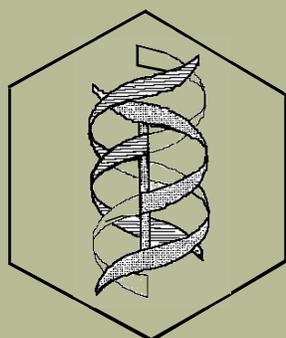


# REB 2011

---

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. 30

No. 3

SEPTIEMBRE 2011

# COMITÉ EDITORIAL

## EDITOR EN JEFE

### JOSÉ VÍCTOR CALDERÓN SALINAS

Departamento de Bioquímica  
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

## EDITORES

### RAFAEL CAMACHO CARRANZA

Instituto de Investigaciones Biomédicas  
Departamento de Medicina, Genómica y Toxicología Ambiental  
Universidad Nacional Autónoma de México

### ALICIA GAMBOA DE BUEN

Instituto de Ecología  
Universidad Nacional Autónoma de México

### 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

### GRACIELA MEZA RUIZ

Instituto de Fisiología Celular  
Universidad Nacional Autónoma de México

### LUIS ORTIZ HERNÁNDEZ

Departamento de Atención a la Salud  
Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco

### MARÍA ESTHER REVUELTA MIRANDA

Sección Bioquímica y Farmacología Humana  
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

### GUADALUPE REYES CRUZ

Departamento de Biología Celular  
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

### 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"

## 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

### 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

### 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., México

### AURELIO MENDOZA MEDELLÍN

Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma del Estado de México

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

**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; 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.

## CONTENIDO

### COMITÉ EDITORIAL

#### EDITORIAL

BOLETÍN DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA (BEB)  
LOS PRIMEROS DIEZ AÑOS, 1982 A 1991  
Jesús Manuel León Cázares.....93

#### ARTÍCULOS

F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATP SINTASA Y SUS DIFERENCIAS  
ESTRUCTURALES  
Araceli Cano-Estrada y  
Diego González-Halphen.....98

MOVILIZACIÓN DE MANANOS DE RESERVA  
EN SEMILLAS DURANTE LA GERMINACIÓN  
Y POST-GERMINACIÓN  
Aurora Lara-Núñez y  
David Manuel Díaz-Pontones.....109

LA CÉLULA SINTÉTICA  
¿UN PASO HACIA LA VIDA ARTIFICIAL?  
Aurora de la Paz Orozco.....116

### OTRAS COMUNICACIONES

CRUCIBIOQ  
INTEGRACIÓN METABÓLICA  
Yolanda Saldaña Balmori.....122

OBITUARIO  
JOSÉ LAGUNA GARCÍA  
Enrique Piña.....125

A LA MEMORIA DEL  
DR. MARCOS ROJKIND MATLUK  
José Víctor Calderón Salinas.....126

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ  
INTEGRACIÓN METABÓLICA  
Yolanda Saldaña Balmori.....129

INSTRUCCIONES PARA LOS  
COLABORADORES DE LA REVISTA DE  
EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....130

# EDITORIAL

## BOLETÍN DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA (BEB) LOS PRIMEROS DIEZ AÑOS, 1982 A 1991

En febrero pasado, recibí la llamada de José Víctor Calderón Salinas, para invitarme a escribir algo para la conmemoración de los diez años de la Revista de Educación Bioquímica (REB), 2002-2012. Es en momentos como ese, que se aprecia el hábito de "ratón de biblioteca", que hace que algunas personas guarden, por no decir atesoren, documentos en que se registran algunos acontecimientos que, al paso del tiempo, pueden resultar significativos para quienes participaron en ellos y para el que conservó los documentos. Sin embargo, en ocasiones, la costumbre de "archivar" puede sólo resultar en la acumulación de una pila más de papel o bien, como en el caso que nos ocupa, en tener a la mano un acervo de información y de antecedentes valiosos, que en este caso hacen posible participar en sucesos como el que motivó la invitación de José Víctor; es decir, el décimo aniversario de la Revista de Educación Bioquímica (REB). Al aceptar dicha invitación, le pregunté qué le parecería que se redactara algo sobre la historia de la revista original, el Boletín de Educación Bioquímica (BEB), que transcurrió en los primeros diez años, de 1982 a 1991; dado que su respuesta fue afirmativa, pongo a la consideración de los lectores algunas de las experiencias que ocurrieron en ese decenio.

La primera reunión del Comité Editorial del BEB, se realizó en la sala de juntas del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, el 7 de Enero de 1982 y contó con la asistencia de: Alfonso Cárabez Trejo, Guillermo Carbajal Sandoval, Alberto Hamabata Nishimuta, José Antonio Holguín Hueso, Enrique Piña Garza, Manuel L Robert, Sergio Sánchez Esquivel, Saúl Villa Treviño y del que esto escribe. En ella se definieron las características generales del Boletín y se inició la planeación del primer número, que se publicó en Marzo de ese mismo año. A partir del 23 de Marzo, se incorporó al Comité, Yolanda Saldaña Balmori, en calidad de coordinadora editorial. En este primer número del primer volumen, el editorial estuvo a cargo de Enrique Piña Garza y los artículos fueron escritos por



Jesús Adolfo García Sáinz y sus colaboradores, del entonces Centro de Investigaciones en Fisiología Celular, ahora Instituto, y por Alberto Sols, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Madrid. Se anexa la imagen de la portada correspondiente (Fig. 1).

Al paso del tiempo, la integración del Comité Editorial se fue modificando, por la salida de Manuel L Robert (Marzo de 1983), de Saúl Villa Treviño (Junio de 1983), de José Antonio Holguín Hueso (Junio de 1987); así como por la incorporación de nuevos editores, como Guillermo Álvarez Llera (Marzo de 1984 a Junio de 1987), Alberto Huberman Wajzman y Carlos Larralde Rangel (Marzo de 1989). A partir de Marzo de 1989, el Comité contó

con la participación de Alicia Cea Bonilla, como editor asociado (hasta Diciembre de 1990) y de Elisa Mora, como asistente editorial. En Marzo de 1990, se reintegra como editor asociado, Guillermo Álvarez Llera.

A principios de 1982, el Comité Editorial decidió que el número 2, correspondiente a Junio, se dedicara a la Sociedad Mexicana de Bioquímica, que en ese entonces cumplía 25 años de vida, según lo refiere en el editorial correspondiente, el Dr. Edmundo Calva. En ese mismo número, en el artículo firmado por el Dr. Guillermo Carvajal, intitulado "Semblanza de los primeros 10 años de la Sociedad Mexicana de Bioquímica", en la página 26, se incluye una fotografía, de un innegable valor histórico, en la que aparecen 14 de los 15 fundadores de esa Sociedad.

Durante casi ocho años, el BEB siguió publicándose, hasta que un acontecimiento relevante, le dio un nuevo carácter a la publicación, pues el 18 de Agosto de 1989, en una reunión que ocurrió en la Sala de Juntas del Instituto de Investigaciones Biomédicas, de la Universidad Nacional Autónoma de México, en que participaron, según consta en el acta constitutiva correspondiente (Fig. 2 y 3): Alfonso Cárabez Trejo, Guillermo Carbajal Sandoval, Alberto Hamabata Nishimuta, Alberto Huberman Wajzman, Carlos Larralde Rangel, Jesús Manuel León Cázares, Enrique Piña Garza, Yolanda Saldaña Balmori y Sergio Sánchez Esquivel, para fundar, por unanimidad de votos, la Sociedad Mexicana de Profesores de Bioquímica, Asociación Civil. En esa misma asamblea y también por unanimidad de votos, se designó como primer presidente de la recién constituida Sociedad, a Enrique Piña Garza a quien la asamblea encarga que se realice la protocolización del acta correspondiente, ante notario público.

El trámite de protocolización se hace en la Notaría 155 del Distrito Federal, a cargo del Licenciado Pablo Antonio Pruneda Padilla, el 28 de Agosto de 1990 (Fig. 4). En el documento de "Protocolización de acta constitutiva, Lista de asistencia y Estatutos de la denominada Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, Asociación Civil", en el apartado de los Estatutos, donde se define su objeto social (Fig. 5), se especifica en el inciso "i" que la Asociación debe: *asumir la responsabilidad de la publicación del "Boletín de Educación Bioquímica" (BEB), revista de difusión, publicada trimestralmente y fundada en 1982, que será su órgano oficial de comunicación.*

Es así como estando a punto de cumplir diez años de publicarse, el BEB adquiere una nueva responsabilidad y se constituye en el instrumento oficial de comunicación de la recién formada aso-

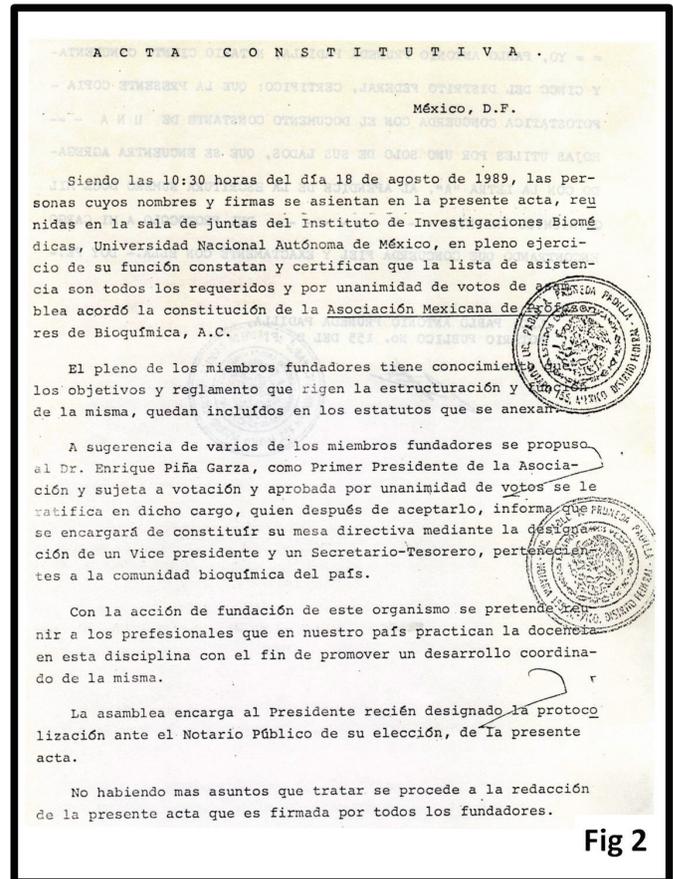


Fig 2

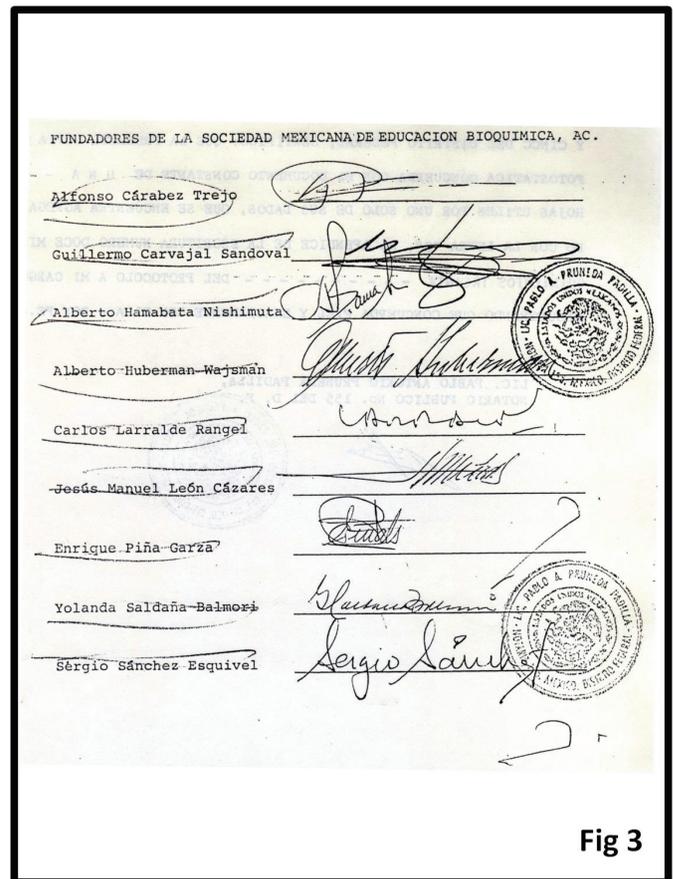


Fig 3

**PABLO ANTONIO PRUNEDA PADILLA**

Notaría 155 del D. F.

Testimonio de: LA PROTOCOLIZACION DE ACTA CONSTITUTIVA, LISTA DE ASISTENCIA Y ESTATUTOS DE LA ASOCIACION DENOMINADA: "ASOCIACION MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUIMICA" ASOCIACION CIVIL, QUE SE REALIZA A SOLICITUD DEL SEÑOR ENRIQUE PIÑA GARZA, QUIEN COMPARECE EN SU CARACTER DE ASOCIADO FUNDADOR Y PRESIDENTE DE LA MESA DIRECTIVA DE DICHA ASOCIACION.

No. 12,530 Vol. 330 Fa. 271

México, D. F. OCTUBRE DE 1990.

Cotizó \_\_\_\_\_ alca\*

**Fig 4**

ciación académica. Sin embargo, es precisamente en 1991 cuando el BEB pasa por una situación crítica que lo lleva a publicar, los cuatro números correspondientes a ese año, en un solo volumen, que incluye cuatro editoriales y cuatro trabajos, uno para cada número; es decir, se habían producido 37 boletines, en lugar de 40.

En aquel momento y a pesar de las circunstancias, el Comité Editorial decidió que el décimo aniversario, merecía un número especial, tanto para conmemorar los esfuerzos realizados, como el logro de haberla mantenido en circulación, a pesar de los contratiempos que, como en toda tarea que no sólo depende de quienes desean realizarla directamente, sino también de los que deberán colaborar para mantenerla viva; es decir, los autores de los trabajos indispensables para conservar el sentido de un órgano de difusión del conocimiento y desde luego, los lectores en quienes se pensó al fundarla y que hacían funcionar el binomio autor-lector.

En la presentación del volumen conmemorativo (Fig. 6), intitulado "Hacia el segundo decenio del BEB", los editores escribieron:

*El nacimiento de una revista científica, produce en sus promotores todos los síntomas e interrogantes que se manifiestan en los progenitores, ante un alumbramiento inminente. Por un lado, la esperanza despertada por algo que surge prácticamente de la nada, pero que promete mucho, y por otro lado, la angustia y las dudas: ¿será viable? ¿gozará de una vida larga? ¿tendrá éxito?...*

*Hace sólo diez años nació el Boletín de Educación Bioquímica (BEB), gracias al entusiasmo y al optimismo (y hacía falta buena dosis de ambos), de un grupo de profesores e investigadores de las Facultades de Medicina, de Química, de los Institutos de Fisiología Celular, de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México, de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, del Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional y del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". El resultado, aquilatado por su repercusión en el medio académico, puede considerarse todo un éxito ya que, venciendo dificultades previsibles e imprevisibles, ha logrado sobrevivir a su etapa más delicada, la infancia, para arribar de lleno a la adolescencia.*

*Un factor decisivo de este éxito, ha sido la participación de la comunidad académica dedicada a la enseñanza de una materia, cuya dificultad intrínseca a nadie escapa. La contribución de artículos originales o de revisión por parte de los miembros de esta comunidad, ha permitido que nuestro público lector amplíe su*

= 4 =

ción bioquímica, puedan ser de interés para los Asociados. -- f).- Ofrecer a sus Asociados, acceso a textos y material didáctico de Bioquímica y disciplinas afines.----- g).- Promover y ejecutar actividades que se relacionan con la superación profesional de sus Asociados, como la organización de seminarios, talleres, cursillos, conferencias y congresos. h).- Promover la publicación de monografías, manuales de prácticas, libros y diversos materiales de apoyo a la docencia.-- i).- Asumir la responsabilidad de la publicación del "boletín de Educación Bioquímica" (BEB), revista de difusión, publicada trimestralmente y fundada en 1982, que será su órgano oficial de comunicación.-----

i).- Asumir la responsabilidad de la publicación del "boletín de Educación Bioquímica" (BEB), revista de difusión, publicada trimestralmente y fundada en 1982, que será su órgano oficial de comunicación.-----

sean necesarios.-----

= E).- Que el patrimonio de la Asociación conforme al artículo quinto de los Estatutos Sociales, es de NOVECIENTOS MIL PESOS, MONEDA NACIONAL, constituido por la aportación de CIENTO MIL PESOS, MONEDA NACIONAL, por cada asociado fundador y conforme a la lista de asistencia, los fundadores son nueve:-----

= = C U A R T A.----- En cumplimiento del artículo treinta y uno del Reglamento de la Ley para Promover la Inversión Mexicana y Regular la Inversión Extranjera, se convi

**Fig 5**



*panorama de la especialidad o profundice sus conocimientos en un capítulo concreto de la misma.*

Además del editorial del que se han tomado estas partes, el volumen conmemorativo consta de la relación de integrantes del Comité Editorial que participó en el decenio de 1982 a 1991; de once editoriales y 27 artículos completos que fueron seleccionados por Alberto Huberman Wajzman, Alberto Hamabata Nishimuta y el que esto escribe. Así se constituyeron las 232 páginas del Volumen conmemorativo. Durante su elaboración, la sala de juntas del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, de la Universidad Nacional Autónoma de México, se transformó en un "taller" en que varios de los integrantes del Comité Editorial, se dedicaron, al copiado, cortado y pegado, de los materiales que constituyeron el original de aquel volumen, que se imprimió en los Talleres Gráficos de la Facultad de Medicina, de la Universidad Nacional Autónoma de México, en Octubre de 1992.

Si se piensa en cómo el BEB siguió evolucionando a partir de esa época, se verá que su avance no se ha detenido y que ha sabido adaptarse a las nuevas condiciones del ámbito de la enseñanza y la

divulgación científica, al entrar de lleno al uso de las nuevas tecnologías del manejo de la información, y ponerse al alcance de los lectores también en su propio sitio en internet, donde puede consultarse desde el ejemplar de Junio del 2002, ahora como Revista de Educación Bioquímica (REB).

Antes de que el desarrollo de este tipo de herramientas electrónicas, llegara a su nivel actual, en nuestro caso, hubiera sido impensable que se pudiera dar un curso simultáneamente a más de 300 alumnos, a menos que se contara con grandes auditorios, aunque esto no eliminaría las desventajas propias de esas condiciones; sin embargo, actualmente participamos en la impartición de esos mismos cursos propedéuticos, a verdaderas multitudes, que pueden estudiar nuestras ilustraciones y tenernos repitiendo las explicaciones correspondientes, cuantas veces quieran; además de que en caso de dudas o comentarios, pueden comunicarse con nosotros, prácticamente en cualquier momento, para que se les ayude a resolverlas o para comentar sobre los materiales del curso. Esto mismo ha sucedido con la Revista de Educación Bioquímica (REB) que ahora está disponible, de pasta a pasta. En una de las últimas visitas al sitio de la REB, me correspondió el número 31580, ¡vaya multitud!

