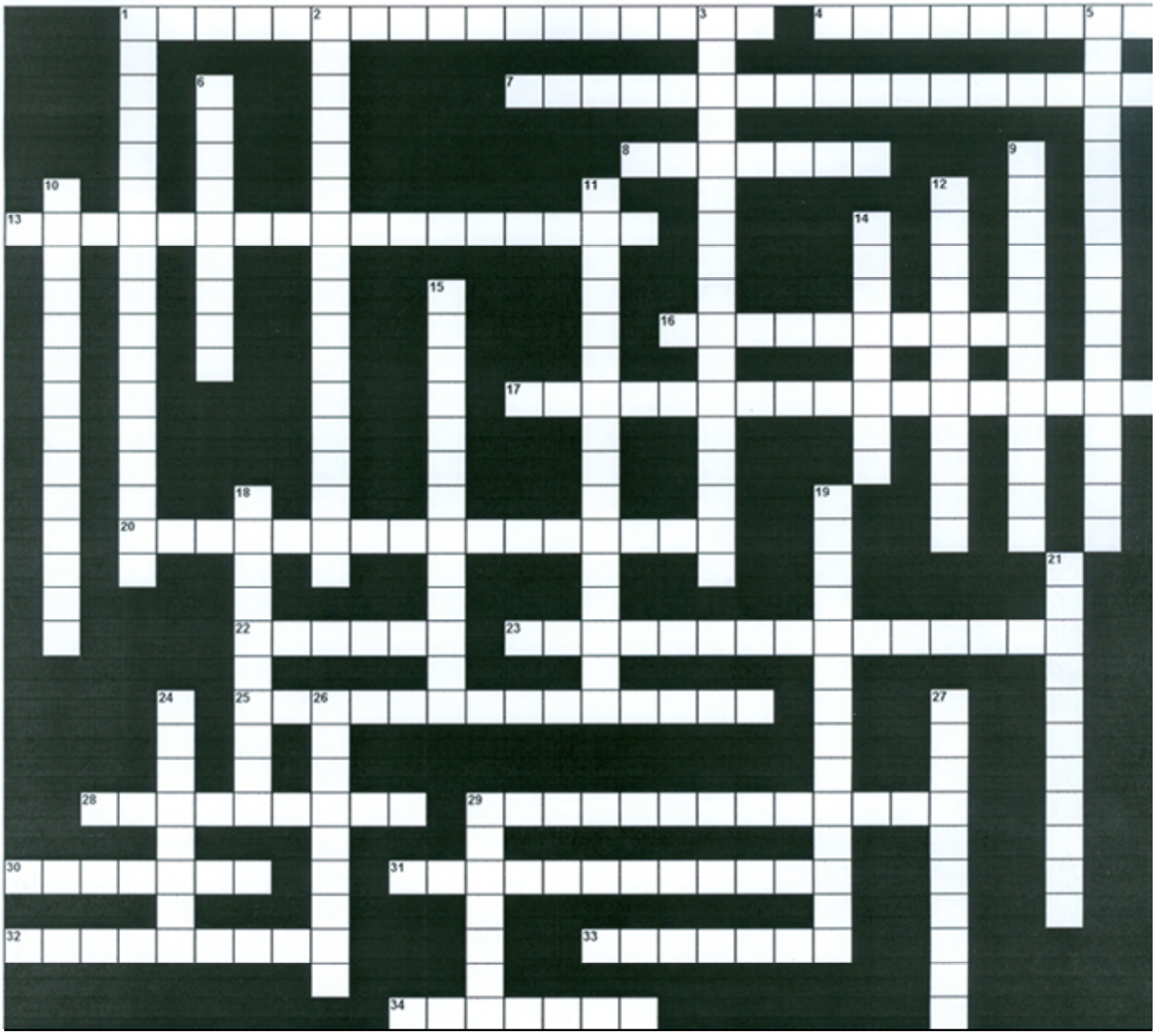
16. Manley GT, Binder DK, Papadopoulos MC, Verkman AS (2004) New insights into water transport and edema in the central nervous system from phenotype analysis of aquaporin-4 null mice. Neuroscience 129: 983-991.

17. Sun MC, Honey CR, Berk C, Wong NL, Tsui JK (2003) Regulation of aquaporin-4 in a traumatic brain injury model in rats. J Neurosurg 98:565-569.

18. Rama Rao KV, Norenberg MD (2007) Aquaporin-4 in hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis 22:265-275.

# CRUCIBIOQ
## ENZIMAS: TRANSFERASAS

Yolanda Saldaña Balmori
Correo E: balmori@laguna.fmedic.unam.mx



## HORIZONTALES

**1** Llamadas también transaminasas, son las enzimas que tienen como función transferir grupos amino desde un α-aminoácido a un α-cetoácido.

**4** Es uno de los metabolitos que se forman mediante la transaminación del glutamato y oxalacetato.

**7** Molécula de la vía glucolítica, tiene alto contenido energético; la cinasa que cataliza esta reacción transfiere un grupo fosforilo al ADP para sintetizar ATP.

**8** La carboxilación del piruvato se realiza en dos pasos, en primer lugar un $CO_2$ se une a esta vitamina que es el cofactor de la piruvato carboxilasa y en el segundo paso el $CO_2$ se une al piruvato y forma oxalacetato.

**13** Así se conoce a la reacción secuencial de una aminotransferasa y una deshidrogenasa.

**16** Enzima que cataliza de manera irreversible la fosforilación de la glucosa, su cosustrato es el complejo ATP-$Mg^{2+}$.

**17** Moléculas que cuando se oxidan proporcionan gran cantidad de energía; su síntesis se lleva a cabo cuando al ácido fosfatídico por una fosfatasa específica se le elimina el fosfato y posteriormente por la participación de otra transferasa se incorpora el tercer residuo de ácido graso.

**20** Reacción que se realiza cuando la arginina le cede su grupo guanidino a la glicina y se forma ácido guanidoacético, un metabolito precursor de la creatina.

**22** La velocidad _____ es aquella que se obtiene en condiciones de saturación de la enzima por el sustrato en condiciones determinadas de pH, temperatura y fuerza iónica.

**23** Es la enzima que transfiere al glicerol-3-fosfato uno a uno, los dos residuos de ácido graso para dar lugar al ácido fosfatídico.

**25** Reacción enzimática en la que un α-aminoácido y un α-cetoácido intercambian los grupos funcionales α-amino y α-cetona.