Sin embargo; a pesar de los avances en la tecnología, es indudable que la parte fundamental del trabajo académico, sigue y seguramente seguirá estando en el compromiso de los participantes; pues aún es el grupo que forma el Comité Editorial actual, el que lleva sobre los hombros un mundo de circunstancias y condiciones que hacen pensar que el Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1912, Alexis Carrel (1873-1944), tenía toda la razón al escribir en 1931, en el artículo publicado en el *Science* 73, 1890:297-303: *The new cytology ...el concepto es más importante que el método, las técnicas sólo son las servidoras de las ideas. No tienen gran poder en sí mismas.*

En el editorial del primer número, Enrique Piña Garza escribió, después de las palabras de Don Quijote: "*Desocupado lector, sin juramento...*": "Como sucede en muchas actividades humanas, en particular con la edición de publicaciones periódicas, el primer número es una meta, un fin en sí mismo y al mismo tiempo el inicio de un esfuerzo, de otra meta, cuyo fin está dado por la imaginación de cada uno de los participantes en su elaboración y de cada uno de los lectores". Este editorial termina con la frase del libro del Job, que dice: Después de esto, vivió Job todavía hasta la edad de 140 años, y vio a sus hijos y a los hijos de sus hijos, cuatro generaciones. Esperamos que lo que se inició con el Boletín de Educación Bioquímica y que está siendo

continuado con la Revista de Educación Bioquímica, tenga todavía mucho camino por delante y que en los trabajos propios de ese trayecto, no le falten los entusiastas y los optimistas.

Agradezco a José Víctor, la oportunidad de haber podido revivir toda una década de trabajo en el Comité Editorial del BEB. Fue muy interesante releer las minutas de las reuniones, las opiniones editoriales de diversos trabajos, aceptados o rechazados, que me permitió darme cuenta que en

particular, esa pila de papeles, representa muchas horas de trabajo, de esfuerzos, de dificultades y de satisfacciones, de un grupo de personas que no perdió ni el entusiasmo ni el optimismo. ¡Gracias!

Mayo del 2011

Jesús Manuel León Cázares  
Escuela de Gerontología "Heberto Alcázar Montengro"  
S. C. y Facultad de Medicina de la Universidad  
Autónoma de Querétaro

# F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATP SINTASA Y SUS DIFERENCIAS ESTRUCTURALES\*

Araceli Cano-Estrada y Diego González-Halphen

Departamento de Genética Molecular, Instituto de Fisiología Celular  
Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F. Correo E: ecano@email.ifc.unam.mx

## RESUMEN

La estructura de la F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATPasa o F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATP sintasa es muy importante para entender su funcionamiento, por lo que ha sido de gran interés estudiar las subunidades que la componen, la interacción entre ellas y su función dentro de la enzima. La estructura de la F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATPasa varía de una especie a otra, encontrándose subunidades específicas de cada especie y siendo más compleja la estructura en los organismos más evolucionados; además estudios recientes han demostrado la presencia de subunidades novedosas dentro de la estructura de la ATP sintasa de algunas especies como las algas clorofíceas, el parásito *Trypanosoma brucei* y protistas como *Tetrahymena thermophila*. En este trabajo se pretende hacer una comparación de las subunidades que forman la F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATPasa de diferentes especies, haciendo hincapié en sus diferencias estructurales.

## ABSTRACT

The structure of the F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATPase or ATP synthase plays an important role in understanding its function. It has been of interest to study the subunits, how they interact between them and what is their function in the enzyme. Many subunits have been conserved through out evolution, counterparts of them are found in the F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATPase of different organisms, yet the number of subunits forming the enzyme complex varies from one species to another. Also there seem to be specific subunits in several species, and in general, the structure is more complex in eukaryotic organisms. Recent studies have demonstrated the presence of novel subunits that form part of the ATP synthase in chlorophyte algae species, in parasites like *Trypanosoma brucei*, and in protists like *Tetrahymena thermophila*. This paper seeks to make a comparison of the subunits that form the F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATPase from different species, stressing their structural differences.

La F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATP sintasa es un complejo enzimático encargado de proveer a la célula la energía necesaria para realizar todos sus procesos vitales mediante la síntesis de ATP, aunque también puede llevar a cabo la hidrólisis de éste, por lo que al complejo también se le nombra F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATPasa. El nombre se debe a que las subunidades pueden separarse en dos dominios estructurales llamados F<sub>1</sub> y F<sub>0</sub> (1). El dominio F<sub>1</sub> está compuesto por subunidades solubles y es el dominio catalítico de la enzima, mientras que el F<sub>0</sub> es el dominio membranar. Ambos dominios están unidos por un tallo central y por un tallo periférico.

La síntesis de ATP está acoplada a un gradiente de potencial electroquímico de protones, que es generado por los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria durante la oxidación de sustratos. Cuando los protones atraviesan la membrana por un conducto formado en el dominio F<sub>0</sub> (entre las subunidades *a* y *c*) provocan un giro de un anillo de proteolípidos formado por la subunidad *c* (Fig. 1). Esta rotación hace girar al tallo central (subunidades *γ* y *ε*) en movimientos de 120°, provocando cambios conformacionales consecutivos en las subunidades catalíticas (subunidades *α* y *β*) e induciendo la unión de sustratos

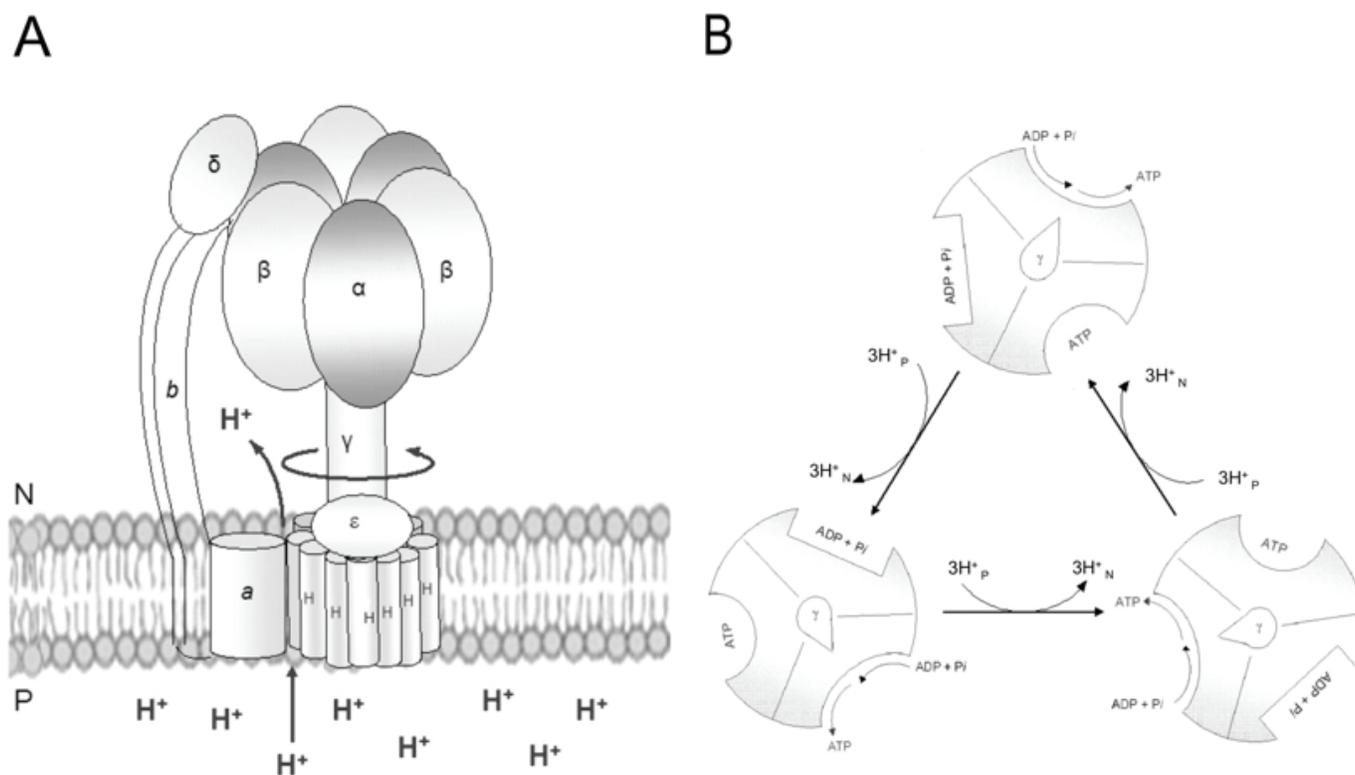
## PALABRAS

### CLAVE:

F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATP sintasa, estructura, subunidades, homología.

## KEY WORDS:

F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATP synthase, structure, subunits, homology.



**Figura 1.** El mecanismo catalítico de la ATP sintasa. (A) Los protones atraviesan la membrana del lado P hacia el lado N a favor de su gradiente electroquímico, por un conducto formado entre las subunidades a y c, provocando un giro de 120° en la subunidad  $\gamma$ , que a su vez produce cambios conformacionales en las subunidades catalíticas. (B) Las tres subunidades catalíticas  $\beta$  adquieren conformaciones diferentes durante la síntesis de ATP: abierta, semiabierta y cerrada. Cuando la subunidad pasa del estado cerrado al abierto se libera una molécula de ATP, y a su vez se captan las moléculas de ADP y fosfato (2). Con estos sustratos, la subunidad  $\beta$  cambia a una conformación semiabierta, donde se lleva a cabo la reacción de formación del ATP, y posteriormente uno de los sitios catalíticos se abre para liberar el producto. Este ciclo se repite en forma alterna en las tres subunidades  $\beta$  de la ATP sintasa.

(ADP + Pi), la síntesis de ATP y su liberación (2).

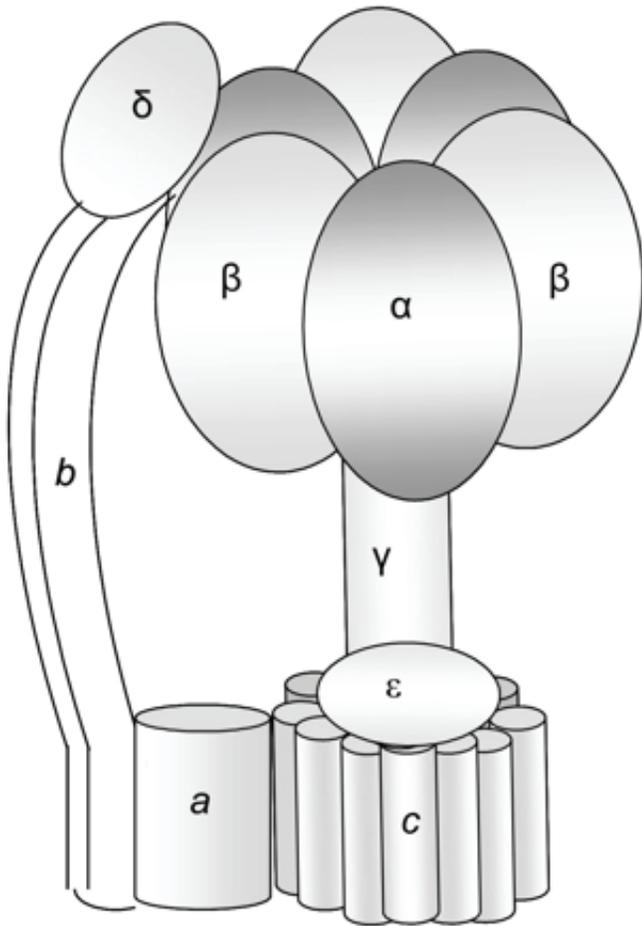
A la ATP sintasa se le representa como un motor molecular debido a su mecanismo catalítico, y por lo tanto consta de un rotor y de un estator. El rotor está compuesto por el tallo central de la enzima y el anillo de proteolípidos. Estas subunidades están involucradas en el movimiento de la enzima durante la catálisis, mientras que el estator lo forman las subunidades del tallo periférico, las cuales se mantienen estáticas durante la síntesis de ATP y a su vez mantienen fijas a las subunidades catalíticas (3).

Existe evidencia de que la ATP sintasa mitocondrial, dentro de su ambiente fisiológico, forma oligómeros. Se ha propuesto que este arreglo de la F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATPasa induce la curvatura de las crestas mitocondriales, favoreciendo así la formación del gradiente electroquímico de protones (4). La ATP sintasa es una enzima altamente conservada, sobre todo en aquellas subunidades involucradas

en la catálisis; sin embargo, existen subunidades específicas según la especie. En este trabajo se presentan las diferentes subunidades que forman parte de la F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATPasa de las especies más estudiadas, haciendo una comparación entre ellas, señalando aquellas que están altamente conservadas y aquellas que son específicas de cada especie.

## LA ESTRUCTURA DE LA ATP SINTASA DE LAS BACTERIAS

Las bacterias tienen la estructura más simple de la F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATP sintasa; cuentan con las subunidades mínimas indispensables para que la enzima lleve a cabo la síntesis de ATP. El complejo más estudiado es el de la bacteria *Escherichia coli*. La enzima está compuesta por 8 diferentes subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ , a, b y c (ver Tabla 1). El sector membranal F<sub>0</sub> está compuesto por las subunidades a, b, c, mientras que el sector hidrofílico F<sub>1</sub> lo componen las



**Figura 2.** La estructura de la ATP sintasa bacteriana. La componen las subunidades catalíticas  $\alpha$  y  $\beta$ , las cuales forman un hetero hexámero soluble en el dominio  $F_1$  de la enzima. El tallo central, compuesto por las subunidades  $\gamma$  y  $\epsilon$ , interactúa con el anillo de subunidades  $c$ ; formando el rotor de la enzima. El estator está compuesto por un dímero de subunidades  $b$  que se unen al dominio  $F_0$  por la interacción con la subunidad  $a$  y al dominio  $F_1$  por la interacción con la subunidad  $\delta$ .

subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  (Fig. 2). Las subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$  son las subunidades catalíticas. La enzima posee tres subunidades  $a$  y tres subunidades  $\beta$  que interactúan alternadamente entre sí formando un hetero hexámero (Fig. 2).

La estructura cristalográfica del dominio  $F_1$ , en ausencia de la subunidad  $\delta$ , fue resuelta para la enzima de *E. coli* (5). Sus coordenadas atómicas fueron registrada en el PDB, por las siglas en inglés de Banco de Datos de Proteínas, con la clave de acceso: 1jnv. En esta conformación se observa que la subunidad  $\gamma$  penetra en la cavidad del hetero hexámero y tiene una estructura formada por hélices entrecruzadas. Se extiende 45 Å desde la base de las subunidades catalíticas hasta la superficie

de la membrana, donde entra en contacto con las subunidades  $\epsilon$  y  $c$  por medio de un dominio globular (6). Al conjunto de subunidades  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $c$  se le conoce como el rotor de la enzima. Se ha propuesto que la subunidad  $\epsilon$  es la proteína reguladora de la síntesis o hidrólisis del ATP en el complejo bacteriano, actuando como una palanca que controla la dirección de la rotación en respuesta a la concentración de nucleótidos o a la presencia del gradiente electroquímico de protones (7). El extremo carboxilo terminal (C-terminal) de la subunidad  $\epsilon$  tiene cambios conformacionales e interactúa simultáneamente con la subunidad  $\beta$  en el dominio  $F_1$  y con la subunidad  $c$  en el dominio  $F_0$ .

La subunidad  $c$  es una proteína hidrofóbica compuesta por dos estructuras de  $\alpha$  hélices anti-paralelas conectadas por una asa hidrofílica (8). Este arreglo forma un anillo compuesto por un total de 10 subunidades  $c$  en la ATPasa de *E. coli*, según estudios de entrecruzamientos (9).

La subunidad  $\alpha$  también se encuentra embebida en la membrana. No se conoce su estructura, pero su secuencia de aminoácidos predice 6 posibles cruces transmembranales. Se une al dominio  $F_1$  por el brazo periférico o estator de la enzima formado por la subunidad  $\delta$  y un dímero de subunidades  $b$  ( $b_2$ ) (Fig. 2). El brazo periférico de la enzima fue observado por primera vez gracias a estudios de crio-microscopía electrónica de la enzima de *E. coli* (10). La subunidad  $b$  forma principalmente al brazo; su estructura es la de una única hélice alargada, de la cual el extremo amino terminal (N-terminal) se inserta en la membrana y el resto se define como un dominio citoplasmático que dimeriza formando una estructura de hélice enrollada y donde el extremo C-terminal interactúa con la subunidad  $\delta$ , formando el complejo  $\delta b_2$  (11). Sin embargo, los detalles moleculares de esta interacción todavía no se conocen. En la parte más alta del complejo se encuentra la subunidad  $\delta$ , que presenta una estructura de seis  $\alpha$ -hélices hidrofílicas. Interactúa por medio de su extremo N-terminal con los primeros 22 aminoácidos de la subunidad  $\alpha$  (12), de acuerdo a estudios de resonancia magnética nuclear (NMR) (PDB 1ABV).

## LA ESTRUCTURA DE LA ATP SINTASA DE LA LEVADURA Y LOS MAMÍFEROS

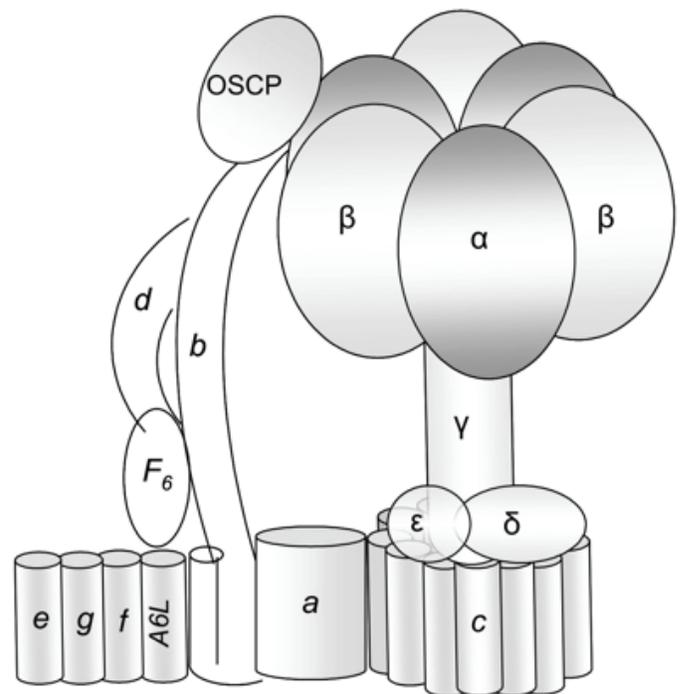
A diferencia de la  $F_1F_0$ -ATP sintasa de las bacterias, el complejo enzimático de los eucariontes presenta una estructura más elaborada; sin embargo, conserva homólogos de las subunidades bacterianas (Tabla 1). Los complejos enzimáticos de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* y de corazón de bovino han sido de los más estudiados.