**28** El grupo amida de esta molécula es un importante donador de nitrógeno necesario para la síntesis de moléculas como las base purínicas y el grupo amino de la citosina; la sintetasa que participa en esta reacción es una transferasa que requiere glutamato, $NH_4^+$ y ATP.

**29** Enzima que se encuentra presente en la vía de los fosfatos de hexosa, permite que la ribosa-5-fosfato al reaccionar con la xilulosa-5-fosfato de lugar al gliceraldehído-3-fosfato y a la sedoheptulosa-7-fosfato.

**30** Nombre trivial de la acetil-CoA acetiltransferasa que permite la reacción de dos moléculas de acetil-CoA para sintetizar acetoacetil-CoA, molécula que participa en la síntesis de ácidos grasos por la vía mitocondrial y en la de cuerpos cetónicos.

**31** Dentro de la clasificación general de enzimas, pertenecen al grupo 2 y son las que transfieren grupos entre sí, por ejemplo la hexocinasa (2.7.1.1) que transfiere un hidrógeno por un grupo fosfato o la alanina-aminotransferasa (2.6.1.2) que transfiere el amino de la alanina por la cetona del α-cetoglutarato, entre otros.

**32** Aminoácido esencial que es sintetizado por bacterias, tiene como precursor al aspartato y en su paso terminal participa la homocisteína metiltransferasa cuyo cofactor el tetrahidrofolato, transporta al grupo metilo.

**33** Son las enzimas que catalizan la transferencia del grupo fosforilo desde el ATP u otro nucleósido trifosforilado a grupos alcohol o amino, proceso mediante el cual las moléculas aceptoras aumentan su nivel de energía.

**34** Aminoácido no esencial que se forma por la transaminación entre los ácidos glutámico y pirúvico.

## VERTICALES

**1** Molécula que se forma en el ciclo de la urea: la citrulina es transportada de la mitocondria al citosol, ahí reacciona con el aspartato para formar a esta estructura debido a la acción de una transferasa que es la sintetasa específica, la energía la proporciona el ATP que se hidroliza en AMP y PPi.

**2** A este grupo pertenece la enzima que sintetiza al primer metabolito que conduce a la síntesis de ácidos grasos de cadena larga, la reacción se realiza cuando la acetil CoA en presencia del ión bicarbonato, ATP, $Mg^{2+}$ y biotina forman malonil CoA, ADP y Pi.

**3** Coenzima de las transmetilasas, con su participación se forma fosfatidilcolina a partir de fosfatidiletanolamina y adrenalina a partir de noradrenalina.

**5** Coenzima de algunas transferasas, es derivada del ácido fólico y participa transportando grupos monocarbonados (metilo, metileno y formilo).

**6** El fosfato de _____ es el grupo prostético común de las aminotransferasas y funciona como un portador intermedio de grupos amino.

**9** Enzima que se encuentra tanto en mitocondrias como en microsomas, transfiere el residuo de un ácido graso insaturado al ácido lisofosfatídico para dar lugar al ácido fosfatídico.

**10** Esta enzima permite la reacción entre el glutamato y el derivado de ácido acético activado con coenzima A, para formar un compuesto intermedio que está en la vía de síntesis de la arginina.

**11** Nombre sistemático de la lecitina, se sintetiza por la transferencia sucesiva de tres grupos metilo proce-

dentes de de la S-adenosilmetionina a la fosfatidiletanolamina.

**12** Metabolito del ciclo de los ácidos tricarboxÍlicos que mediante una transaminación en presencia de alanina da lugar a un aminoácido dicarboxÍlico.

**14** Llamada también fosfatidilcolina, se transforma en lisolecitina cuando por la acción de la enzima específica se transfiere un grupo acilo al colesterol para dar lugar al metabolito esterificado.

**15** Enzima responsable de la formación de fructosa-6-fosfato en el ciclo de las pentosas.

**18** La actividad _____ habitualmente se expresa en micromolas (μmol) de sustrato convertidas en producto por minuto; una unidad de esta actividad (U) es la que cataliza la transformación de 1 μmol de sustrato/min.

**19** Enzimas que transportan grupos metilo, por ejemplo la que sintetiza metionina a partir de homocisteina.

**21** La _____ ATP-ADP es un sistema de cotransporte antiparalelo de la matriz mitocondrial que lleva ADP a la matriz y ATP al espacio intermembranal.

**24** La biosíntesis dependiente de pirofosfato de tiamina, de los aminoácidos esenciales: valina, leucina e isoleucina, tiene como precursor a esta molécula.

**26** La _____ específica se define como el número de unidades de enzima por miligramo de proteína (μmol/min/mg de proteína o U/mg de proteína).

**27** Son componentes no proteicos de las enzimas, algunos son aceptores o donadores de grupos funcionales, otros son iones metálicos que están fuertemente unidos a la proteína.

**29** El pirofosfato de _____ es la coenzima de la transcetolasa que participa en la vía de los fosfatos de hexosa que cataliza la transferencia de dos átomos de carbono.

# INFORME DE ACTIVIDADES REALIZADAS DURANTE EL XVII CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA, A. C. (2009)

El XVII Congreso de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica se llevó a cabo los días 5 Y 6 de noviembre del 2009. La sede del Congreso fue el Auditorio Fernando Ocaranza de la Facultad de Medicina de la UNAM.

El día 5 se presentaron las siguientes Conferencias Magistrales:

Comunicación celular: neuroquímica de la retina por la Dra. Rocío Salceda Sacanelles, División de Neurociencias Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México.

Actualización de la bioenergética mitocondrial por la Dra. Mina Konigsberg, Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana - Iztapalala.

WEB 2.0 en la educación en línea por la Dra. Paulina Salazar Sosa, Departamento de Informática Médica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

El día 6 se presentaron las siguientes conferencias magistrales:

Los medios electrónicos en la educación bioquímica impartida por Dr. Antonio Cerritos, Departamento de Informática Médica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

Mecanismos moleculares de defensa en pacientes intoxicados con plomo ofrecida por el Dr. José Víctor Calderón Salinas, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.

Nuestro otro genoma: el DNA mitocondrial, sus mutaciones y la sordera por la Dra. Graciela Meza Ruiz, División de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México.

Durante el Congreso, hubo dos sesiones de carteles en las que se presentaron un total de 27 trabajos de los siguientes estados:

| | |
|---|---|
| Distrito Federal | 20 |
| Estado de México | 6 |
| Michoacán | 1 |
| Oaxaca | 2 |
| Veracruz | 3 |
| Total | 32 |

En todos los trabajos presentados en este Congreso, se observa originalidad y alta calidad. En las sesiones de carteles, la participación fue abundante y se generaron espacios de discusión de los mismos.

Al Congreso asistieron un total de 50 personas.

Las Memorias del Congreso se publicaron en la página de Internet de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica http://www.ampbac.org/ en las que se incluyen las versiones in extenso de los trabajos presentados por los participantes en el Congreso.

Antes del Congreso se llevó a cabo el Curso pre-congreso "Fortalezas de Moodle para la Enseñanza, el cual se llevó a cabo el 4 de Noviembre de 10 a 14 y de 16 a 20 horas (duración total de 8 horas) en el Departamento de Informática Médica de la Facultad de Medicina de la UNAM, participaron 11 personas y fue impartido por la Ing. Argelia Rosales.

La Sesión de Negocios de la Asociación se llevó a cabo durante el Congreso, en ella se eligieron los socios que desempeñarán los cargos de Vicepresidente y Secretario - Tesorero siguiendo lo estipulado en los Estatutos de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica en su Artículo Cuadragésimo Cuarto y de la Convocatoria publicada en el Volumen 28 de la Revista de Educación Bioquímica en el número 2, correspondiente a Junio del 2009.

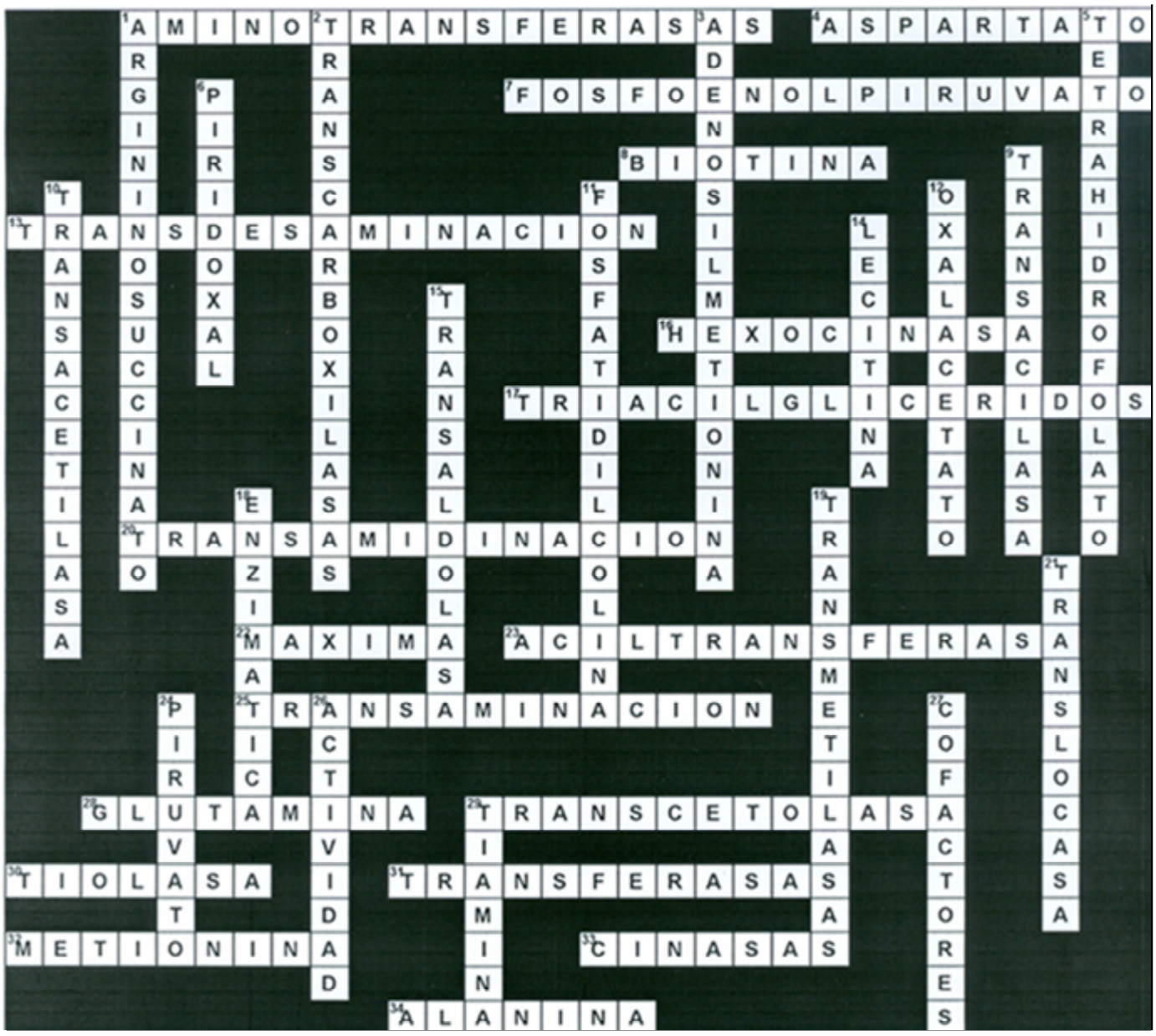
El Dr. Carlos Josué Solórzano Mata fue elegido por los asistentes para ocupar el cargo de Vice-presidente y la Dra. María Esther Revuelta Miranda para ocupar el cargo de Secretario - Tesorero.

Con esta elección, se cumple con el Transitorio C - II de los Estatutos de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica protocolizada el 13 de enero del 2009 ante el Notario No 177, Lic. Víctor Mancilla Guerrero.

Leonor Fernández Rivera-Río
Presidenta

# Solución al Crucibioq
## ENZIMAS: TRANSFERASAS

Yolanda Saldaña Balmori
Correo E: balmori@laguna.fmedic.unam.mx



# EN MEMORIA DEL DR. GUILLERMO CARVAJAL SANDOVAL

Entré al laboratorio del Dr. Carvajal, en los antiguos y ya para entonces históricos edificios de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, en el legendario Casco de Santo Tomás del Instituto Politécnico Nacional, el paisaje interior era un poco tétrico, los pasillos obscuros, casi laberínticos, llenos de grandes aparatos, todos ellos indescifrables, mismos que parecían sobrevivir al tiempo y que daban la impresión de que en siglos no se usaban, aun cuando no estaban sucios y llenos de telarañas, yo tenía la impresión de que sí lo estaban.