La F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATPasa mitocondrial conserva las subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $c$ ,  $a$  y cuenta con una subunidad  $\delta$ , que no presenta similitud con la  $\delta$  bacteriana, y que forma parte del tallo central de la enzima, interactuando con las subunidades  $\gamma$  y  $\epsilon$ , aunque la función que desempeñan estas subunidades dentro del complejo no es del todo clara. La proteína OSCP (proteína que confiere sensibilidad al inhibidor oligomicina) sustituye a la subunidad  $\delta$  en la parte más alta de la ATPasa mitocondrial. Presenta un plegamiento muy similar a su contraparte en bacterias, por lo que la interacción con la subunidad  $\alpha$  se conserva.

La estructura del tallo periférico es la que más difiere respecto a la enzima bacteriana (Tablas 1 y 2). El tallo periférico de la ATP sintasa mitocondrial está compuesto por una sola copia de las subunidades OSCP,  $b$ ,  $d$  y F<sub>6</sub> (Fig. 3), de acuerdo con experimentos de interacción *in vitro* con proteínas recombinantes de estas subunidades (13). La estructura del tallo periférico de la ATP sintasa de bovino fue resuelta a 2.8 Å (14) gracias a estudios de cristalografía (PDB 2CLY). En su conformación se observa que la subunidad  $b$ , conocida en *S. cerevisiae* como subunidad 4, es la principal formadora del tallo periférico y aunque su secuencia de aminoácidos no tiene una alta similitud con la secuencia de la subunidad  $b$  de las bacterias, las dos subunidades tienen una estructura muy parecida. Sin embargo, la región extrínseca de la proteína no dimeriza. Otra proteína que interactúa con la subunidad  $b$  formando parte del tallo periférico es la subunidad  $d$  (Fig. 3), con una estructura de cinco  $\alpha$ -hélices que no presentan ninguna región altamente hidrofóbica, por lo que no entran en contacto con la región membranal (14, 15). La subunidad homóloga en levadura es 16 aminoácidos más grande. La subunidad  $d$  interactúa con la subunidad  $b$  a través de tres  $\alpha$ -hélices entrecruzadas (14). F<sub>6</sub> es otra proteína que forma parte del brazo periférico (Fig. 3); su contraparte en *S. cerevisiae* es la subunidad  $h$ . Su conformación dentro del complejo es la de una proteína alargada donde una  $\alpha$ -hélice localizada en su extremo N-terminal se encuentra próxima a una  $\alpha$ -hélice en el extremo C-terminal de la subunidad OSCP, estabilizando la interacción entre la subunidad OSCP y la subunidad  $b$ , la cual es a través de  $\alpha$ -hélices.

Detalles moleculares de la interacción del tallo periférico con el dominio F<sub>1</sub> se observan en la estructura cristalográfica resuelta a 3.2 Å (15) (PDB 2WSS), aunque sólo algunas regiones de las subunidades que comprenden el tallo periférico pudieron ser resueltas.

Además de estas dos subunidades, la F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATPasa de los eucariontes presenta las subunidades membranales  $e$ ,  $f$ ,  $g$  y A6L (Fig. 3). El homólogo de



**Figura 3.** La estructura de la ATP sintasa de los mamíferos. Es más compleja que la ATP sintasa bacteriana. Sin embargo, conserva las subunidades catalíticas, así como las subunidades que forman el rotor de la enzima. La mayor diferencia se encuentra en las subunidades que componen el estator de la enzima. Éste está compuesto por una subunidad  $b$ ,  $d$ , y F<sub>6</sub> y OSCP, ésta última es homóloga de la subunidad  $\delta$  en bacteria. Además, cuenta con subunidades membranales, llamadas supernumerarias, que se encargan de la dimerización de la enzima. La ATP sintasa de los mamíferos es muy parecida a la ATP sintasa de la levadura, excepto que ésta última cuenta con dos subunidades supernumerarias adicionales,  $k$  e  $i$ .

A6L en la levadura es la subunidad 8. El complejo enzimático de las levaduras también posee las subunidades  $i$  (algunas veces llamada subunidad  $j$ ) y  $k$  que también se anclan a la membrana (Fig. 3). Todas ellas son proteínas pequeñas, compuestas por 60 a 110 aminoácidos. La función de estas proteínas, denominadas supernumerarias, no es del todo clara; sin embargo, se ha demostrado que las subunidades A6L (o subunidad 8),  $f$ ,  $e$ ,  $i$  son necesarias para el ensamble del dominio F<sub>0</sub> y por lo tanto son indispensables para el funcionamiento de la enzima (16). Por otra parte, se ha probado que las subunidades  $e$  y  $g$  están involucradas en la dimerización de la enzima (17). El dominio GXXXG es importante para la dimerización y se localiza en la región membranal de la subunidad  $g$  (18). La subunidad  $k$  parece ser necesaria para la expresión de las subunidades  $g$  y  $e$  (19).

TABLA1. SUBUNIDADES CONSERVADAS EN LA ESTRUCTURA DE LA ATP SINTASA DE DIFERENTES ESPECIES													
<i>E. coli</i>		<i>S. cerevisiae</i>		Bovino		<i>Arabidopsis thaliana</i>		<i>C. reinhardtii</i>		<i>T. brusei</i>		<i>T. thermophila</i>	
Subunidad	No. Acceso NCBI	Subunidad	No. Acceso NCBI	Subunidad	No. Acceso NCBI	Subunidad	No. Acceso NCBI	Subunidad	No. Acceso NCBI	Subunidad	No. Acceso NCBI	Subunidad	No. Acceso NCBI
α	AAA24735	α	P07251	α	P19483	α	NP_085571	α	EDP07337	α	AAZ12804	α	XP_001027692
β	AAA24737	β	P00830	β	P00829	β	At5g08670/80/90	β	EDP04740	β	AAZ10173	β	XP_001032631
γ	AAA24736	γ	P38077	γ	P05631	γ	At2g330400	γ	ED097956	γ	EAN77450	γ	XP_001010761
ε	AAA24738	ε	P21306	ε	P05632	ε	At1g51650	ε	EDP06388	ε	EAN77924	-----	-----
c	AAA24732	c	P61829	c	P32876/P07926/Q3ZC75	c	NP_085561	c	EDO97408/EDO97377	c	EAN77586	c	NP_149381
δ	AAA24734	OSCP	P09457	OSCP	P13621	OSCP	At5g13450	OSCP	EDP01322	OSCP	EAN78209	OSCP	XP_001025180
a	AAA24731	a	P00854	a	P00847	a	NP_085524	a	EDP09230	a	AAA97428	Ymf66	NP_149365
b	AAA24733	Su 4	P05626	b	P13619	Orf25	NP_085524	-----	-----	b	AAZ11286	putativas subunidades b	XP_001031468/ XP_001032687/ XP_001016306
-----	-----	δ	Q12165	δ	P05630	δ	At5g47030	δ	EDO99236	δ	AAZ12057	δ	-----
-----	-----	d	P30902	d	P13620	d	At3g52300	-----	-----	-----	-----	putativa subunidad d	XP_001013499
-----	-----	h	Q12349	F6	P02721	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
-----	-----	Su 8	P00856	A6L	P03929	orfB	NP_085508	-----	-----	-----	-----	-----	-----
-----	-----	e	P81449	e	Q00361	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
-----	-----	f	Q06405	f	Q28851	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
-----	-----	g	Q12233	g	Q28852	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
-----	-----	Inh1	P01097	IF1	P01096	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

TABLA2. SUBUNIDADES NO CONSERVADAS DENTRO DE LA ESTRUCTURA DE LA ATP SINTASA DE DIFERENTES ESPECIES											
<i>S. cerevisiae</i>		Bovino		Plantas		Algas clorofíceas		<i>T. brusei</i>		<i>T. thermophila</i>	
Subunidad	No. Acceso NCBI	Subunidad	No. Acceso NCBI	Subunidad	No. Acceso NCBI	Subunidad	No. Acceso NCBI	Subunidad	No. Acceso NCBI	Subunidad	No. Acceso NCBI
i/j	P81450	Factor B	P22027	F <sub>A</sub> D	At2g21870	ASA1	EDP03873	Tb927.5.2930	AAZ11406	146185889	XP_001032687
k	P81451	MLQ	PI4790	-----	-----	ASA2	EDP00850	Tb11.02.4120	EAN79587	229594811	XP_001032843
Stf1	P01098	AGP/DAPIT	Q3ZBI7	-----	-----	ASA3	EDO98373	Tb10.6k15.0480	EAN78377	146161614	XP_001007749
Stf2	P16965/Q06177	-----	-----	-----	-----	ASA4	EDP08830	Tb927.3.1690	AAZ10204	118399953	XP_001032300
-----	-----	-----	-----	-----	-----	ASA5	EDP00370	Tb11.47.0022	EAN79106	118366175	XP_001016306
-----	-----	-----	-----	-----	-----	ASA6	EDP06853	Tb927.7.840	AAZ12149	118370910	XP_001018655
-----	-----	-----	-----	-----	-----	ASA7	EDP00858	Tb11.03.0475	EAN79040	229594147	XP_001029413
-----	-----	-----	-----	-----	-----	ASA8	EDP01930	Tb927.2.3610	AAQ15818	146180703	XP_001021321
-----	-----	-----	-----	-----	-----	ASA9	EDP02597	Tb927.3.2880	AAZ10322	118398278	XP_001031468
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	Tb927.3.2180	AAZ10253	118398135	XP_001031397
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	Tb927.5.3090	AAZ11422	146184052	XP_001027673
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	Tb927.4.3450	AAZ10936	-----	-----
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	Tb927.8.3320	AAZ13097	-----	-----
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	Tb10.70.7760	EAN77482	-----	-----

Debido a su complejidad, la ATP sintasa mitocondrial cuenta con una subunidad adicional que se encarga de regular su actividad enzimática. En los mamíferos se le conoce como IF<sub>1</sub> y en la levadura como Inh1 (Tabla 1). El sitio responsable de la inhibición lo forman 6 aminoácidos, Phe17, Arg20, Glu21, Arg22, Glu25 y Phe28; esta región se une a la subunidad β formando el complejo F<sub>1</sub>-IF<sub>1</sub> (PDB 1OHH) (20). En la levadura, la proteína inhibidora se estabiliza con otras dos proteínas llamadas Stf1 y Stf2, por las siglas en inglés de factores de estabilización (Tabla 2), las cuales incrementan la acción inhibitoria sobre la ATP sintasa (21).

Recientemente se ha descrito la presencia de tres proteínas asociadas a la ATP sintasa de los mamíferos, que no son componentes del dominio catalítico ni del estator de la enzima, y se les ha denominado factor B, MLQ y AGP o también llamada DAPIT, por las siglas en inglés de proteína asociada con la diabetes en los tejidos sensibles a la insulina (Tabla 2). El factor B es importante para mantener el gradiente de potencial electroquímico de la membrana mitocondrial, ya que la carencia de este factor resulta en un desacoplamiento (22). El papel que desempeñan las otras dos proteínas aún no es claro, aunque podrían estar involucradas en el metabolismo energético celular, o bien en la organización supramolecular de complejos de la fosforilación oxidativa, en especial de los oligómeros de la ATP sintasa mitocondrial.

## LA ATP SINTASA DE LAS PLANTAS

En comparación con la estructura de la ATP sintasa de los mamíferos o la levadura, que han sido muy estudiadas, poco se sabe de la estructura de la ATP sintasa de las plantas. Se ha purificado el complejo enzimático de especies como papa, espinaca y *Arabidopsis thaliana*, identificando sus distintos componentes. El dominio F<sub>1</sub> de la enzima de las plantas se encuentra altamente conservado y está formado por las subunidades catalíticas α y β, así como las subunidades γ, δ y ε (Tabla 1). Las subunidades α, β y γ presentan una similitud alta con sus contrapartes en las bacterias y los mamíferos; por el contrario, las subunidades δ y ε tienen una similitud menor con sus contrapartes en bovino, aunque sus estructuras sean muy parecidas. Los genes que codifican para la subunidad a y c, las cuales forman parte de dominio F<sub>0</sub>, se han encontrado en el genoma de varias especies de plantas, incluyendo a *A. thaliana* (23, 24). También están presentes los genes que codifican para ortólogos de la subunidad OSCP y la subunidad d, componentes del tallo periférico. A la subunidad OSCP también se le denomina subunidad δ' debido a su similitud

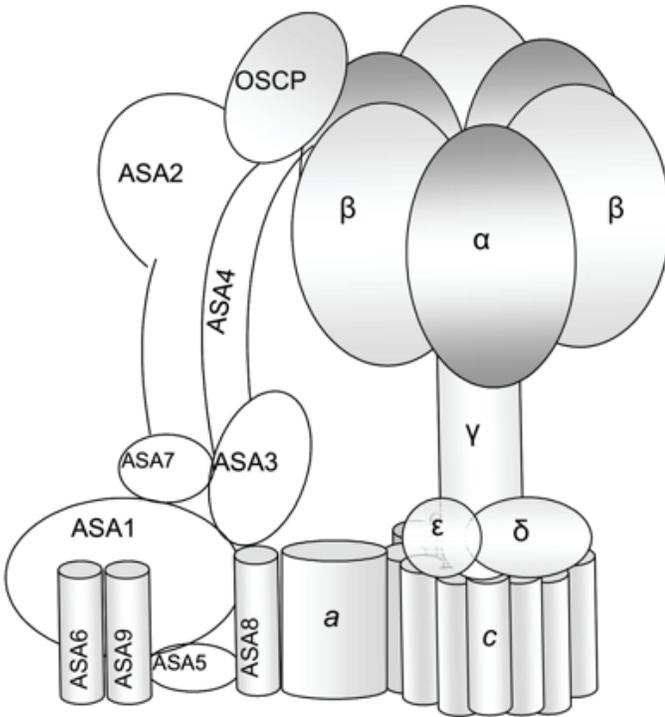
con la subunidad δ de las bacterias y los cloroplastos. Sin embargo, poco se conoce del resto de los componentes del dominio F<sub>0</sub> y del estator de las plantas, debido a la baja similitud que presentan las subunidades asociadas a estos dominios.

Otras subunidades que fueron identificadas como constituyentes de la F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATPasa de las plantas son las proteínas orfB, orf25 y FAd (24, 25) (Tabla 2). Aunque la similitud de la subunidad orfB con la subunidad A6L de los mamíferos o la subunidad 8 de la levadura es baja, se han propuesto que son homólogos. Por otra parte, estudios bioquímicos demostraron que orfB es parte del dominio F<sub>0</sub> de la F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATPasa de plantas e interactúan con la subunidad c y la subunidad orf25, lo cual apoya la hipótesis (24). La proteína orf25 es una proteína hidrofóbica y su gen se ha encontrado en los genomas de diferentes especies de plantas (26). Se ha propuesto que esta subunidad es la contraparte de la subunidad b de las bacterias, las levaduras y los mamíferos, debido a que ambas presentan la misma masa molecular y su extremo N-terminal es hidrofóbico. Sin embargo, a nivel de secuencia de aminoácidos la similitud entre estas subunidades es muy baja, aunque la subunidad b de los eucariontes y la subunidad b de las bacterias tampoco presentan una alta similitud. Parecería que más que una secuencia de aminoácidos conservada, lo esencial es la presencia de una estructura α-helicoidal alargada. La proteína F<sub>A</sub>d es de carácter hidrofílico y hasta el momento no se ha encontrado un homólogo de esta subunidad, por lo que representaría un nuevo componente del estator en la ATP sintasa de plantas.

## LAS ATP SINTASAS CON SUBUNIDADES ATÍPICAS

### *La ATP sintasa de las algas clorofíceas*

Las algas *Chlamydomonas reinhardtii* y *Polytomella* sp. forman parte del linaje de las algas clorofíceas o algas verdes y son las más estudiadas. Estudios bioquímicos de la ATP sintasa de estas algas demostraron una composición de subunidades atípica. Se identificaron 17 polipéptidos que forman parte de la enzima (Fig. 4), de las cuales se encontraron homólogos de las subunidades α, β, γ, δ, OSCP, a y c (Tabla 1). Aunque las subunidades catalíticas presentan una alta similitud con el resto de las ATP sintasas, éstas presentan extensiones de aminoácidos. La extensión de la subunidad α consta de aproximadamente 20 aminoácidos y se localiza en el extremo N-terminal (27) mientras que la extensión de la subunidad β está compuesta por aproximadamente 60 aminoácidos y se localiza en el extremo C-terminal (28). No es clara la función



**Figura 4.** La estructura de la ATP sintasa de las algas clorofíceas. La ATP sintasa de algas clorofíceas está altamente conservada. Sin embargo, cuenta con nueve subunidades novedosas llamadas ASA, que no presentan homología con las proteínas que se muestran en las bases de datos. Estas subunidades sustituyen a las subunidades clásicas que forman el estator de la enzima. Se propone que ASA2, ASA4 y ASA7, junto con la subunidad OSCP, forman el brazo periférico, y que ASA6 está involucrada en la dimerización de la enzima, ASA5 y ASA8 se encuentran en la región membranar y ASA1 y ASA3 se encontrarían de manera periférica a la membrana.

de estas extensiones, aunque se ha propuesto que estos aminoácidos extra en la subunidad  $\beta$  podrían hacer el papel de la proteína reguladora dentro del complejo (29), ya que la proteína inhibidora clásica de la ATP sintasa de los eucariontes, la  $IF_1$ , no se encuentra en este complejo. Tampoco se identificaron homólogos de las subunidades clásicas que forman el estator de la ATP sintasa de los eucariontes, ni de aquellas implicadas en la dimerización del complejo (30, 31). Por el contrario, se encontró que la ATP sintasa de estas algas presentan 9 subunidades asociadas que no tienen similitud con otras proteínas de las bases de datos (Tabla 2). A estas subunidades se les nombró ASA, por las siglas en inglés de Proteína Asociada a la ATP Sintasa: ASA1 a ASA9 (Fig. 4). Estas proteínas presentan una masa molecular aparente que va desde los 60 kDa para ASA1 hasta los 9 kDa para

ASA9 (32). Basados en la secuencia de *C. reinhardtii*, las cuales presentan una similitud promedio del 50% con las secuencias de *Polytomella sp.*, se realizó un análisis de hidrofobicidad utilizando el servidor TMHMM v.2.0. El programa predice cruces transmembranales para la subunidad ASA8 y ASA9; las subunidades ASA5 y ASA6 son proteínas hidrofóbicas, pero no predicen cruces transmembranales, mientras que el resto de las subunidades ASA parecen ser completamente hidrofílicas (32, 33). Para las subunidades ASA1 y ASA4 se predice la presencia de estructura de hélices entrecruzadas, importantes para la interacción proteína-proteína.

La ATP sintasa de estas algas, a diferencia de las enzimas del resto de los organismos eucariontes, se purifica preferentemente como un dímero muy estable con una masa molecular aproximada de 1600 kDa (32, 34). Este complejo se observó por estudios de microscopía electrónica (33, 35) en los cuales destaca la presencia de brazos periféricos muy robustos, que contrastan con los de la enzima bacteriana o la mitocondrial clásica, en donde dicha estructura es poco densa.

La monomerización de la enzima se ha llevado a cabo observando cambios en la composición polipeptídica, disminuyendo la proporción de las subunidades ASA6 y ASA9 (36), sugiriendo que estas subunidades son responsables de la dimerización (Fig. 4). Utilizando agentes entrecruzadores, posteriormente se demostró que la subunidad ASA6 sí está involucrada en la formación del dímero de la enzima (29). Sin embargo, ninguna de las dos subunidades presenta el motivo GXXXG, por lo que se asume que otro dominio es el encargado de la dimerización del complejo en el linaje de las algas clorofíceas.

Se han propuesto diferentes modelos del arreglo topológico de las subunidades que componen a la ATP sintasa de las algas clorofíceas (32, 33, 36). Estos modelos concuerdan en que la subunidad ASA6 es la responsable de la dimerización y que se encuentra en la región membranar junto con la subunidad ASA9, ASA8; sin embargo, la disposición de las subunidades que estarían formando el brazo periférico de la enzima no es todavía muy clara. No obstante, estudios con agentes entrecruzadores y estudios de disociación de la enzima muestran una cercanía de las subunidades OSCP, ASA2, ASA4 y ASA7 (32,33), por lo que se ha propuesto que estas subunidades forman el brazo periférico de la  $F_1F_0$ -ATPasa de las algas clorofíceas (Fig. 4) en estequiometría de uno respecto a la subunidad  $\gamma$  (33).

Para conocer mejor la función que desempeñan las subunidades ASA dentro del complejo se realizó un estudio de silenciamiento del gen de la

subunidad ASA7 mediante RNA de interferencia (RNAi) en *C. reinhardtii*, encontrando que la enzima purificada es muy inestable y se disocia fácilmente liberando al sector F<sub>1</sub> (37); sin embargo, la pérdida de esta subunidad no tiene algún impacto en la bioenergética celular ni en la estructura de las crestas mitocondriales.

Es claro que la presencia de las subunidades ASA en la ATP sintasa de las algas clorofíceas le confieren una estructura más voluminosa y mucho más estable que la de las ATP sintasas del resto de los organismos eucariontes, aunque su posible función aún no es clara. Se ha planteado que su arreglo en dímero podría contribuir a mantener la estructura tubular de las crestas mitocondriales *in vivo* (38). Tampoco se conoce como es que las algas clorofíceas adquirieron estas subunidades atípicas a lo largo de la evolución ni en que momento lo hicieron.

#### La ATP sintasa de los Tripanosomátidos

Un reciente estudio sobre la ATP sintasa de *Trypanosoma brucei* reveló que la enzima contiene subunidades extra que no están presentes en la enzima de los mamíferos o de la levadura (39). Al realizar estudios bioquímicos para conocer la composición de la ATP sintasa de *T. brucei* se encontró que el complejo enzimático está compuesto por 22 subunidades, que presentan una masa molecular entre 8.6 y 55.7 kDa. Ocho de estas subunidades están conservadas, las subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $c$ ,  $b$  y OSCP (Tabla 1). Las otras 14 subunidades restantes no presentan similitud con las subunidades clásicas que componen el estator de la ATPasa mitocondrial de otras especies (39) (Tabla 2). Puesto que no se encontraron homólogos de estas proteínas en las bases de datos ni dominios estructurales conservados, estas proteínas parecen ser únicas del orden Kinetoplastida, pues sólo comparten similitud con proteínas que pertenecen a este linaje. Estas 14 nuevas proteínas fueron registradas como proteínas hipotéticas en GeneBD, por sus siglas en inglés de Base de Datos de Genes (Tabla 2).

La subunidad  $b$  está presente en la ATPasa de *T. brucei*, aunque solamente su extremo N-terminal tiene similitud con la subunidad  $b$  de los eucariontes. Por otra parte, no se pudo identificar en la enzima a un homólogo de la subunidad  $a$ ; esto puede deberse a dificultades en las técnicas para la identificación de proteínas hidrofóbicas asociadas a la membrana, pero se asume que esta subunidad está presente y que interactúa con la subunidad  $c$ .

Cuando se llevó a cabo el silenciamiento de genes, mediante RNAi, de la subunidad  $\alpha$  y de dos nuevas proteínas, Tb10.70.7760, Tb927.5.2930, se

produjo la disociación del complejo, liberándose el dominio F<sub>1</sub>, por lo que se concluye que estas proteínas son esenciales para la organización estructural del complejo (39).

Se ha logrado purificar el dominio F<sub>1</sub>, el monómero y el dímero de la F<sub>1</sub>-F<sub>0</sub>-ATPasa de *T. brucei* con una masa molecular aparente de 450 kDa, 700 kDa y 1000 kDa respectivamente. En el monómero de la enzima se identificaron 16 subunidades, mientras que en la forma dimérica se identificaron dos proteínas adicionales (Tb927.2.3610 y Tb927.5.3090), las cuales podrían ser las responsables de la dimerización (40).

Sin duda, estas nuevas proteínas remplazan la función de las subunidades que forman el estator de la enzima en el resto de las ATP sintasas mitocondriales, con excepción de la subunidad  $b$ , que es la única que se encuentra conservada en esta especie. Sin embargo, es necesario estudiar más acerca de la topología de esta ATP sintasa para tener clara la función de cada una de estas nuevas proteínas y conocer su arreglo para la formación de una estructura diferente.

#### La ATP sintasa de los ciliados

Recientemente se ha identificado una nueva estructura de la ATP sintasa en *Tetrahymena thermophila* (40). Este organismo ciliado pertenece al grupo protista que junto con los dinoflagelados y los apicomplejos forman el gran grupo de los alveolados. La purificación de la ATP sintasa de *T. thermophila* en geles azules nativos muestra una forma dimérica, tal como se comporta la ATP sintasa de las algas clorofíceas (32, 33, 34, 35). El complejo puro reveló la presencia de 22 subunidades (40). Se identificaron las subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y OSCP, todas ellas formando parte del dominio F<sub>1</sub> de la enzima (Tabla 1). Del dominio membranaral F<sub>0</sub> sólo fue identificada la subunidad  $c$ . Sorprendentemente, no se encontraron homólogos de las subunidades  $a$  que hasta el momento se encuentra muy conservada en todas las estructuras de la ATP sintasa, tampoco se identificó algún homólogo de la subunidad  $b$ , que es la subunidad principal del tallo periférico de la enzima (40). Para el resto de las subunidades asociadas a la ATP sintasa de *T. thermophila* no se encontró algún homólogo en las bases de datos, por lo que éstas se registraron como proteínas hipotéticas en NCBI, por sus siglas en inglés de Centro Nacional de Información Biotecnológica (Tabla 2). Estudios detallados de comparación de secuencias lograron identificar con una baja similitud al homólogo de la subunidad  $\delta$  (proteína hipotética 118355322) y de la subunidad  $d$  (proteína hipotética 118360532). También se

encontró que una nueva proteína nombrada Ymf66 podría sustituir a la muy conservada subunidad *a*, debido a que tienen características muy similares y también es codificada en el genoma mitocondrial (40). Esta proteína es integral de membrana y su estructura primaria predice 8 cruces transmembranales, donde el cuarto cruce conserva un residuo de arginina, esencial para la formación del canal para el paso de protones. Esta proteína Ymf66 sólo está conservada en organismos ciliados; en ningún otro organismo se encuentra un ortólogo de esta proteína, lo cual indicaría una divergencia de la subunidad *a* en este tipo de organismos. Por otra parte, también se identificaron de entre las 15 subunidades hipotéticas, a tres proteínas que podrían cumplir con la función de la subunidad *b* (146185889, 118398278 y 118366175). Esto se llevó a cabo con base en la predicción de la estructura secundaria (40).

Estudios de microscopía electrónica se llevaron a cabo (40) en donde se destacan dominios exclusivos de *T. thermophila*, sobre todo en la región membranal, donde se observa una gran densidad electrónica. Entre cada monómero también se aprecia densidad electrónica adicional que parece unirse al sector  $F_1$ . Este dominio podría estar involucrado en la dimerización de la enzima. Otra característica interesante que se observó en la ATP sintasa de *T. thermophila* es el arreglo en paralelo de sus monómeros, que contrasta con el arreglo angular que forman los monómeros de la ATP sintasa dimerica de otros organismos (40). Se propone que este arreglo en paralelo está asociado a la morfología en forma tubular de las crestas mitocondriales observadas en mitocondrias de los organismos ciliados y en general de los organismos alveolados.

Sin duda la ATPasa de *T. thermophila* presenta una estructura atípica, donde se involucran subunidades novedosas que hasta el momento no se tiene clara su función, aunque alguna de ellas puede sustituir la función de las subunidades clásicas involucradas en el estator de la enzima y ser exclusivas de esta especie.

## CONCLUSIONES

La estructura general de la  $F_1F_0$  ATP sintasa se ha conservado a lo largo de la evolución debido

al mecanismo catalítico que se lleva a cabo para sintetizar el ATP que la célula necesita para realizar sus procesos vitales. Tanto el dominio globular  $F_1$  y el dominio membranal  $F_0$  presentan ortólogos de las subunidades mínimas involucradas en la catálisis de la enzima en todas las especies (Tabla 1). La subunidades catalíticas  $\alpha$  y  $\beta$  son las más conservadas. Todos los organismos cuentan con tres subunidades  $\alpha$  y tres subunidades  $\beta$  que se arreglan alternadamente para formar un hetero hexámero. Otras de la subunidades que están presentes en todos los organismos son aquellas que forman el rotor de la enzima, subunidades  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $c$  y  $\delta$ , aunque esta última sólo está presente en la  $F_1F_0$ -ATPasa mitocondrial. El brazo periférico de la enzima es la estructura del complejo que más difiere de una especie a otra, donde sólo se conservan las subunidades OSCP o  $\delta$ , en el caso de las bacterias, y *a*. La mayoría de los organismos eucariontes, desde las levaduras hasta las plantas y los mamíferos, cuentan con las mismas subunidades, aunque poco conservadas a nivel de secuencia pero más conservadas a nivel de estructura, lo cual indica que estas subunidades comparten la misma función dentro del estator del complejo. Pocas son las subunidades específicas de cada una de estas especies (Tabla 2), adquiridas generalmente para estabilizar al complejo y optimizar el metabolismo energético celular. Estudios recientes han descubierto nuevas subunidades asociadas a la ATP sintasa en los linajes de las algas clorofíceas, en los tripanosomátidos y en los ciliados que producen una estructura atípica de la enzima (Tabla 2). Todas estas nuevas subunidades están involucradas en la formación del estator de la enzima, aunque todavía no es clara la función que tiene cada una de ellas dentro del complejo enzimático. Podemos sugerir que fueron adquiridas para satisfacer las necesidades energéticas específicas de estas especies y son esenciales para el buen ensamble del complejo, estabilizando una forma dimerica necesaria para mantener la morfología de las crestas mitocondriales.

No cabe duda que las últimas décadas dedicadas al estudio de esta interesante enzima han aportado información muy valiosa para el conocimiento de su estructura y su funcionamiento, pero aún falta mucho por estudiar y comprender sobre este motor molecular. 

## REFERENCIAS

1. Alfonzo M, Kandrach MA, Racker E (1981) Isolation, characterization, and reconstitution of a solubilized fraction containing the hydrophobic sector of the mitochondrial proton pump. *J Bioenerg Biomembr* 13:375-391.
2. Itoh H, Takahashi A, Adachi K, Noji H, Yasuda R, Yoshida M, Kinosita K (2004) Mechanically driven ATP synthesis by F<sub>1</sub>-ATPase. *Nature* 427:465-468.
3. Weber J, Senior AE (2003) ATP synthesis driven by proton transport in F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATP synthase. *FEBS Lett* 545:61-70.
4. Strauss M, Hofhaus G, Schröder RR, Kühlbrandt W (2008). Dimer ribbons of ATP synthase shape the inner mitochondrial membrane. *EMBO J* 27:1154-1160.
5. Hausrath AC, Grüber G, Matthews BW, Capaldi RA (1999) Structural features of the gamma subunit of the *Escherichia coli* F(1) ATPase revealed by a 4.4-Å resolution map obtained by x-ray crystallography. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:13697-13702.
6. Rodgers AJW, Wilce MCJ (2000) Structure of the  $\gamma$ - $\epsilon$  complex of ATP synthase. *Nat Struct Biol* 7:1051-1054.
7. Tsunoda SP, Rodgers AJW, Aggeler R, Wilce MJC, Yoshida M, Capaldi RA (2001) Large conformational changes of the epsilon subunit in the bacterial F<sub>1</sub>F<sub>0</sub> ATP synthase provide a ratchet action to regulate this rotary motor enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:6560-6564.
8. Fillingame RH, Jiang W, Dmitriev OY (2000) The oligomeric subunit C rotor in the F<sub>o</sub> sector of ATP synthase: unresolved questions in our understanding of function. *J Bioenerg Biomembr* 32:433-439.
9. Jiang W, Hermolin J, Fillingame RH (2001) The preferred stoichiometry of c subunits in the rotary motor sector of *Escherichia coli* ATP synthase is 10. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:4966-4971.
10. Wilkens S, Capaldi RA (1998) ATP synthase's second stalk comes into focus. *Nature* 393:29.
11. Dmitriev O, Jones PC, Jiang W, Fillingame RH (1999) Structure of the membrane domain of subunit b of the *Escherichia coli* F<sub>0</sub>F<sub>1</sub> ATP synthase. *J. Biol. Chem.* 274:15598-15604.
12. Wilkens S, Borchardt D, Weber J, Senior AE (2005) Structural Characterization of the interaction of the  $\delta$  and  $\alpha$  subunits of the *Escherichia coli* F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATP synthase by NMR spectroscopy. *Biochemistry* 44:11786-11794.
13. Collinson IR, van Raaij MJ, Runswick MJ, Fearnley IM, Skehel JM, Orriss GL, Miroux B, Walker JE (1994) ATP synthase from bovine heart mitochondria. In vitro assembly of stalk complex in the presence of F<sub>1</sub>-ATPase and in its absence. *J Mol Biol* 242:408-421.
14. Dickson VK, Silvester JA, Fearnley IM, Leslie AGW, Walker JE (2006) On the structure of the stator of the mitochondrial ATP synthase. *EMBO J* 25:2911-2918.
15. Rees DM, Leslie AG, Walker JE (2009) The structure of the membrane extrinsic region of bovine ATP synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:21597-21601.
16. Vaillier J, Arselin G, Graves PV, Camougrand N, Velours J (1999) Isolation of supernumerary yeast ATP synthase subunits e and i. Characterization of subunit i and disruption of its structural gene ATP18. *J Biol Chem* 274:543-8.
17. Paumard P, Vaillier J, Couly B, Schaeffer J, Soubannier V, Mueller DM, Brethes D, di Rago JP, Velours J (2002) The ATP synthase is involved in generating mitochondrial cristae morphology. *EMBO J* 21:221-230.
18. Sabbar S, Stuart RA (2005) The yeast F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATP Synthase. Analysis of the molecular organization of subunit g and the importance of a conserved GXXXG motif. *J Biol Chem* 280:24435-24442.
19. Arnold I, Pfeiffer K, Neupert W, Stuart RA, Schagger H (1998) Yeast mitochondrial F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATP synthase exists as a dimer: identification of three dimer-specific subunits. *EMBO J* 17:7170-7178.
20. Cabezón E, Montgomery MG, Leslie AGW and Walker JE (2003) The structure of bovine F<sub>1</sub>-ATPase in complex with its regulatory protein IF1. *Nat Struct Biol* 10:744-750.
21. Ichikawa N, Yoshida Y, Hashimoto T, Ogasawara N, Yoshikawa H, Imamoto F and Tagawa K (1990) Activation of ATP hydrolysis by an uncoupler in mutant mitochondria lacking an intrinsic ATPase inhibitor in yeast. *J Biol Chem* 265:6274-6278.
22. Belogradov GI, Hatefi Y (2002) Factor B and the mitochondrial ATP synthase complex. *J Biol Chem* 277:6097-6103.
23. Brugière S, Kowalski S, Ferro M, Seigneurin-Berny D, Miras S, Salvi D, Ravel S, d'Hérin P, Garin J, Bourguignon J, Joyard J, Rolland N (2004) The hydrophobic proteome of mitochondrial membranes from Arabidopsis cell suspensions. *Phytochemistry* 65:1693-1707.