La oficina era pequeña, casi un cubículo, todo totalmente abarrotado de papeles, libros, sobretiros, mapas metabólicos, calendarios de varios años atrás con garabatos en diferentes tintas, varios de ellos amontonados en el pequeño escritorio. Algunos documentos semejaban impresionantes pergaminos y daba miedo tan solo hacer un aspaviento con las manos, temiendo que volaran en mil pedazos y con ello los secretos de culturas milenarias.

No había computadoras, eran los inicios del año 1980. Una vieja máquina de escribir en alguna esquina, lápices, bolígrafos y notas en varios documentos; todo lo cual sugería una desorganización descomunal, lo que justificaba sin duda el estereotipo del científico, el mismo que aún ahora invade las películas y los programas de televisión.

De un sitio aún más obscuro, casi en penumbra, se incorporó un hombre un poco desaliñado del cabello, como si hubiera dormido muy mal, con los ojos hinchados del esfuerzo de leer con muy mala luz; traía entre sus manos un libro y un cuaderno de notas, donde se podían ver apuntes totalmente ininteligibles, fórmulas químicas acompañadas de flechas, anotaciones con abreviaturas al margen adelante y atrás, conectando como un juego de serpientes y escaleras en todo el documento.

Me entretuve tanto en el documento que no pude hacer conciencia de la inmediata cercanía del Dr. Carvajal. Con voz pausada, bien articulada, seca y directa me dijo que él era Guillermo Carvajal y que estaba atento a saber la razón de mi visita. Le expliqué lo mas claro posible que era yo, a quien el Dr. Bulmaro Valdez Anaya (profesor de la materia de Bioquímica de la Facultad de Medicina de Torreón, Coahuila) enviaba para iniciar un tratamiento inmunológico en contra del cáncer de pulmón que aquejaba a mi abuelo materno, a quien se le había extirpado el tumor en fecha reciente; le indique que traía la muestra como el Dr. Valdez nos había indicado y que el cirujano, el patólogo y yo habíamos realizado al pie de la letra.

El Dr. Carvajal con absoluta seriedad acomodó sus lentes y examinó con mucho cuidado el frasco con el trozo de pulmón de mi abuelito, el lóbulo pulmonar superior derecho que contenía el cáncer. Lo examinó de tal forma que creí que era capaz de exorcizarlo con solo verlo. Con muy pocas palabra me solicitó el análisis histológico, reacomodó sus anteojos y revisó el documento, hizo anotaciones, sacó unos papeles y revisó un libro de patología. Me di cuenta de la organización que tenía su desorganizada oficina, él sabía con precisión donde encontrar lo que necesitaba, a pesar de que a un buen bibliotecólogo le hubiera llevado semanas dar cierta organización, digamos normal, a esos documentos.

Anotó en una especie de receta algo para alguien de su laboratorio y me dijo seco y contundente que tenía que regresar por la vacuna la que terminarían de preparar en 3 días. Ese era el menor tiempo posible, aunque entendía que tendría que esperar en la Ciudad de México antes de regresar a Torreón. Me asombró su preocupación por mi estancia en la Ciudad y agradecí el esfuerzo de tener la vacuna lo más pronto posible.

Para mi nuevo asombro cambió su gesto severo y bromeando sonrió un poco al preguntar ¿y te enseña algo Bulmaro? Asentí con el temor de que me lanzara una pregunta sobre la vía de síntesis de hormonas esteroidales que tanto trabajo me costaba o alguna otra vía de esas que provocan dolor de cabeza solo al verlas en el libro. Terminó la broma diciendo que era increíble que Bulmaro estuviera trabajando aún, si estaba tan viejito, sonrió otro poco y se acomodó nuevamente sus anteojos, me despedí con una sensación extraña, sin saber que había pasado. Entonces era un estudiante del primer año de medicina de una pequeña ciudad, a mil kilómetros de distancia, a varios años de que mi preparación me permitiera entender la literatura científica y con un desconocimiento absoluto de quien era la personalidad a la que le estreche la mano por unos milisegundos y que había aceptado, gracias al Dr. Bulmaro, tratar con los protocolos iníciales de inmunoterapia a mi abuelito José. El solo hecho de tocar su mano me tranquilizó con la idea de que era posible destruir el cáncer con base en los conocimientos emanados de la ciencia.

Cuando regrese a los 3 días, me indicó con todo cuidado y con su bondadosa certeza de que le entendía, que se habían extraído proteínas de las membranas de las células del tumor y que después de purificarlas y esterilizarlas por filtración, se mezclaron con coadyuvantes para incrementar la respuesta inmunológica, por lo que ahora estaban listas para inyectarlas de manera subdérmica. Se esperaba que las células asesinas del organismo de mi abuelito enfrentaran al tumor y sus metástasis, gracias a un esquema de diez vacunas aplicadas cada quince días. Me instruyó para evaluar meticulosamente el tamaño, el volumen, la apariencia de la respuesta dérmica de la vacuna y el tiempo que duraba la respuesta. Finalmente, me indicó a que número de teléfono podía avisarle cada mes sobre estos datos para conocer el avance y modificar, en su caso, el esquema de tratamiento.

Fue contundente en decir que era un esquema experimental, que no había suficiente evidencia para saber como evolucionaría y que el número de casos no permitía hablar siquiera de porcentajes de probabilidad. Se notó de inmediato su mente analítica y su honestidad, acompañada de una buena dosis de esperanza, sin asomo de ninguna actitud triunfalista.

Salí convencido de que mi abuelito se curaría, que esa era la mejor y única esperanza, aún cuando el Dr. Carvajal nunca me expresó la menor esperanza directa y solo habló de mecanismos moleculares y respuestas celulares complejas. Por supuesto que no nos cobró nada y siempre que le hablé para darle los reportes me contestó personalmente y cuando me pidió todos los documentos y acudí nuevamente a su laboratorio para integrar los datos a su casuística, me comentó con un entusiasmo reservado que la perspectiva era esperanzadora, pero que no se podía decir nada hasta hacer más estudios y que pasara un poco más de tiempo.