24. Heazlewood JL, Whelan J, Millar AH (2003) The products of the mitochondrial orf25 and orfB genes are F<sub>0</sub> components in the plant F<sub>1</sub>F<sub>0</sub> ATP synthase. *FEBS Lett* 540:201-205.
25. Gray MW, Lang BF, Cedergren R, Golding GB, Lemieux C, Sankoff D, Turmel M, Brossard N, Delage E, Littlejohn TG, Plante I, Rioux P, Saint-Louis D, Zhu Y, Burger G (1998) Genome structure and gene content in protist mitochondrial DNAs. *Nucleic Acids Res* 26:865-878.
26. Tang HV, Pring DR, Muza FR and Yan B (1996) Sorghum mitochondrial orf25 and a related chimeric configuration of a male-sterile cytoplasm. *Curr Gen* 29:265-274.
27. Nurani G, and Franzén LG (1996) Isolation and characterization of the mitochondrial ATP synthase from *Chlamydomonas reinhardtii*. cDNA sequence and deduced protein sequence of the alpha subunit. *Plant Mol Biol* 6:1105-1116.
28. Franzén LG, Falk G (1992) Nucleotide sequence of cDNA clones encoding the beta subunit of mitochondrial ATP synthase from the green alga *Chlamydomonas reinhardtii*: the precursor protein encoded by the cDNA contains both an N-terminal presequence and a C-terminal extension. *Plant Mol Biol* 19: 771-780.
29. Villavicencio-Queijeiro A, Vázquez-Acevedo M, Cano-Estrada A, Zarco-Zavala M, Tuena de Gómez M, Mignaco JA, Freire MM, Scofano Helena M, Foguel D, Cardol P, Remacle C, González-Halphen D (2009) The fully-active and structurally-stable form of the mitochondrial ATP synthase of *polytomella sp.* is dimeric. *J Bioenerg Biomembr* 41:1-13.
30. Funes S, Davidson E, Claros MG, van Lis R, Pérez-Martínez X, Vázquez-Acevedo M, King MP, González-Halphen D (2002) The typically mitochondrial DNA-encoded ATP6 subunit of the F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATPase is encoded by a nuclear gene in *Chlamydomonas reinhardtii*. *J Biol Chem* 277:6051-6058.
31. Cardol P, Gonzalez-Halphen D, Reyes-Prieto A, Baurain D, Matagne RF, Remacle C (2005) The mitochondrial oxidative phosphorylation proteome of *Chlamydomonas reinhardtii* deduced from the Genome Sequencing Project. *Plant Physiol* 137:447-459.
32. Vázquez-Acevedo M, Cardol P, Cano-Estrada A, Lapaille M, Remacle C, González-Halphen D (2006) The mitochondrial ATP synthase of chlorophycean algae contains eight subunits of unknown origin involved in the formation of an atypical stator-stalk and in the dimerization of the complex. *J Bioenerg Biomem* 38:271-282.
33. Cano Estrada A, Vazquez-Acevedo M, Villavicencio-Queijeiro A, Figueroa-Martinez F, Miranda-Astudillo H, Cordeiro Y, Mignaca JA, Foguel D, Cardol P, Lapaille M, Remacle C, Wilkens S, and Gonzalez-Halphen D (2010) Subunits-Subunits interactions and overall topology of the dimeric mitochondrial ATP synthase of *Polytomella sp.* *Biochim Biophys Acta* 1797:1439-1448.
34. Van Lis R, Atteia A, Mendoza-Hernández G, González-Halphen D (2003) Identification of 21 novel mitochondrial protein components of *Chlamydomonas reinhardtii*: A proteomic approach. *Plant Physiol* 132:318-330.
35. Dudkina NV, Heinemeyer J, Keegstra W, Boekema EJ, Braun HP (2005) Structure of dimeric ATP synthase from mitochondria: an angular association of monomers induces the strong curvature of the inner membrane. *FEBS Lett* 579: 5769-5772.
36. Van Lis R, Mendoza-Hernández G, Groth G, Atteia A (2007) New insights into the unique structure of the F<sub>0</sub>F<sub>1</sub>-ATP synthase from the chlamydomonad algae *Polytomella sp.* and *Chlamydomonas reinhardtii*. *Plant Physiol* 144:1190-1199.
37. Lapaille M, Escobar-Ramirez A, Degand H, Baurain D, Rodriguez-Salinas E, Coosemans N, Boutry M, González-Halphen D, Remacle C, Cardol P (2010) Atypical subunit composition of the chlorophycean mitochondrial F<sub>1</sub>F<sub>0</sub> ATP synthase and role of ASA7 protein in stability and aligomycin resistance of the enzyme. *Mol Biol Evol* 27:1630-1644.
38. Dudkina NV, Sunderhaus S, Braun HP, Boekema EJ (2006) Characterization of dimeric ATP synthase and cristae membrane ultrastructure from *Saccharomyces* and *Polytomella* mitochondria. *FEBS Lett* 580:3427-3432.
39. Zíková A, Schnaufer A, Dalley RA, Panigrahi AK, Stuart KD (2009) The F<sub>0</sub>F<sub>1</sub>-ATP Synthase complex contains novel subunits and is essential for Procyclic *Trypanosoma brucei*. *PLoS Pathogens* 5:1-15.
40. Balabaskaran NP, Dudkina NV, Kane LA, van Eyk JE, Boekema EJ, Mather MW, Vaidya AB (2010) Highly divergent mitochondrial ATP synthase complexes in *Tetrahymena thermophila*. *Plos Biol* 7:e1000418.

# MOVILIZACIÓN DE MANANOS DE RESERVA EN SEMILLAS DURANTE LA GERMINACIÓN Y POST-GERMINACIÓN\*

**Aurora Lara-Núñez y David Manuel Díaz-Pontones**

Laboratorio de Bioquímica Tisular. Departamento de Ciencias Biológicas y de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Iztapalapa. Av. San Rafael Atlixco No.186, Col.Vicentina C.P. 09340 Del. Iztapalapa D.F., México. Correo E: aln@xanum.uam.mx, dmdp@xanum.uam.mx

## RESUMEN

Varios grupos de semillas de angiosperma almacenan sustancias de reserva en las paredes celulares, entre ellas algunas hemicelulosas como xiloglucanos, galactanos y mananos. Éstos últimos están constituidos por cadenas de manosa que pueden estar interrumpidas con glucosa y sustituidas con galactosa. Los mananos se clasifican en cuatro variedades dependiendo de su composición y grado de sustitución. Estas sustancias de reserva ejercen un control osmótico durante la germinación y también pueden conferir dureza a la testa. Entre las semillas que acumulan compuestos de reserva en la pared celular se encuentran la palma, el tamarindo, el dátil, la lechuga, el jitomate y semillas del género *Ipomoea* (Manto de la Virgen). Al concluir la germinación, inicia la degradación de los mananos de reserva por enzimas hidrolíticas, generando monómeros que son dirigidos al metabolismo central o sirven de eslabones para la síntesis *de novo* de pared celular. Los mananos tienen varios usos en la industria alimentaria, farmacéutica, de tabaco y minera, entre otros.

## ABSTRACT

Some groups of angiosperm seeds store reserve materials at the cell wall. Among those are hemicelluloses, which comprise xyloglucans, galactans and mannans. The latter are constituted by a mannose backbone that could be interrupted by glucose and substituted by galactose. Mannans are classified into four varieties depending on its composition and substitution grade, and either could exert osmotic control during germination or confer seed coat's hardness. Seeds that accumulate reserve material at the cell wall are palm, tamarind, date, lettuce, tomato and seeds from the genus *Ipomoea* (Morning Glory). At the end of germination mannan degradation starts through a set of hydrolytic enzymes, and once monomers are freed, they could be channeled to carbon central metabolism or could be precursors of cell wall *de novo* synthesis. Galatomannans are used in the food and pharmaceutical industry as well as in the mining and tobacco industry, among others.

## INTRODUCCIÓN

Las semillas almacenan compuestos de reserva que movilizan durante la germinación y post-germinación y dan soporte a la plántula hasta que ésta puede ser autótrofa gracias a la activación de la fotosíntesis. Estos compuestos de almacén están constituidos principalmente por tres grupos: carbohidratos, lípidos y proteínas. Los carbohidratos son la reserva mayoritaria de las semillas cultivadas, siendo a su vez el almidón el

carbohidrato más frecuentemente empleado. Sin embargo, existe un grupo, principalmente en las dicotiledóneas endospermicas, que acumulan otros tipos de polisacáridos ó hemicelulosas que les pueden conferir una gran dureza a las semillas o regular el balance hídrico durante la germinación. Dichos polímeros se depositan en las paredes celulares de las células del endospermo. Estas hemicelulosas pueden estar constituidas por mananos, xiloglucanos o galactanos, siendo los mananos los componentes más importantes de la familia

## PALABRAS

### CLAVE:

Carbohidratos de reserva, Pared celular, Germinación de semillas, Mananos, Galactomananos, Endospermo

### KEY WORDS:

Storage carbohydrates, Cell wall, Seed germination, Mannans, Galactomannans, Endosperm

TABLA 1  
Características de los polímeros de almacenamiento de la pared celular

Polisacárido	Residuo en la cadena principal	Residuos ramificantes	Azúcar-nucleótido precursor de su síntesis	Localización y tipo de planta
Manano lineal	Manosa	Escasamente galactosa	GDP-manosa UDP-galactosa	Semillas (palma, café, sésamo)
Glucomanano	Manosa, glucosa	Galactosa	GDP-manosa UDP-glucosa UDP-galactosa	Semillas (lechuga, tomate) y órganos subterráneos (Lila)
Galactomanano	Manosa	Galactosa	GDP-manosa UDP-galactosa	Semillas ( <i>Leguminosae</i> , <i>Convolvulaceae</i> , <i>Annonaceae</i> )
Galactoglucomanano	Manosa	Galactosa	GDP-manosa UDP-glucosa UDP-galactosa	Madera de gimnospermas
Xiloglucano	Glucosa	Xilosa, galactosa, arabinosa	UDP-glucosa UDP-xilosa UDP-galactosa	Semillas ( <i>Leguminosae</i> , <i>Tropaeolaceae</i> , <i>Myricinaceae</i> )
Galactano	Galactosa	Arabinosa	UDP-galactosa UDP arabinosa	Semillas (legumbres y café)

Información recopilada de (1, 2 y 3).

de las hemicelulosas debido a su abundancia en la pared celular de plantas superiores (1). Estos polisacáridos además de almacenar energía están vinculados con el control osmótico a lo largo de la imbibición, mientras que la principal función del almidón, si no es que la única, es la de almacenamiento al proveer de esqueletos carbonados y energía inmediata mediante el suministro directo de glucosa.

Esta revisión se enfoca en la descripción de la estructura, movilización y metabolismo de mananos durante las etapas de germinación y post-germinación en semillas, centrando la atención en los galactomananos por su importancia comercial. También se mencionarán algunos usos de este polímero.

## HEMICELULOSAS

En algunos géneros de plantas, las hemicelulosas son la forma mayoritaria de almacenamiento, en particular ciertas mono y dicotiledóneas endospermas como son la nuez de tegua, el dátil, el café, entre otros. Las hemicelulosas se clasifican en tres grupos: mananos, xiloglucanos y galactanos con base en su estructura. Los mananos se dividen a su vez en cuatro subfamilias: mananos lineales, glucomananos, galactomananos y galactoglucomananos (1). La Tabla 1 presenta algunas

características de los polímeros de almacenamiento de la pared celular.

Los mananos son químicamente inertes y presentan diferentes niveles de solubilidad en agua, dependiendo de su grado de sustitución. Estos polisacáridos de almacenamiento se encuentran en el estrato interno de la pared primaria, ya que en la capa externa de esta pared predominan la celulosa y la pectina. Estas matrices a menudo están enriquecidas en un solo tipo de polisacárido, con poca celulosa y pectina, lo facilita el proceso de movilización de reservas (2).

## EL GRUPO DE LOS MANANOS

Todos los mananos son variaciones de un esqueleto de residuos de D-manosa con uniones  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4) ( $\beta$ -manano), el cual puede estar interrumpido con D-glucosa o estar substituido con galactosa por uniones  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 6) (2). Dependiendo de su estructura y grado de substitución, estos mananos pueden jugar diversos papeles desde conferir dureza a la semilla como en el caso del café, hasta controlar el grado de hidratación durante la germinación y la post-germinación temprana, pero los diferentes mananos tienen en común la función de almacenamiento como carbohidrato de reserva no almidonoso. En algunos casos se ha observado que el endospermo rico en mananos protege al embrión

contra la desecación al amortiguar la pérdida de agua durante periodos de sequía (amortiguador hídrico). Adicionalmente se ha demostrado que los mananos funcionan también como molécula señal de las plantas, al promover una respuesta de crecimiento y desarrollo en varios tejidos vegetales, por ejemplo, en órganos florales y en granos maduros de polen de *Arabidopsis* (3).

### MANANOS LINEALES

Los mananos lineales puros son homopolisacáridos que contienen 95% ó más de manano en una cadena lineal de residuos de manopiranosilos y menos del 5% de los residuos de manano están substituidos con galactosa. Por debajo de este porcentaje, los galactomananos son totalmente insolubles y se cristalizan fácilmente, por lo cual son, hasta cierto punto, cristalinos en la pared celular (1). Además de su función como molécula de reserva, se ha propuesto que los mananos lineales en la pared celular del endospermo confieren dureza y resistencia mecánica a las semillas, como es el caso del dátil (2).

### GALACTOMANANOS

Los galactomananos están compuestos por un esqueleto lineal de manosa al cual se unen, de manera frecuente, sustituciones de residuos de galactosa en el carbono 6 del residuo de manosa. La proporción de manosa:galactosa y las distribución de los residuos galactosilo a lo largo del esqueleto de manano varía de especie en especie. Por ejemplo, el galactomanano de la semilla de *Cyamopsis tetragonolobus* (guar) presenta 1.6 manosas por cada galactosa, mientras que en la goma de *Ceratonía siliqua* (algarrobo) la proporción es muy diferente, siendo 3.5 manosas por cada molécula de galactosa. Los galactomananos son típicos en algunas semillas endospermicas, entre ellas las semillas de las familias Compositae y las Convolvulaceae. Aunque se ha registrado un gran número de especies vegetales cuyas semillas poseen galactomananos, sólo se ha estudiado con detalle el metabolismo post-germinativo de unas pocas. Dentro de las especies más estudiadas se encuentran la semilla *C. tetragonolobus* (de la que se extrae la goma guar, empleada en la industria alimenticia, cosmética y farmacéutica como agente espesante), trigonela o alholva (*Trigonella foenum*, de donde se extrae el curry) y el algarrobo (*Ceratonía siliqua*, de ésta se extrae un agente capaz de secuestrar cationes).

Además de jugar un papel importante como reserva post-germinativa, el galactomanano también

puede servir como una sustancia de imbibición en etapas tempranas de la germinación, al retener grandes cantidades de agua y distribuirla alrededor del embrión. El endospermo imbibido protege al embrión de la desecación al amortiguar la pérdida de agua durante una posible sequía. La presencia del galactomanano previene además la completa desecación de semillas en zonas templadas al ser sometidas a una alta temperatura atmosférica (2).

### GLUCOMANANOS

Los glucomananos han sido los menos estudiados. Presentan un esqueleto lineal con uniones  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4) con cantidades casi idénticas de residuos  $\beta$ -glucopiranosilo y  $\beta$ -manopiranosilo. Este polisacárido es la fuente mayoritaria de reserva en las paredes endospermicas de miembros de las familias Leguminosae, Palmae, Liliaceae e Iridaceae. Los residuos de manosa del glucomanano proveen los puntos de ramificación. En ocasiones pueden estar acetilados.

### GALACTOGLUCOMANANOS

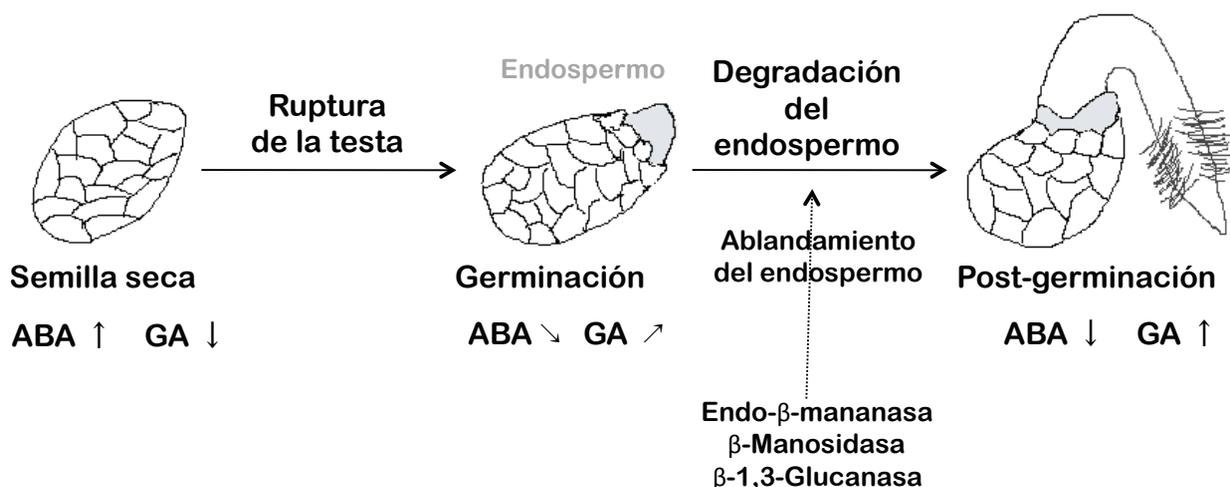
Ocasionalmente residuos D-galactosilos se encuentran ligados por uniones  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 6) a los glucomananos. Estos galactoglucomananos se encuentran abundantemente en las paredes primarias gruesas de algunas gimnospermas que también contienen lignina. La solubilidad de los galactoglucomananos en agua se debe a su contenido relativamente alto de cadenas laterales de D-galactosa que previene a la macromolécula del alineamiento consigo misma. Además de su función como sustancia de reserva en algunas semillas, como es *Picea abies*, su papel específico no es claro.

### ENZIMAS QUE HIDROLIZAN A LOS MANANOS

La biodegradación de las estructuras de hemicelulosa involucra la acción concertada de una variedad de enzimas hidrolíticas. Dos tipos de enzimas han sido involucradas en la degradación de estas hemicelulosas: las exo-hidrolasas que actúan en las uniones glicosídicas terminales y liberan unidades de monosacáridos del extremo no reductor, mientras que las endo-hidrolasas rompen uniones glicosídicas internas en posiciones específicas o al azar.

Las principales enzimas que degradan mananos son la endo- $\beta$ -mananasa (EC 3.2.1.78),  $\beta$ -manosidasa (EC 3.2.1.25) y  $\alpha$  y  $\beta$ -glucosidasa (EC 3.2.1.50 y 3.2.1.21, respectivamente). Enzimas adicionales como la  $\beta$ -1,3-glucanasa (EC 3.2.1.39), la acetil manan esterasa (EC 3.1.1.6) y la  $\alpha$ -galactosidasa (EC 3.2.1.22) se requieren





**Figura 2.** Modelo de la germinación de una semilla que acumula galactomananos. Las enzimas endo- $\beta$ -mananasa,  $\beta$ -manosidasa y  $\beta$ -1,3-glucanasa, entre otras, inician el ablandamiento del endospermo al concluir la germinación. Las hormonas ABA y giberelinas alteran el proceso de germinación. Las flechas simbolizan el nivel de hormona en las distintas etapas. ABA = ácido abscísico, GA = giberelinas.

y de la  $\beta$ -1,3-glucanasa en la región endospérmica micropilar de semillas de tabaco, por lo cual para que la germinación se lleve a cabo el ABA debe ser degradado (9). En contraste, se ha visto que las giberelinas inducen la actividad de las tres enzimas hidrolíticas mencionadas anteriormente, particularmente en la región del micrópilo y en el endospermo lateral del jitomate (6). La cantidad de esta hormona aumenta en la semilla conforme avanza la germinación.

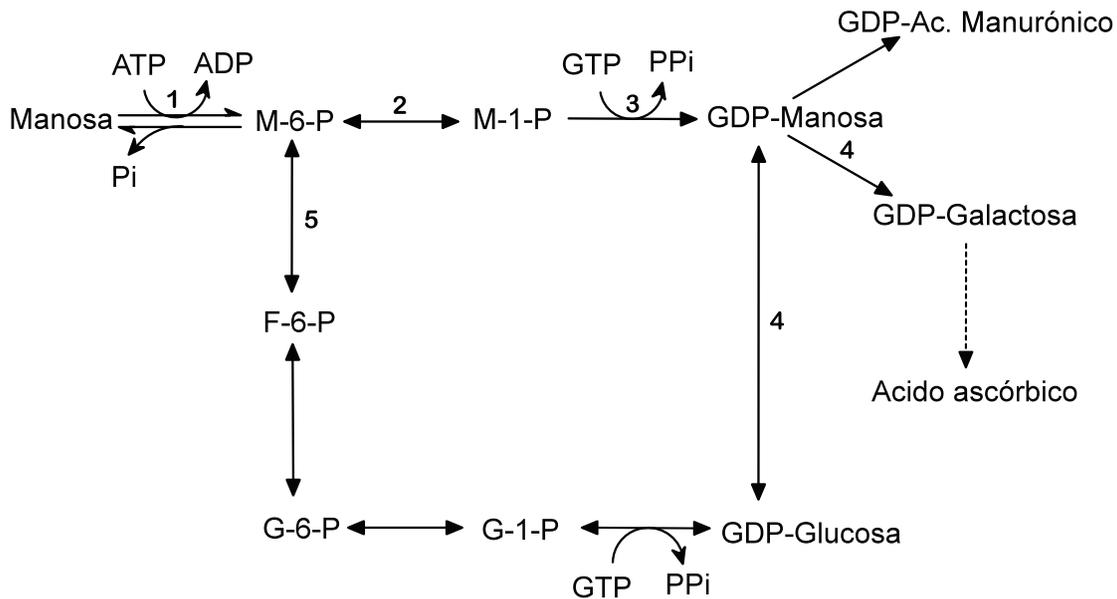
### METABOLISMO DE LA MANOSA EN LA GERMINACIÓN Y POST GERMINACIÓN

Una vez degradados los mananos en sus unidades, la manosa y la galactosa resultantes son transformadas mediante una serie de reacciones enzimáticas con el fin de canalizar los esqueletos carbonados o la energía contenida en estas moléculas hacia el metabolismo central. El primer grupo de enzimas involucradas son las hexocinasas, encargadas de fosforilar el carbono 6 de diferentes azúcares. Estas enzimas no son específicas en muchas ocasiones y pueden fosforilar diferentes hexosas en concentraciones del orden de milimolar, entre ellas a la manosa. La manosa-6-fosfato es transformada a su vez a fructosa-6-fosfato vía la enzima fosfomanosa isomerasa (Fig. 2) y de esta manera entra directamente a la glicólisis. Esta enzima requiere de un metal divalente para ser activa y además participa en la síntesis de los mananos, ya que también trabaja en la dirección opuesta y así transforma a la fructosa-6-fosfato en manosa-6-fosfato (4).

La manosa-6-fosfato es precursor en la síntesis de compuestos de la pared celular: la enzima fosfomanosa mutasa la convierte a manosa-1-fosfato y posteriormente el grupo fosfato es sustituido por GTP para dar lugar a GDP-manosa y liberar pirofosfato, reacción irreversible en plantas mediada por la enzima GDP manosa pirofosforilasa. La GDP-manosa por su parte puede ser transformada en GDP-glucosa o GDP-galactosa por la enzima GDP-manosa 3',5'-epimerasa (4). La figura 3 presenta el metabolismo de la manosa libre en plantas. La manosa también es sustrato para la glicosilación de lípidos y proteínas en plantas (10), o la GDP-manosa puede ser interconvertida en GDP-galactosa a través de la enzima GDP-manosa-3',5'-epimerasa y de esta manera es precursor en la síntesis del ácido ascórbico (11).

### USOS DE LOS MANANOS

Los egipcios usaron al galactomanano en el proceso de momificación. En la actualidad este polímero se emplea como texturizante, espesante, gelificante, estabilizador y dispersor en la industria alimentaria (12), ya que es estable y conserva sus características en una amplia gama de temperaturas y pH. También es empleado en la cosmetología y en la industria del papel, así como en la industria farmacéutica en la preparación de jarabes. En la producción de explosivos se usa como agente ensamblador, como lubricante en la minería y en la perforación para la obtención del petróleo (13, 14). Así mismo, se emplea para reducir la constipación así como los niveles de glucosa y colesterol en sangre. Finalmente, se ha propuesto el uso del



**Figura 3.** Metabolismo de la manosa libre. Las enzimas involucradas son las siguientes: 1) Hexocinasa, 2) Fosfomano mutasa 3) Manosa pirofosforilasa 4) GDP-Manosa 3',5'-epimerasa 5) Fosfoglucosa isomerasa. Las abreviaciones de los metabolitos son como sigue: Manosa-6-Fosfato (M-6-P), Manosa-1-Fosfato (M-1-P), Fructosa-6-Fosfato (F-6-P), Glucosa-6-Fosfato (G-6-P) y Glucosa-1-Fosfato (G-1-P) (6).

galactomanano proveniente de diversas semillas como fibra en la dieta ya que es resistente a las enzimas digestivas humanas (15) y actualmente se producen diversos complementos alimentarios que lo contienen.

## PERSPECTIVAS

En México todo el galactomanano que se consume, y que es empleado en la industria, es importado de Asia (alrededor del 90 %) y de Estados Unidos (alrededor del 10 %). Se hace necesario explorar nuevas fuentes de extracción de este polímero con características deseables para satisfacer el consumo nacional. En México crece una variedad de plantas cuyas semillas contienen altas cantidades de galactomanano con diferente grado de sustitución, con relación a semillas de las que normalmente se extrae este polímero, y cuyo galactomanano podría presentar características diversas y deseables. Un ejemplo es el de las plantas del género *Ipomoea* (Manto de la Virgen), cuya semilla es potencialmente una fuente ideal para la extracción del galactomanano (16). La caracterización de estas semillas y de los galactomananos de su endospermo permitirá implementar estrategias para la extracción y purificación de las diferentes hemicelulosas. Estas podrían presentar características novedosas en cuanto a sus propiedades reológicas, grado de higroscopicidad, asociación de iones como podrían ser metales pesados, etc.,

por lo que el estudio de éstas conllevará a nuevas oportunidades en la industria nacional al abatir los altos costos de importación de los galactomananos.

Por otro lado, se ha propuesto el estudio del género *Ipomoea* como modelo de genómica ecológica y su semilla tiene un alto impacto en la agricultura al ser una maleza particularmente dañina en algunos cultivos de importancia económica como el maíz (17).

## CONCLUSIONES

Existe un grupo de semillas que en lugar de almacenar almidón como carbohidrato principal almacenan polímeros en la pared celular de las células del endospermo. Las características físicas de estos polímeros pueden variar dependiendo de la proporción y tipo de monómero de que estén constituidos y las sustituciones que presenten. El estudio del metabolismo de estos polímeros durante la germinación ha sido poco explorado, así como tampoco se han explorado fuentes alternas para extraer galactomananos como son las semillas de la familia *Ipomoea*. En la actualidad todo el galactomanano que se consume en México es importado. A pesar de que México ocupa el quinto lugar de entre los países con mayor abundancia en biodiversidad, lo que podría brindar múltiples alternativas para encontrar nuevas fuentes para la extracción de galactomananos, con un abanico amplio de propiedades físico-químicas y con ello su posible empleo industrial.

## REFERENCIAS

1. Moreira LRS, Filho EXF (2008) An overview of mannan structure and mannan-degrading enzyme systems. *Appl Microbiol Biotechnol* 79:165-178.
2. Buckeridge MS, Pessoa dos Santos H, Tiné MAS (2000) Mobilisation of storage cell wall polysaccharides in seeds. *Plant Physiol Biochem* 38:141-156.
3. Liepman AH, Naim CJ, Willats WGT Sørensen I, Roberts AW, Keegstra K (2007) Functional genomic analysis supports conservation of function among cellulose synthase-like A gene family members and suggest diverse roles of mannans in plants. *Plant Physiol* 143:1881-1893.
4. Herold A, Lewis DH (1977) Mannose and green plants: occurrence, physiology and metabolism, and use as a tool to study the role of orthophosphate. *New Phytol* 79:1-40.
5. Dutta S, Bradford KJ, Nevins DL. (1997). Endo- $\beta$ -mannanase activity present in cell wall extract of lettuce endosperm prior to radicle emergence. *Plant Physiol* 113:155-161.
6. Mo B, Bewley JD (2003) The relationship between  $\beta$ -mannosidase and endo- $\beta$ -mannanase activities in tomato seeds during and following germination: a comparison of seed population and individual seeds. *J Exp Bot* 54:2503-2510.
7. Kucera B, Cohn MA, Leubner-Metzger G (2005) Plant hormone interactions during seed dormancy release and germination. *Seed Sci Res* 15:281-307.
8. Toorop PE, van Aelst AC, Hilhorst HWM (2000) The second step of the biphasic endosperm cap weakening that mediates tomato (*Lycopersicon esculentum*) seed germination is under control of ABA. *J Exp Bot* 51:1371-1379.
9. Leubner-Metzger G, Meins Jr F (1999) Functions and regulation of plant  $\beta$ -1,3-glucanases (PR-2) Review in: Pathogenesis-related proteins in plants. Datta SK, Muthukrishnan S (eds), CRC Press LLC, Boca Raton, Florida, pp 49-76.
10. Davies HM, Delmer DP (1981) Two kinds of protein glycosylation in a cell-free preparation from developing cotyledons of *Phaseolus vulgaris*. *Plant Physiol* 68:284-291.
11. Hancock RD, McRae D Haupt S, Viola R (2003) Synthesis of L-ascorbic acid in the phloem. *BMC Plant Biology*. 3:7. doi:10.1186/1471-2229-3-7.
12. Garros-Rosa I, Reicher F, Petkowicz CLO Sierakowski MR, Moreira RA (2006) Characterization of the galactomannans from *Parkinsonia aculeata* seeds and their application on affinity chromatography. *Polímeros: Ciência e Tecnologia* 16(2)99-103.
13. García-Lara S (1998) Galactomanano como una fuente de carbono durante el desarrollo, germinación y postgerminación de la semilla *Ipomoea purpurea* (L.) Roth. Tesis de Maestría. Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Iztapalapa.
14. Díaz-Pontones D (2001) El endospermo y sus usos. *Ciencia y Desarrollo* 27(161):17-21.
15. Chua M, Baldwin TC, Hocking TJ, Chan K (2010) Traditional uses and potential health benefits of *Amorphophallus konjac* K. Koch ex N.E.Br. *J. Ethnopharmacology* 128:268-278.
16. Díaz-Pontones DM (2009) *Ipomoea*: un género con tradición. *Contactos* 73:36-44.
17. Baucom R, Chang SM, Kniskern JM, Rausher MD, Stinchcombe (2011) Morning glory as a powerful model in ecological genomics: tracing adaptation through both natural and artificial selection. *Heredity*. doi:10.1038/hdy.2011.25.

# LA CÉLULA SINTÉTICA

## ¿UN PASO HACIA LA VIDA ARTIFICIAL?\*

**Aurora de la Paz Orozco**

Maestría en Ciencias con Orientación Genómica. Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Anillo envolvente del PRONAF y Estocolmo s/n. Ciudad Juárez; Chih. CP 32300. Correo E: dlapazdra@yahoo.com.mx

### RESUMEN

Actualmente el surgimiento de la Biología sintética ha permitido la síntesis de secuencias genómicas y la creación de la primera célula artificial. La secuenciación del genoma de *Mycoplasma genitalium* y la determinación de los genes mínimos indispensables para la duplicación bacteriana, logró la creación de un cromosoma artificial coincidente con esta bacteria, el cual contenía todos los genes silvestres excepto MG408 que fue interrumpido para bloquear su patogenicidad, por consiguiente, *M. genitalium* creció lentamente, por su rápida tasa de crecimiento, se secuenció el genoma de *Mycoplasma mycoides*, un preámbulo para el diseño, síntesis y montaje del genoma de *M. mycoides* a partir de información digitalizada de su secuencia genómica, y el posterior trasplante a la célula receptora *Mycoplasma capricolum*, creando una célula controlada por un genoma artificial ensamblado en el laboratorio.

### ABSTRACT

Currently, the emergence of synthetic biology has allowed the synthesis of genomic sequences and the creation of the first artificial cell. The sequencing of the genome of *Mycoplasma genitalium*, and determination of minimum genes essential for bacterial replication, managed the creation of an artificial chromosome coincident with this bacterium, which contained all wild genes except MG408, which was interrupted for blocking its pathogenicity, therefore, *M. genitalium* grew slowly, by its rapid rate of growth, they sequenced the genome of *Mycoplasma mycoides*, a prelude to the design, synthesis and assembly of the genome of *M. mycoides* from digitized information of genomic sequence, and subsequent transplantation into the host cell *Mycoplasma capricolum*, creating a cell controlled by an artificial genome assembled in the laboratory.

### PALABRAS

#### CLAVE:

Célula sintética, mycoplasma, genoma sintético.

### KEY WORDS:

Synthetic cell, mycoplasma, synthetic genome.

*"La ciencia es el alma de la prosperidad de las naciones y la fuente de vida de todo progreso"*

Louis Pasteur

A través del tiempo la humanidad ha tratado de manipular la naturaleza y comprender como funciona la vida, esto ha motivado a la comunidad científica a la realización de innumerables trabajos en la búsqueda del conocimiento. Los avances en la ciencia han sido determinados por el surgimiento de momentos que han revolucionado al mundo. Hoy en día la comunidad científica opera bajo el predominio de paradigmas, una vía de percepción e incógnitas, que surgen con la observación de

nuestro entorno, proporcionando un modelo explicativo y una solución. El surgimiento de nuevos paradigmas demanda mayor apertura, capacidad crítica y proactividad. Una de las situaciones más álgidas en la ciencia, es el momento en que la comunidad científica confronta el conocimiento previo con innovaciones revolucionarias, por tanto los cambios paradigmáticos conllevan a una transformación en la visión de la ciencia, provocando una revolución científica.

Desde el nacimiento de la Biología Molecular, el mundo científico ha tenido numerosos logros y avances, de tal modo, que en la era posmoderna ha surgido una nueva especialidad: "la biología sintética", que se concibe como la disciplina que se

aboca a la transformación de sistemas biológicos creándolos desde cero. La ciencia avanza a ritmo vertiginoso, hace apenas dos decenios fueron secuenciados los primeros genomas, actualmente empiezan a sintetizarse. El sobre disponer y sintetizar estas secuencias genómicas nos conduce a replantearnos qué es la vida y debatir cuántos genes son esenciales para la fabricación de la vida celular.

Basado en esta reflexión, el Biólogo John Craig Venter -considerado uno de los padres del genoma humano- inició en colaboración con otros veinte científicos más, lo que hasta hoy se considera uno de los mayores hitos en la ciencia: crear "vida artificial". Este trabajo fue llevado a cabo en la empresa *Synthetic Genomics* y se destinaron quince años de investigación y una erogación de más de cuarenta millones de dólares. Previo al inicio del trabajo experimental, el grupo de investigación de Venter se planteó y pidió un estudio sobre las implicaciones éticas del mismo, publicado en la revista *Science* y titulado "*Ethical Considerations in Synthesizing a Minimal Genome*" (1) analizando los pros y contras del proyecto de investigación.

## EL ORIGEN DE LA BIOLOGÍA SINTÉTICA

Desde luego, para poder tener una visión clara y entender los avances de la ciencia, inspeccionaremos brevemente el pasado, daremos una mirada hacia el futuro y los nuevos paradigmas que surgirán de la Biología Sintética: ¿es posible crear vida artificial?, ¿qué uso tendrán estos productos sintéticos?, ¿estamos ante una nueva herramienta de la eugenesia moderna?, ¿es el descubrimiento del siglo? y ¿cuáles son las implicaciones éticas?

Las bases teóricas de nuestra concepción del mundo fueron revolucionadas por Copérnico, al situar al Sol como centro del universo. Por una parte, René Descartes e Isaac Newton en los siglos XVI y XVII, desarrollaron el método cartesiano que influyó en todas las ramas de la ciencia moderna, seguido por las leyes de la mecánica del modelo Newtoniano que hoy en día, constituyen la base de la ingeniería moderna (2). Puntualizando los hitos científicos relevantes a través del tiempo, destacan Darwin y Wallace con la teoría de la evolución por selección natural, Mendel con las leyes de la herencia, Avery y MacLeod con el descubrimiento de la molécula del DNA, Watson y Crick con la descripción de la estructura de doble hélice, Sanger al lograr la secuenciación de la insulina bovina, Paul Berg al marcar el inicio de la ingeniería genética creando la primera molécula de DNA recombinante, Southern al localizar secuencias específicas de DNA. En este

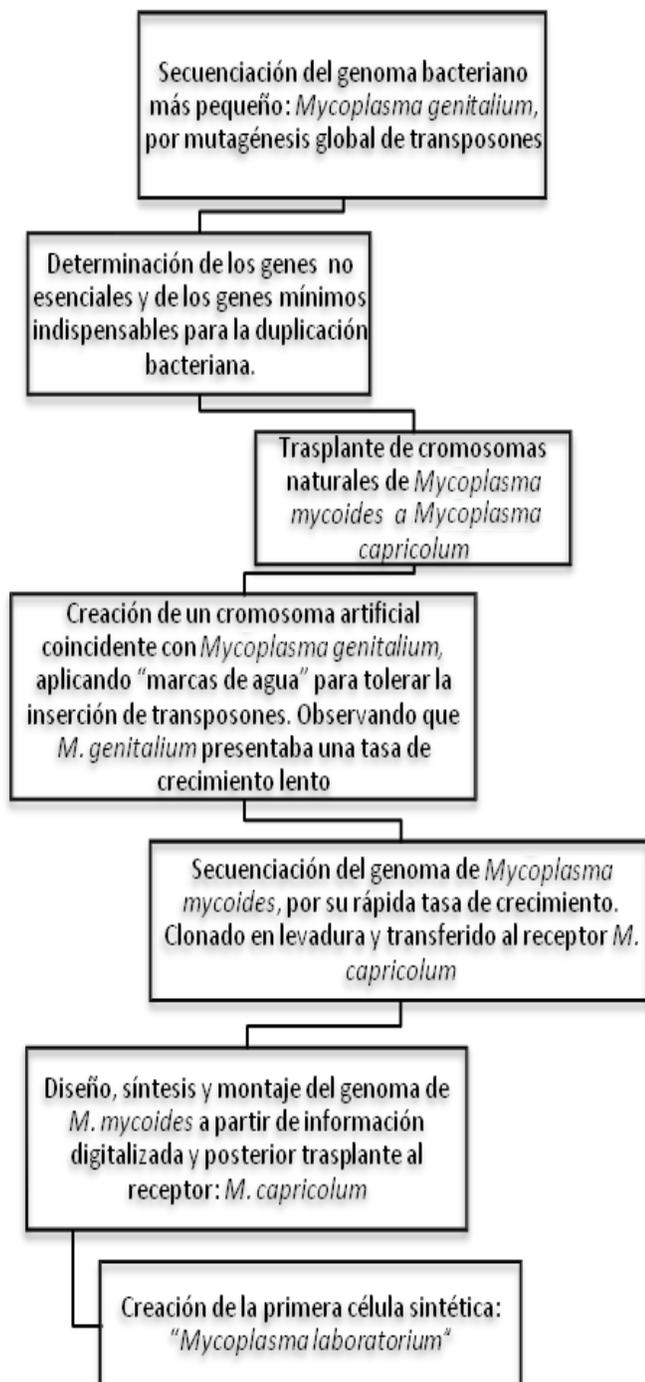
punto damos un salto para abordar la creación de los primeros animales clónicos, desde Briggs y King al clonar la rana americana común, y Gurdon con la clonación de la rana africana *Xenopus laevis* hasta llegar a la clonación del primer mamífero, la oveja Dolly, por Steen Willadsen (3).