Mi abuelito no hizo metástasis a hígado, hueso o cerebro y su sobrevida promedio antes de que el tumor se extendiera a otros lóbulos pulmonares fue de 2 años, su calidad de vida fue notablemente mejor que otros pacientes que ahora diagnosticamos y tratamos, aún con los esquemas actuales de quimioterapia; evidentemente no tenemos el control sin la inmunoterapia y debó decir que mi abuelito recibió esquemas estándares de quimioterapia, además de otra cirugía para extraer metástasis en el otro pulmón, por lo que por supuesto no quiero resaltar con este caso ninguna parte milagrosa del tratamiento del Dr. Carvajal, sino la combinación de su devoto trabajo de investigación, con su esperanza de encontrar la cura de los pacientes y su inmensa calidad humana reflejada en los objetivos de su trabajo y su preocupación por la parte humana de los pacientes.

Cuando le hice el resumen del caso, mi optimista presentación a pesar de la muerte de mi abuelo, fue apagada por la contundente visión del Dr. Carvajal, quién consideró que esos datos no eran suficientes para pensar que la inmunoterapia funcionó; no quería retrasar la enfermedad, ni mejorar la calidad de vida, quería curar y desparecer el cáncer, otro resultado era casi inaceptable para él y por supuesto imposible de cuantificar en sus casuísticas.

Le agradecí su apoyo y las esperanzas generadas a la familia y a mi abuelito. Calladamente le agradecí permitirme flotar en esa incertidumbre de saberse casi totalmente inútil ante una enfermedad como el cáncer y la posibilidad científica de tratar de hacer algo y tener fe en ese algo.

Limpió sus anteojos y casi como un susurro me indicó que lamentaba nuestra pérdida y que no teníamos nada que agradecerle, que solo hacía su trabajo y que esperaba que tal experiencia contribuyera a mejorar la técnica inmunológica tan larga y penosamente buscada. No tuve más conocimiento oficial de los resultados de la investigación inmunológica que realizaba para tratar el cáncer; aunque supe de su incursión en el tratamiento de la diabetes con glicina, para evitar la polineuritis y otros daños secundarios, entre otros estudios, siempre buscando su aplicación para el tratamiento de enfermedades.

Como todos los que nos dedicamos al trabajo en ciencia con orientación biológica me fue imposible no tener al Dr. Carvajal como referencia obligada. Sin embargo, la Revista de Educación Bioquímica, la Sociedad Mexicana de Bioquímica y mi preparación doctoral con el Dr. Jorge Cerbón Solorzano me llevaron a tener conocimiento y hasta un relativo trato con el Dr. Carvajal.

Cómo olvidar su colaboración con la Revista y su invaluable apoyo con sus artículos, notas, reflexiones y revisiones de publicaciones que él consideraba sobresalientes. Su siempre activa participación en la Sociedad Mexicana de Bioquímica, donde tuvimos tiempo de homenajearlo como ex-Presidente y socio fundador y agradecerle contribuir junto con los otros ex-Presidentes y fundadores a sentar las bases e impulsar lo que es ahora nuestra Sociedad. Y como olvidar aquellas tardes platicando sobre el Dr. Carvajal con el Dr. Cerbón y hasta escuchar una que otra anécdota de su juventud como estudiantes, mismas que seguramente el Dr. Carvajal nunca me hubiera confiado y que por supuesto, aun siendo totalmente inocentes, quedaran entre el Dr. Cerbón y el que ahora les escribe.

La última vez que platiqué con el Dr. Carvajal le recordé el tratamiento de mi abuelito, le agradecí ser pilar de la ciencia de nuestro país, ser un ejemplo a seguir para muchos de los que nos dedicamos a estos quehaceres y su

calidad humana con los pacientes. -Pues para algo debemos servir los viejos- me dijo. Me quedé con la certeza de que no recordaba nada de lo que, evidentemente, a mí me había marcado para siempre, pero con amabilidad austera, escasa y directa lo había esquivado.

Le recordé también la anécdota del Dr. Bulmaro y me dijo, -Ya ve, se murió ¿verdad? Pues es que estaba viejito ¿Yo tenía razón o no?-. -Y usted ¿finalmente aprendió algo de él?-. Volví a sentir escalofrío de que me preguntara sobre la síntesis del grupo hemo o la acción de la insulina. Sonreí evidentemente nervioso, acerté a decir -pues solo un poco Doctor, pero sigo estudiando- y busqué la forma de separarme de su mirada inquisidora, deteniendo el impulso de salir corriendo.

Poco después nos sorprendió, conmovió y entristeció la noticia de la muerte del Dr. Carvajal, pérdida irreparable para la ciencia de este país, lo extrañaremos no solo por sus conocimientos, enseñanzas, escuela de trabajo, sino por su incansable búsqueda para ofrecer una solución científica al dolor humano causado por las peores enfermedades. Estoy seguro que se fue con el dolor de no ver en sus manos o en otras manos la cura o prevención del cáncer, pero también con la certeza de que sentó bases para poder avanzar conceptual y experimentalmente en ese sentido.

José Víctor Calderón Salinas
jcalder@cinvestav.mx

**Nota editorial:** Hace poco y en plena noche bohemia le agradecimos nos compartiera la lectura en viva voz del presente texto al Dr. Antonio Velázquez Arellano, el cual fue escrito a sus 15 años de edad. Nos costó trabajo que aceptara que el mismo se enviara para su publicación a la Revista de Educación Bioquímica con la mejor intensión de compartirlo con nuestros lectores, esperemos que disfruten como nosotros de esta faceta de un buen amigo de nuestra Revista.

# Camino Estéril

Antonio Velázquez Arellano
velare@servidor.unam.mx

¡Mamá! Salomón está llorando, Salomón está llorando de hambre, Salomón quiere besar tu suave seno y mamar de él la savia blanca, la leche de su vida.
Si, Salomón desea la leche, vendería su herencia por un poco de leche, el nunca pediría nada más, tendría la leche… Y sería feliz.

- o -

Salomón quiere un dado, un dado grande como sus manos, un dado con colores vivos como sus ojos; un lado verde, verde como el pasto donde tienen su casa las hormiguitas; un lado azul, azul como el cielo donde viven los ángeles; un lado café, café como el tronco del manzano de su abuela, del manzano de manzanas rojas… ¡rojas!, sí, el otro será rojo; y, ¿el otro? Rubio como el cabello de su madre. El último será blanco, blanco como su alma y tendrá una A de amor.
Si, Salomón desea el dado, vendería su herencia por un dado, ya nunca pediría nada; tendría su dado… y sería feliz.
El dado está en el bote de la basura. Ya nadie le hace caso.