## EL DESARROLLO DE LA CÉLULA SINTÉTICA

Estos avances permitieron crear los primeros animales transgénicos, así como el cultivo de células madre para el desarrollo de tejidos humanos aptos para trasplantes; grandes logros que dieron la pauta para concretar la creación de la primera célula sintética por J.C. Venter, publicado en *Science* 2010, "*Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome*", con la combinación de la ingeniería y la genética, de tal manera que surge la biología sintética.

Los esfuerzos encomiables de este grupo científico, en la búsqueda de herramientas para poder manipular y utilizar "la vida", iniciaron con la publicación en 1999 (4), de la secuenciación del genoma celular bacteriano más pequeño, *Mycoplasma genitalium*, constituido por sólo 517 genes, hecho que suscitó una saga de experimentos que culminaron en la creación de la primera célula sintética (Fig. 1).

Si bien la culminación de estos experimentos necesitó un lapso de quince años, el compendio del esfuerzo de Venter y su grupo, según lo acotado anteriormente, se inició con la secuenciación del genoma de *M. genitalium* (4), un parásito obligado que requiere poca capacidad de adaptación. Se consideró que este microorganismo sería una buena aproximación para buscar el mínimo de genes necesarios para mantener la vida bacteriana. Mediante mutagénesis global de transposones, determinaron los genes no esenciales y los genes mínimos indispensables para la duplicación de la bacteria, el análisis de la secuencia reveló 480 genes codificantes para proteínas, sugiriendo que cerca de 350 genes son esenciales en condiciones de crecimiento en el laboratorio, incluyendo entre éstos a cien genes con función desconocida, sin embargo, no se sabe cuál de estos cien genes son a la vez prescindibles. La presencia de genes con función desconocida entre los genes esenciales, sugiere que todos los mecanismos básicos moleculares que subyacen a la función celular aún no se han descrito. La interrogante planteada los llevó al siguiente experimento: crear y probar un cromosoma artificial, durante esta ruta consiguieron en 2002, sintetizar de *novo*, el poliovirus infeccioso, siguiendo la secuencia viral ya conocida (5).

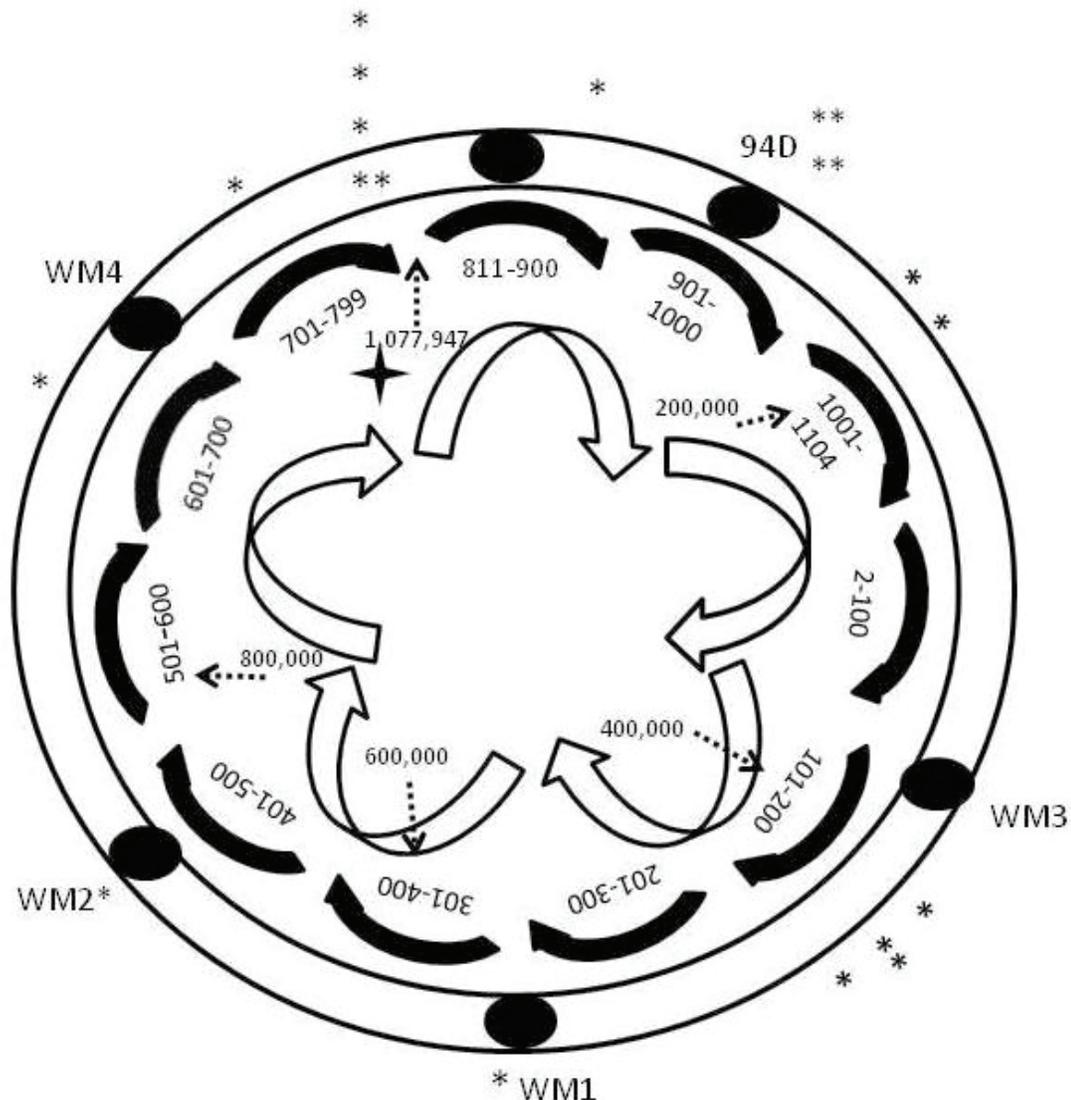


**Figura 1.** Cronología de los experimentos realizados para la creación de la primera célula sintética. Abarcando la secuenciación del genoma más pequeño, el trasplante de un genoma natural a otra célula, la generación de un cromosoma artificial, hasta el diseño, síntesis y montaje de la célula sintética "*Mycoplasma laboratorium*".

En 2007 demostraron que podía realizarse un "trasplante" de cromosomas naturales de una especie microbiana a otra, trabajo publicado con el título "*Genome Transplantation in Bacteria: Changing One Species to Another*" trasplantando el DNA de *M. mycoides*, a *M. capricolum*, las células resultantes fueron fenotípicamente idénticas a la cepa de *M. mycoides*, realizado como un paso previo para la fabricación de la célula sintética puesto que se requiere de la introducción del genoma sintético a un citoplasma receptivo (6).

En 2008 crearon un cromosoma artificial coincidente con *M. genitalium*, sintetizando 582.970 pares de bases. Este genoma sintético contenía todos los genes silvestres excepto el MG408 que fue interrumpido para bloquear su patogenicidad, además se aplicaron "marcas de agua" en sitios intergénicos conocidos para tolerar la inserción de transposones (7). El genoma fue clonado en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, teniendo un primer tropiezo al observar que *M. genitalium* crecía lentamente y el experimento podría tardar meses en completarse. De tal manera que en 2009 procedieron a secuenciar el genoma de *M. mycoides*, debido a su rápida tasa de crecimiento. Los cromosomas nativos de *M. mycoides*, fueron clonados en la levadura y luego transferidos al receptor, *M. capricolum*, un pariente microbiano cercano, modificando el genoma de esta última bacteria (8). El siguiente paso fue mostrar que la copia de síntesis del DNA bacteriano podría ser manejada de la misma manera.

En mayo de 2010 vieron coronados sus esfuerzos, reportando el diseño, síntesis y montaje del genoma de *M. mycoides* a partir de información digitalizada de la secuencia del genoma, y su posterior trasplante a la célula receptora *M. capricolum* para crear una célula controlada sólo por el cromosoma sintético, que llamaron "*Mycoplasma laboratorium*". Se trataba de una célula controlada por un genoma ensamblado por piezas de síntesis química del DNA (Fig. 2). Los casetes fueron diseñados con 1,080 pb, para facilitar el correcto ensamblaje, la terminación de cada secuencia tenía 80 pb que se superponía a los casetes adyacentes. La totalidad del genoma sintético (582,970 pb) se cultivó como un plásmido de levadura centromérica. Inicialmente hubo dificultad para extraer el genoma de *M. mycoides* de la levadura y trasplantarlo en *M. capricolum* debido a la presencia de un sistema de restricción común, que fue superado por la metilación de DNA de los donantes con metilasas. Como en el trabajo predecesor (7), también se aplicaron "marcas de agua" para distinguirlo del DNA nativo. Cuando el genoma sintético se puso inicialmente en *M.*



**Figura 1.** Modificado de Gibson et al (2010). Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome (9). Montaje del genoma sintético de *Mycoplasma mycoides*. El montaje se realizó en 3 pasos a partir de casetes de ADN de 1,078 pb (flechas discontinuas). Casetes de 1,080 pb producidos a partir de superposición de oligonucleótidos sintéticos, se recombinaron en series de 10 para producir 109 ensamblados (~10kb) (flechas blancas) que posteriormente se recombinaron en series de 10 para obtener 11 ensamblados de ~100kb (flechas negras). En la etapa final del ensamblaje los 11 fragmentos fueron recombinados en el genoma completo (círculo mayor, en claro), el ensamblaje se llevó a cabo en vivo por recombinación homóloga en levadura. Variaciones en el genoma natural incluyen marcas de agua (WM1-WM4) (círculos negro) y 20 regiones con polimorfismos de nucleótidos para monitorear el ensamblaje (asteriscos). Las coordenadas del genoma están en relación con el primer nucleótido de la secuencia natural de *M. mycoides*, los casetes 1 y 800-810 eran innecesarios y se retiraron del ensamblaje, el casete 2 fue superpuestos con el 1104 y el casete 799 superpuesto con el 811.

*capricolum*, no sucedió nada, encontrando en el genoma sintético una delección de pares de bases individuales en el gen esencial *dnaA*, que retrasó el proyecto 3 meses; mientras que las inserciones y delecciones en el genoma de las partes no esenciales no tuvo un impacto en la viabilidad celular (9).

### IMPLICACIONES DE LA CÉLULA SINTÉTICA

Evidentemente se ha logrado avanzar en la secuenciación y análisis del genoma, pero queda aún muchísimo camino por recorrer para lograr entender cómo interactúan entre sí los genes que controlan el funcionamiento de la vida. Argumentar que se ha

creado vida artificial es demasiado arrogante. Sin duda se ha logrado sintetizar el contenido genético de una célula receptora, e insertándole el genoma conocido de otra célula, que previamente fue ensamblando en el laboratorio. Dicho de manera llana, la información solamente ha sido copiada, se ha creado un genoma sintético, introducido en una célula huésped para aprovechar su maquinaria y lograr su autoreplicación. De ninguna manera se ha creado de la nada la información genética, y llamarla "célula sintética" podría no ser adecuado, puesto que el citoplasma de la célula receptora no es sintético, no obstante, reconocemos la encomiable labor de Venter en crear un genoma sintético, un hito que marca la pauta hacia un largo viaje para intentar crear vida artificial, que culmine en la creación de organismos completos.

Sin duda podría considerarse el inicio de una nueva revolución científica que tendrá connotaciones éticas y religiosas, es menester enfatizar que el científico moderno, suprime las explicaciones prenaturales, tornándose un acérrimo buscador de las causas inherentes a un fenómeno. Aunque la religión y la ciencia han estado en conflicto, generando debates sobre los límites en las ciencias de la vida, la opinión predominante vertida en "*Ethical Considerations in Synthesizing a Minimal Genome*", es avanzar con precaución, ya que no existe prohibición por consideraciones religiosas válidas, pero se insta a mantener a la sociedad informada para abordar las consideraciones éticas y religiosas, permaneciendo hasta ahora a la expectativa, considerando que la célula sintética es "un buen motor, pero no es la vida".

La culminación del proyecto Genoma Humano ha puesto en debate nuevos y viejos temas, uno de ellos es la eugenesia. Dicho término fue acuñado en 1883 por Francis Galton, y es definida como "la ciencia que trata todos los factores que mejoran las cualidades genéticas propias de la raza" (10). El diagnóstico genético preimplantación es procedimiento sustentado en el paradigma de la eugenesia ya que busca detectar si en el genoma de un embrión producido por fertilización in vitro está presente una determinada alteración de secuencia génica o cromosómica, para así tratar de corregir los defectos genéticos o eliminar los genes defectuosos, evitando el desarrollo de los embriones

portadores. Esto último estrictamente es un acto de eugenesia (11). Con la manipulación de genes, mediante clonación e ingeniería genética, surge el riesgo de una eugenesia moderna. La neoeugenesia, busca forzar un criterio de selección, para mejorar las cualidades de la raza, sin embargo, aún es inasequible porque se desconoce la totalidad de los genes humanos (12).

A futuro, el grupo científico encabezado por Venter, pretende sintetizar una célula que contenga sólo los genes necesarios para mantener vivo a un organismo en su forma más simple, argumentando que este logro ayudaría a aumentar la comprensión básica de la vida, proporcionando una idea de sus orígenes, la evolución bacteriana, o el control del metabolismo bacteriano. Dentro de los usos ulteriores de las especies sintéticas y de ingeniería, se pretende sustituir la industria petroquímica, diseñando un nuevo tipo de algas que atrapen al dióxido de carbono para transformarlas en hidrocarburos, una importante fuente de energía a gran escala, además podrían acelerar el desarrollo de antibióticos y vacunas acortando el tiempo en el proceso de la producción (13).

La creación de la primera célula sintética implica un giro copernicano a la comunidad científica, creando un nuevo paradigma sobre la vida artificial, que abre las puertas a un horizonte que está aún por definirse. Manipular el genoma completo de un patógeno implicaría un gran peligro para la salud, quizás superando el riesgo al beneficio. Los alcances de esta nueva era en la ingeniería genética podrían ser tanto una fuente útil, o una forma de crear organismos para ser utilizados como armas biológicas. No debemos perder de vista el enorme potencial de uso de las células de laboratorio, este avance científico representa un gran desafío, y se debe abogar en la regulación y supervisión de los diseños de genomas, para asegurar que la creación de la verdadera vida sintética se haga con ética y responsabilidad (1).

### Agradecimientos

Al Dr. Jorge Alberto Pérez-León por haberme impulsado a tomar retos en el desarrollo profesional, a los revisores de esta publicación por sus comentarios vertidos, y al Dr. Samuel Flores-Flores por su apoyo incondicional. 