- o -

Salomón quiere un soldado, un soldado de plomo; un soldado de plomo para jugar a la guerra, un soldado con un casco gris, un soldado con bigotes negros, un soldado con uniforme, con una mochila a las espaldas, con medallas sobre el pecho, con un cinturón lleno de balas, con un cuchillo de acero brillante, con un rifle (un rifle largo para matar hombres), con botas que se pierdan en el imaginario campo de batalla. Un soldado como los que se ven en los desfiles.
Sí, Salomón desea el soldado, vendería su herencia por un soldado, ya nunca pediría nada; tendría el soldado de plomo… y sería feliz.
El soldado de plomo está en un rincón, oxidado.

- o -

-¡Mamá!, ¿Te acuerdas de la bola de estambre, de la bola amarilla con la que iba a hacer un chaleco, un chaleco amarillo como un queso?- Salomón me la ha robado, me la ha robado y la ha usado como pelota, la ha ensuciado y deshecho… ¿Qué voy a hacer ahora?
¡Ah! Es que Salomón quiere una pelota, una pelota redonda como un mundo, con la cual crear un mundo de alegría. Sí, Salomón quiere tan sólo una pelota amarilla, ya nunca pediría nada, la tendría… y sería feliz.
Los niños de la criada juegan con la pelota que para siempre olvidó Salomón.

-Padre mire Ud. ese carro, mire que líneas, mire que elegancia; yo me conformaría con uno viejo, barato, sencillo; pero un carro, un carro de verdad, un carro para correr, un carro para volar; si tuviera el carro sería feliz, ya nunca desearía nada más-.
Enfrente de la casa de Salomón hay un automóvil con un letrero grande en uno de los cristales: "SE VENDE".

- o -

¡Ay! Salomón sufre, Teresa lo ha mirado muy hondo; Teresa, la linda vecinita adolescente, tan delgada, al parecer tan débil, lo ha mirado y lo ha deshecho.
-Yo quiero a Teresa, yo quiero de ella tan sólo otra mirada, quiero tan sólo una sonrisa, un beso… ¿Qué más puedo pedir que un beso de ella? ¿Es que en el mundo puede haber algo más sublime? ¡Claro que no!
Teresa, la linda adolescente, llora… Salomón se aburrió ya del candor de sus besos.

- o -

¿A dónde va Salomón, tan de noche? ¿A dónde va Salomón tan callado? ¿A dónde va?
Va a las sombras.
Desde que Salomón va a las sombras ya no es el mismo; pelo revuelto, ojeras hondas, mirada perdida en el lodo, manos errantes, pasos torpes.
¡Tampoco en las sombras satisfizo su deseo!

- o -

Salomón quiere riquezas, no importa cual sea el medio para conseguirlas.
¡No! Tampoco ahí está la felicidad.
Salomón quiere un reino.
… ¡No sirvió para nada!
Salomón quiere… quiere… desea… necesita… Busca pero no encuentra. Recuerda su niñez en la Sinagoga y exasperado, escribe:
¡VANIDAD DE VANIDADES, TODO ES VANIDAD!
El cielo nublado, se rasga por un instante y un rayo de sol ilumina la cara de Salomón.
-¡Dios!
¡No! Dios está muy lejos. La fuente del deseo está agotada.
Salomón huye…
Amanece en Tel Aviv. Junto al rey muerto, un vaso de cianuro.
Un cementerio real, una tumba, dos palabras:

SALOMON ll. EMPERADOR

# ÍNDICE ANUAL DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA 2009

## AUTORES DE EDITORIALES

**Calderón Salinas José Víctor.** (2009) La crisis de la influenza ¿cambió la medicina? REB 28(2):33-35

**Calderón Salinas José Víctor.** (2009) El congreso nacional de profesores de bioquímica. REB 28(4):113-114

**Calderón Salinas José Víctor.** (2009) Y otra vez CONACYT. REB 28(3):71-72

**Valdés Víctor.** (2009) Darwin y la evolución a nivel molecular. REB 28(1):1-2

## AUTORES DE LOS ARTÍCULOS

**Alcántara Quintana Luz, Castell Rodríguez Andrés y Cerbón Cervantes Marco.** (2009) La cicatriz hipertrófica posquemadura ¿un problema de salud? REB 28(3):80-88

**Domínguez Nieto Aimée, Zentella Dehesa Alejandro y Velázquez Juan Raymundo.** (2009) Control molecular de la inflamación: regulación de vías activadas por los receptores tipo Toll. REB 28(4):125-131

**López-Domínguez Alejandra y Pasantes Herminia.** (2009) Acuaporinas y edema cerebral. REB 28(4): 132-140

**Marín-Hernández Álvaro.** (2009) El factor inducido por la hipoxia-1 (HIF-1) y la glucólisis en las células tumorales. REB 28(2):42-51

**Muñiz Hernández Saé y Mondragón Flores Ricardo.** (2009) *Toxoplasma gondii*, un patógeno asesino reemergente. REB 28(2):52-58

**Pérez-León Jorge Alberto y R. Lane Brown.** (2009) Las células con melanopsina: nuevos fotorreceptores en la retina de los vertebrados. REB 28(1):9-18

**Quintanar Escorza Martha Angélica y Calderón Salinas José Víctor.** (2009) La capacidad antioxidante total. Bases y aplicaciones. REB 28(3):89-101

**Ramírez-Díaz Martha I, Riveros-Rosas Héctor, Campos-García Jesús y Cervantes Carlos.** (2009) Reducción bacteriana de cromo hexavalente: Mecanismos y aplicaciones. REB 28(3):73-79

**Ramos-Jiménez Arnulfo, Hernández-Torres Rosa P, Wall-Medrano Abraham, Torres-Durán Patricia V. y Juárez Oropeza Marco Antonio.** (2009) Efectos del ejercicio sobre los mecanismos celulares para la captación de glucosa en el músculo esquelético. REB 28(4):115-124

**Saldaña Balmori Yolanda.** (2009) Estatutos de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. REB 28(1):19-26

**Salgado Aguayo Alfonso Rafael y Vaca Domínguez Luís Alfonso.** (2009) Las bases moleculares de la percepción de temperatura en el humano. REB 28(2):36-41

**Sánchez Cuevas Mariano, Jiménez Reséndiz Sebastián Patricio y Morgado Vázquez Jonathan Samuel.** (2009) La homocisteína: un aminoácido neurotóxico. REB 28(1):3-8

## AUTORES DE OTRAS COMUNICACIONES

**Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C.** (2009) Convocatoria para presentar trabajos en el XVII Congreso. REB 28(2):66-67 y REB 28(3):109-110

**Calderón Salinas José Víctor.** En memoria del Dr. Guillermo Carvajal Sandoval. REB 28(4):146-148

**Fernández Rivera-Río Leonor.** Informe de actividades realizadas durante el XVII Congreso de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C.(2009) REB 28(4):144

**Mesa Directiva 2007-2009 de la Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C.** convoca a todos los socios numerarios. (2009) REB 28(2):63

**Mesa Directiva de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C.** (2009) Convocatoria para el registro de candidatos para Vicepresidente y Secretario-Tesorero adjunto de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C., durante el año 2010. REB 28(2): 68-69 y REB 28(3):105-106

**Rama de transducción de señales de la Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C.** (2009) Signal Transduction Meeting. REB 28(2):64

**Saldaña Balmori Yolanda.** (2009) Lipoperoxidación. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 28(1):27-30

**Saldaña Balmori Yolanda.** (2009) Regulación. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 28(2):59-62

**Saldaña Balmori Yolanda.** (2009) Enzimas: Oxidorreductasas. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 28(3):102-104, 107

**Saldaña Balmori Yolanda.** (2009) Enzimas: Transferasas. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 28(4):141-143, 145

**Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C.** (2009) XVI Congreso de Bioenergética y Biomembranas. REB 28(2): 65 y REB 28(3):108

**Velázquez Arellano Antonio.** Camino estéril. REB 28(4):149

## TÍTULOS DE EDITORIALES

**congreso nacional de profesores de bioquímica. El** Calderón Salinas José Víctor. (2009) REB 28(4):113-114

**CONACYT. Y otra vez** (2009) Calderón Salinas José Víctor. REB 28(3):71-72

**Darwin y la evolución a nivel molecular.** (2009) Valdés Víctor. REB 28(1):1-2

**influenza ¿cambió la medicina? La crisis de la** (2009) Calderón Salinas José Víctor. REB 28(2):33-35

## TÍTULOS DE LOS ARTÍCULOS

**Acuaporinas y edema cerebral** (2009) López-Domínguez Alejandra y Pasantes Herminia. REB 28(4):132-140

**bases moleculares de la percepción de temperatura en el humano. Las** (2009) Salgado Aguayo Alfonso Rafael y Vaca Domínguez Luís Alfonso. REB 28(2):36-41

**capacidad antioxidante total. Bases y aplicaciones. La** (2009) Quintanar Escorza Martha Angélica y Calderón Salinas José Víctor. REB 28(3):89-101

**cicatriz hipertrófica posquemadura ¿un problema de salud? La** (2009) Alcántara Quintana Luz, Castell Rodríguez Andrés y Cerbón Cervantes Marco. REB 28(3):80-88

**Control molecular de la inflamación: regulación de vías activadas por los receptores tipo Toll.** (2009) Domínguez Nieto Aimée, Zentella Dehesa Alejandro y Velázquez Juan Raymundo. REB 28(4):125-131

**Efectos del ejercicio sobre los mecanismos celulares para la captación de glucosa en el músculo esquelético.** (2009) Ramos-Jiménez Arnulfo, Hernández-Torres Rosa P, Wall-Medrano Abraham, Torres-Durán Patricia V. y Juárez Oropeza Marco Antonio. REB 28(4):115-124

**Estatutos de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C.** (2009) Saldaña Balmori Yolanda. REB 28(1):19-26

**factor inducido por la hipoxia-1 (HIF-1) y la glucólisis en las células tumorales.** El (2009) Marín-Hernández Álvaro. REB 28(2):42-51

**homocisteína: un aminoácido neurotóxico. La** (2009) Sánchez Cuevas Mariano, Jiménez Reséndiz Patricio y Morgado Vázquez Jonathan Samuel. REB 28(1):3-8

**nuevos fotorreceptores en la retina de los vertebrados. Las células con melanopsina:** (2009) Pérez-León Jorge Alberto y Lane Brown R. REB 28(1):9-18

**Reducción bacteriana de cromo hexavalente: mecanismos y aplicaciones.** (2009) Ramírez-Díaz Martha I, Riveros-Rosas Héctor, Campos-García Jesús y Cervantes Carlos. REB 28(3):73-79

***Toxoplasma gondii*, un patógeno asesino re-emergente.** (2009) Muñiz Hernández Saé y Mondragón Flores Ricardo. REB 28(2):52-58

## TÍTULOS DE OTRAS COMUNICACIONES

**Camino estéril.** Velázquez Arellano Antonio. REB 28(4):149

**Convocatoria para el registro de candidatos para vicepresidente y secretario-tesorero adjunto de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C., durante el año 2010.** (2009) Mesa Directiva de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. REB 28(2):68-69 y REB 28(3):105-106

**Convocatoria para presentar trabajos en el XVII Congreso.** (2009) Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. REB 28(2):66-67 y REB 28(3):109-110

**En memoria del Dr. Guillermo Carvajal Sandoval.** Calderón Salinas José Víctor REB 28(4):146-148

**Enzimas: Oxidorreductasas. CRUCIBIOQ y su Solución.** (2009) Saldaña Balmori Yolanda. REB 28(3):102-104, 107

**Enzimas: Transferasas. CRUCIBIOQ y su Solución.** (2009) Saldaña Balmori Yolanda. REB 28(4):141-143, 145

**Informe de actividades realizadas durante el XVII Congreso de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C.**(2009) Fernández Rivera-Río Leonor. REB 28(4):144

**Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C. convoca a todos los socios numerarios. La** (2009) Mesa Directiva 2007-2009. REB 28(2):63

**Lipoperoxidación. CRUCIBIOQ y su Solución.** (2009) Saldaña Balmori Yolanda. REB 28(1):27-29, 30

**Regulación. CRUCIBIOQ y su Solución.** (2009) Saldaña Balmori Yolanda. REB 28(2):59-61, 62

**Signal Transduction Meeting.** (2009) Rama de transducción de señales de la Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C. REB 28(2):64

**XVI Congreso de Bioenergética y Biomembranas.** (2009) Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C. REB 28(2): 65 y REB 28(3):108

# INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA (REB)

**La REB es una revista dedicada a la divulgación de temas interesantes y relevantes en el campo de la Bioquímica y sus áreas afines. La Revista está dirigida a profesores y a estudiantes de licenciatura y de posgrado, por lo cual los trabajos que se sometan para su publicación deberán de ser suficientemente claros y explícitos. Los temas se deben de presentar de forma sencilla, organizada y que de manera gradual permitan la comprensión del trabajo.**

**Se aceptan contribuciones en forma de artículos de revisión y otras comunicaciones que se ajusten a los siguientes lineamientos editoriales:**

## I. ARTÍCULOS DE REVISIÓN

1) Portada. En el primer párrafo incluir el título, el cual debe de ser claro, simple, atractivo y evitar las abreviaturas o, en su caso, definirlas al inicio del texto. En el siguiente párrafo se anotarán los nombres completos de los autores, iniciando por el nombre propio completo. La afiliación de los autores se escribirá en el siguiente párrafo, indicando el departamento, la institución, la ciudad y estado, el país y la dirección de correo electrónico del autor responsable. La afiliación de los autores se indicará con números entre paréntesis. Se proporcionará un título breve con un máximo de 60 caracteres.
2) Texto. El artículo deberá ser escrito en el procesador de textos "Word", con una extensión máxima de 15 cuartillas a doble espacio, en "Times New Roman 12" como fuente de la letra, sin formato de texto, tabuladores o pies de página. Las figuras y tablas se presentarán separadas del texto.
3) Resumen. Se deberán incluir un resumen en idioma español y uno en inglés (Abstract) de no más de diez renglones.
4) Palabras clave. Se deberá proporcionar de tres a seis palabras clave en idioma español y en inglés.
5) Referencias. Se sugieren no mas de 15 citas bibliográficas, tanto específicas como de lecturas recomendadas, lo que obliga a los autores a seleccionar aquellas referencias realmente importantes e informativas. Las referencias se indicarán en el texto con números entre paréntesis de acuerdo a su orden de aparición. Las referencias se enlistarán al final del trabajo y deben contener: apellidos e iniciales de todos los autores, año de publicación entre paréntesis, título completo del artículo y después de un punto, el nombre oficial de la revista abreviado como aparece en el Current Contents, número del volumen y antecedido por dos puntos, el número de la primera y última páginas, de acuerdo con el siguiente ejemplo:

Martin GM, Austad SN, Johnson TE (1996) Generic analysis of ageing: role of oxidative damage and environmental stresses. Nature gen 113:25-34.

Los artículos en libros deberán citarse de la siguiente forma:

Wood KJ (1992) Tolerance to alloantigens. En: The Molecular Biology of Immunosuppression. Editor: Thomson A W. John Wiley and Sons Ltd, pp 81-104.

Los libros podrán incluir las páginas totales o las consultadas y se citarán de acuerdo con este ejemplo:

Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM (1993) Principles of Biochemistry. Worth Publishers, New York, NY, USA, p 1013.

6) Figuras y Tablas. Se aceptarán como máximo seis ilustraciones, incluyendo figuras y tablas. Las figuras se pueden presentar en formato "jpg" o integradas en un archivo de "Power Point" o del mismo "Word" separadas del texto del artículo. Las figuras deben de estar en blanco y negro, sin fondo ni sombreados. Las tablas deben de estar en "Word" sin formatos especiales, separadas del texto del artículo. Las figuras y las tablas se deberán numerar con arábigos. Las leyendas y los pies de figuras se deberán presentar en una hoja aparte. Se deberá considerar que las figuras y las tablas se reducirán a la mitad o a un cuarto de las dimensiones de una hoja tamaño carta; las letras y números más pequeños no deben ser menores de dos milímetros. En caso de emplear figuras previamente publicadas, deberá darse el crédito correspondiente u obtener el permiso para su publicación. Las figuras dentro del texto deberán mencionarse con minúsculas, la palabra entera y sin paréntesis; cuando se haga referencia a ellas deberá citarse con la abreviatura, la primera letra mayúscula (Fig 2). Las tablas siempre llevarán la primera letra a mayúscula (Tabla 2). Para la versión electrónica de la revista se pueden admitir figuras a color, en tal caso se deberán de enviar ambos formatos en blanco y negro y en color.
7) Abreviaturas. Las abreviaturas poco comunes que se utilicen en el texto deberán definirse entre paréntesis, la primera vez que se utilicen.

## II) OTRAS COMUNICACIONES

1) Los temas de las otras comunicaciones pueden ser muy variados; desde resúmenes de artículos científicos interesantes, relevantes o significativos, información científica o académica de interés general, avisos de reuniones académicas y cursos, bolsa de trabajo o comentarios de artículos publicados previamente en la REB, cartas al editor, etcétera.

2) El contenido deberá ser desarrollado en forma resumida y de una manera explícita en no más de dos páginas.

3) Se aceptará un máximo de dos referencias que se incluirán entre paréntesis en el texto, como se indica en el inciso I-5. Se podrá incluir una figura o una tabla, con las características que se indican en el inciso I-6.

Los manuscritos que no cumplan con las especificaciones de la revista no serán aceptados de primera instancia para su revisión. Los manuscritos serán evaluados por tres revisores, quienes opinarán sobre la relevancia del trabajo en un lapso no mayor de dos meses. Las correcciones y sugerencias de los revisores serán enviadas al autor responsable para su corrección e incorporación en el manuscrito. El manuscrito corregido por los autores deberá ser devuelto a la revista, en un lapso no mayor a 30 días; de otra forma se considerará como un manuscrito enviado por primera vez. Una vez aceptado el trabajo, las pruebas de galera, se enviarán al autor responsable.

Los archivos electrónicos se deberán enviar a la Revista de Educación Bioquímica como archivos adjuntos (reb@bq.unam.mx), con atención al Editor en Jefe y a partir de una dirección de correo electrónico que será considerada como la dirección oficial para la comunicación con los autores. El autor responsable deberá identificar plenamente su adscripción con teléfono y dirección postal para comunicaciones posteriores. En el texto del mensaje se debe expresar la solicitud para considerar la posible publicación del artículo, el título del mismo, los nombres completos de los autores y su adscripción institucional, así como el número, tipo y nombre de los archivos electrónicos enviados.