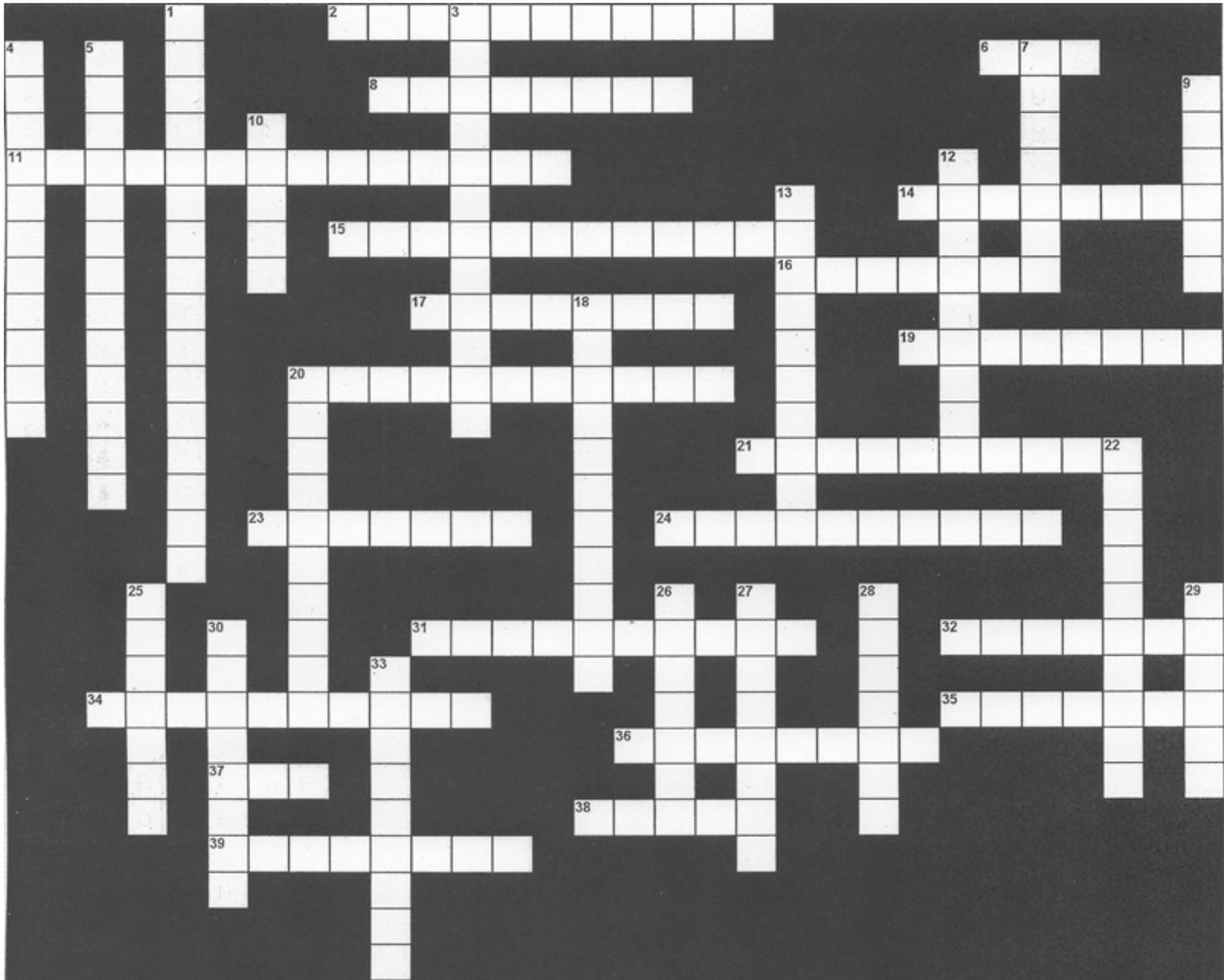
## REFERENCIAS

1. Cho MK, Magnus D, Caplan AL, McGee D and the Ethics of Genomics Group (1999). Ethical Considerations in Synthesizing a Minimal Genome. *Science* 286 (5447):2087-2090.
2. Bowler P, Morus IR (2007). Panorama general de la ciencia moderna. Editorial crítica, Barcelona España. p 662.
3. Mato de la Paz JM (2003). Acontecimientos científicos con especial impacto en el desarrollo en la biología contemporánea. En: Metodología de la investigación clínica. Editor Javier García-Conde. Ars Medica Barcelona, España. pp 1-8.
4. Hutchison CA 3rd, Peterson SN, Gill SR, Cline RT, White O, Fraser CM, Smith HO, Venter JC (1999). Global Transposon Mutagenesis and a Minimal Mycoplasma Genome. *Science* 286 (5447):2165-2169.
5. Cello J, Paul AV, Wimmer E. (2002) Chemical Synthesis of Poliovirus cDNA: Generation of Infectious Virus in the Absence of Natural Template. *Science* 297(5583):1016-8.
6. Lartigue C, Glass JI, Alperovich N, Pieper R, Parmar PP, Hutchison CA 3rd, Smith HO, Venter JC (2007). Genome transplantation in bacteria: changing one species to another. *Science* 317 (5938):632-8.
7. Gibson DG, Benders GA, Andrews-Pfannkoch C, Denisova EA, Baden-Tillson H, Zaveri J, Stokwell TB, Brownley A, Thomas DW, Alguire MA, Merryman C, Young L, Noskov VN, Glass JI, Venter JC, Hutchison CA 3rd, Smith HO (2008) Complete chemical synthesis, assembly, and cloning of a *Mycoplasma genitalium* genome. *Science* 319(5867):1215-20.
8. Lartigue C, Vashee S, Algire MA, Chuang RY, Benders GA, Ma L, Noskov VN, Denisova EA, Gibson DG, Assad-Garcia N, Alperovich N, Thomas DW, Merryman C, Hutchison CA 3rd, Smith HO, Venter JC, Glass JI (2009). Creating bacterial strains from genomes that have been cloned and engineered in yeast. *Science* 325(5948):1693-6.
9. Gibson DG, Glass JI, Lartigue C, Noskov VN, Chuang RY, Algire MA, Benders GA, Montague MG, Ma L, Moodie MM, Merryman C, Vashee S, Krinhnakumar R, Assad-Garcia N, Andrews-Pfannkoch C, Denisova EA, Young L, Qi ZQ, Segall-Shapiro TH, Calvey CH, Parmar PP, Hutchison CA 3rd, Smith HO, Venter JC. (2010) Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science* 329(5987):52-6.
10. Wilkins S. "Eugenics talk" and the language of bioethics. (2008) *J Med Ethics*; 34:467-471.
11. Santos y Vargas L. (2002). Valuación bioética del proyecto "Genoma Humano". *Acta Bioética* 13(1):111-23.
12. Romeo Casabona C.M. (2002). La genética y la biotecnología en las fronteras del derecho. *Acta Bioethica* 13 (2):283-97.
13. TED in the Field, Craig Venter unveils "synthetic life". Disponible en: <[http://www.ted.com/talks/craig\\_venter\\_unveils\\_synthetic\\_life.html](http://www.ted.com/talks/craig_venter_unveils_synthetic_life.html)> (con acceso el 28 de mayo del 2011).

# CRUCIBIOQ

## INTEGRACIÓN METABÓLICA

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



### HORIZONTALES

- 2** Son las células del intestino delgado encargadas de transportar hacia la sangre a los productos de la digestión de los carbohidratos, los lípidos y las proteínas, además de agua vitaminas y minerales, este proceso requiere gran cantidad de energía.
- 6** La unión del \_\_\_\_\_ cíclico a la proteína quina-sa A (inactiva) la convierte en la forma activa, misma que modifica la actividad de muchas enzimas, mediante la reacción de fosforilación.
- 8** Molécula presente en la superficie de la célula diana, que al unirse a la hormona específica, desencadenan una respuesta intracelular.
- 11** Es uno de los lóbulos de la hipófisis en donde se producen además de la somatotrofina y la prolactina, las hormonas tirotrófina (TSH),

adrenocorticotrófica (ACTH), folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH) que van a estimular a las glándulas correspondientes.

- 14** Hormona que favorece la síntesis de glucógeno tanto hepático como muscular, la síntesis de lípidos en el adipocito y la síntesis de proteínas especialmente en el músculo, su liberación pancreática se debe al aumento de la glucosa sanguínea y a la estimulación del sistema parasimpático.
- 15** Etapa del mecanismo de acción de las hormonas en la que se desencadena una cascada de reacciones en donde se amplifica la señal gracias a la participación de los segundos mensajeros, principalmente AMPc, GMPC, DAG, IP3, Ca<sup>++</sup>.
- 16** Tejido en el que se almacena la reserva energética en los individuos y que es liberada en los estados de ayuno o inanición; el cúmulo excesivo de los metabolitos energéticos está ligado a un sinnúmero de patologías.
- 17** Enfermedad ocasionada por la deficiencia en la secreción o en la acción de la insulina, hormona que es la encargada de desplazar a los transportadores de glucosa GLUT4 a la membrana plasmática del músculo y del adipocito para permitir la captación de glucosa.
- 19** Son dos hormonas neuropeptídicas (A y B), sintetizadas en el hipotálamo lateral y posterior que estimulan el apetito y el aumento en la ingesta alimenticia; la disminución de éstas, induce a la narcolepsia (periodos largos de sueño de día y de noche) menor gasto energético y por lo tanto obesidad.
- 20** El músculo \_\_\_\_\_ está dedicado a la realización de trabajo mecánico intermitente, durante la contracción hay un gasto importante de ATP, y en las etapas de ayuno parte de las proteínas se degradan para proporcionar aminoácidos utilizados en la gluconeogénesis.
- 21** Grupo de hormonas en el que quedan incluidos los andrógenos, estrógenos, glucocorticoides y mineralocorticoides entre otros; tienen como característica el ser insolubles en agua, una vida media que va desde horas hasta varios días y su receptor está localizado intracelularmente.
- 23** Porción del intestino cuya función principal es realizar o completar la digestión de los 3 principales nutrientes, las unidades monoméricas obtenidas, al igual que agua, vitaminas y minerales son transportadas por los enterocitos en la sangre y linfa y distribuidos por todo el organismo.
- 24** Es una parte del cerebro que tiene entre otras funciones la de regular el apetito; las neuronas que participan son productoras del neuropéptido Y, la proteína r-Agouti y la serotonina.
- 31** Los llamados segundos \_\_\_\_\_ son moléculas intracelulares que a partir de la unión de la hormona a su receptor, actúan modulando los procesos, generalmente ampliando la respuesta mediante una cascada enzimática.
- 32** Esta molécula cuando está fosforilada en su último carbono, es un intermediario fundamental en el metabolismo de los carbohidratos ya que puede polimerizarse para generar glucógeno, oxidarse totalmente y a través de una serie de vías generar ATP, convertirse en ácidos grasos a través de la Acetil CoA o bien puede perder su grupo fosfato y encontrarse libre en la sangre.
- 34** Proceso metabólico mediado por el sistema endocrino en el que participan directamente las hormonas.
- 35** Es producida por células estomacales y estimula el apetito; sus receptores se encuentran en el núcleo arcuato y el núcleo ventromedial del hipotálamo
- 36** Esta glándula participa en la producción de hormonas, especialmente la triyodotironina (T<sub>3</sub>) y la tetrayodotironina (T<sub>4</sub>) que regulan el metabolismo basal y afectan el crecimiento y grado de funcionalidad de otros sistemas del organismo.
- 37** Siglas de la molécula con un valor de hidrólisis del fosfato terminal de -30.5 kJ/mol; su nivel energético intermedio entre los de alto valor como el fosfoenolpiruvato (-61.9 kJ/mol) y los de bajo como glucosa 6-fosfato (-13.8 kJ/mol), le permite desempeñar una función importante en la transferencia de energía.
- 38** Así se designa a la célula específica sobre la cual habrá de actuar una hormona determinada.
- 39** Las posibles causas de esta patología son daño hipotalámico, sobrealimentación o factores ambientales o culturales; si se excluye a la primera causa, el cuadro es ocasionado por una ingesta desproporcionada de alimentos en relación a la energía gastada, lo que ocasiona un almacenamiento de grasa en el organismo.

## VERTICALES

- 1** Hormonas que se producen en la capa intermedia de la cápsula suprarrenal, la más importante de este grupo es la cortisona que estimula la síntesis de carbohidratos y lípidos a partir de las proteínas.
- 3** Hormonas paracrinas derivadas del ácido araquidónico que son secretadas en el líquido intersticial, tienen diversas funciones por ejemplo las prostaglandinas estimulan la contracción del músculo liso y están relacionadas con el dolor y la inflamación, mientras que otras como los tromboxanos estimulan la coagulación sanguínea.
- 4** Parte del metabolismo en el que se obtiene la energía necesaria para que los organismos puedan realizar el trabajo celular; este proceso se encuentra acentuado en las enfermedades y en la senectud.
- 5** Son dos hormonas derivadas de la tirosina que se liberan de la médula suprarrenal y del sistema nervioso periférico como respuesta a situaciones de estrés, traumatismos, frío e hipoglucemia, entre otras situaciones.
- 7** El \_\_\_\_\_ cardiaco debe contraerse continuamente para mantener el flujo de la sangre por todo el cuerpo, esta acción consume mucha energía, la que es proporcionada por la glucosa proveniente de la alimentación o por los ácidos grasos durante el ayuno.
- 9** Es el órgano con una gran diversidad de funciones metabólicas, distribuye los nutrientes a otras partes del organismo, regula la funcionalidad de las principales vías metabólicas y entre otras, controla la composición sanguínea.
- 10** Es el órgano que tiene entre sus funciones la filtración del plasma sanguíneo para eliminar los productos de desecho, la regulación del pH y del contenido de agua corporal, así como la reabsorción de los electrolitos.
- 12** Es el sistema que está formado por un conjunto de glándulas que sintetizan hormonas, mismas que participan en los diferentes tejidos para mantener el equilibrio en el medio interno.
- 13** Fase del metabolismo en el que se realiza la síntesis de proteínas, este proceso se encuentra acentuado en la infancia y el embarazo, entre otras condiciones.
- 18** En esta condición las velocidades de los procesos anabólicos y catabólicos son casi iguales, de modo que no hay cambios perceptibles en talla o peso de un individuo.
- 20** Se produce mediante la metilación de la norepinefrina con la participación de una enzima presente en la médula suprarrenal y en el encéfalo, su acción moviliza rápidamente a las reservas energéticas: a la glucosa del hígado a la glucosa y a los ácidos grasos del tejido adiposo.
- 22** Nombre trivial de las 5-hidroxitriptamina, es una hormona presente en varias células del sistema nervioso central, actúa sobre el núcleo paraventricular inhibiendo la ingestión de alimentos, especialmente de los carbohidratos; se le ha relacionado con trastornos alimenticios como la anorexia y la bulimia.
- 25** Órgano que utiliza glucosa como principal fuente de energía y en el que el hipotálamo y la hipófisis se encargan de controlar buena parte de la actividad hormonal.
- 26** Hormona producida por los adipocitos cuando aumenta el contenido de grasa en ellos, se libera a la sangre y manda una señal negativa al hipotálamo que inhibe al apetito, además estimula la producción de péptidos anorexigénicos.
- 27** Moléculas sintetizadas por células específicas, son transportadas a través del torrente sanguíneo para actuar sobre células distantes.
- 28** Así se denomina a la capa externa de la cápsula suprarrenal, en este sitio se segregan los mineralocorticoides que regulan el metabolismo de los iones, una hormona muy importante de este grupo es la aldosterona que permite la retención de agua y sodio y eleva la presión arterial.
- 29** Molécula participante del ciclo de los ácidos tricarbónicos, al salir de la mitocondria se oxida produciendo oxaloacetato el que por la acción de la fosfoenolpiruvato carboxilasa y en presencia de GTP, forma el metabolito de alta energía con el que se inicia la gluconeogénesis.
- 30** Hormona peptídica que tiene como función mantener el nivel de glucosa en la circulación, se secreta cuando disminuye su concentración en la sangre, induce la degradación del glucógeno hepático mediante la estimulación de la glucógeno fosforilasa, estimula la gluconeogénesis y además de que inhibe la glucólisis.
- 33** Parte del cerebro que tiene dos regiones funcionalmente distintas: la posterior que es responsable de la producción de hormonas como oxitocina y vasopresina; y la anterior que después de la estimulación de los tejidos diana produce a las hormonas tiroxina, cortisol, progesterona y testosterona entre otras.

## JOSÉ LAGUNA GARCÍA (1922-2011)

Antes de cumplir los 20 años tuve oportunidad de conocer a una de las mentes más brillantes dentro de mi actividad profesional. Si bien el Dr. José Laguna García destacó en el área de Servicios de Salud en la Secretaría del mismo nombre, me limitaré aquí a glosar su actividad en la bioquímica y en la educación. Tomé clases de bioquímica en el 2º año de la carrera de Medicina con el Dr. José Laguna en 1956 cuando era un profesor por horas de un Departamento de Bioquímica, casi virtual, formado por un Jefe, el Dr. Juan Roca Olive y un laboratorista que preparaba las prácticas. No se hacía investigación. De los 14 años que Laguna estuvo al frente del Departamento de Bioquímica, los primeros cinco fueron espectaculares. El momento coincidió con el cambio de la Escuela de Medicina de su viejo Palacio de la Inquisición a la flamante Ciudad Universitaria en Coyoacán. En 1961, los que conocí en 1956 laboratorios vacíos de la nueva Escuela, estaban llenos de mesas de trabajo, reactivos, aparatos, profesores y alumnos. Y a pesar de existir mucho más tradición y trabajo previo en otros Departamentos de la Facultad, Laguna había hecho del de Bioquímica, el mejor. Una de las muchas habilidades que admiré en Laguna fue la de seleccionar a sus colaboradores y convencerlos de trabajar por una causa común. Diseñó un nuevo programa de estudios, nuevas prácticas de laboratorio, invitó a dar clases a los mejores bioquímicos de aquél entonces, convenció a 9 de ellos de trabajar en investigación de tiempo completo (algo insólito en aquellos días), consiguió donativos, compró equipo, estableció un bioterio, escribió un libro de texto (del que ahora se está preparando la 7ª edición), inició el primer programa de posgrado en ciencias básicas (de la medicina) en el país, logró la publicación en revistas internacionales de la investigación surgida en el Departamento y asistió con alumnos y colaboradores a varios congresos de la especialidad. Se fundó la Sociedad Mexicana de Bioquímica de la que fue el primer Secretario-Tesorero y estableció importantes lazos con los bioquímicos de la Facultad de Química de la UNAM. Pasaron muchos años para que otros Departamentos de la Facultad pudieran hacer algo similar.

Laguna no se detenía ante los obstáculos, tenía enorme ingenio para resolverlos. Pronto identificó

que se requería de más espacio para que nuevo personal se incorporara al Departamento e inició la invasión de salas dedicadas a la lectura, y de pasillos y los convirtió en laboratorios; años después los demás Departamentos lo copiaban. Logró que las aulas destinadas a la bioquímica lucieran impecables, a diferencia del resto de la Facultad. Organizó los grupos piloto en el área básica de la medicina, precursores de los grupos de alta exigencia y los NUCES aparecidos 20 años después, abrió las puertas del Departamento para alumnos de otras carreras, de provincia y de Latinoamérica que quisieran venir a trabajar seriamente en investigación bioquímica. Envío a sus mejores alumnos a adquirir mayor preparación en el extranjero, sacó la 2ª edición de su libro de texto, llegó inclusive a convencer a sus alumnos de que para hacer prácticas más completas de laboratorio contribuyeran voluntariamente con una aportación mensual. Estableció algo más que en su momento fue importantísimo: exámenes departamentales a lo largo del curso, con lo que obligó a los profesores a cumplir un programa en fechas fijas. Además convenció al Director de la Facultad de establecer la Coordinación de Investigación de la Facultad, en la que fue el primer Coordinador.

En 1971 fue elegido Director de la Facultad de Medicina. De inmediato trató de extender lo que había hecho en el Departamento a toda la Facultad. En varios Departamentos los profesores no estaban acostumbrados a cumplir un programa de estudios, y menos en tiempos definidos. Al final pudo convencerlos. En sus años como Director tuvo 2 retos formidables: el crecimiento exponencial de alumnos que recibió anualmente la Facultad (hasta 5,500 en el peor año) y el establecimiento de una Comisión para el estudio de una nueva forma de gobierno de la Facultad de Medicina, apoyada por oscuros intereses, que pretendía desconocer al Director y establecer una democrática elección de autoridades. Laguna no sólo resolvió ambos retos, sino que dedicó su esfuerzo inagotable en establecer el mejor plan de estudios que ha tenido la Facultad de Medicina.

Dr. Enrique Piña  
Profesor Emérito, UNAM

## A LA MEMORIA DEL DR. MARCOS ROJKIND MATLUK

Nicolás y yo entramos temerosos a su oficina, teníamos la certeza de que la ira del Dr. Marcos Rodjkind caería sobre nosotros en una forma peor que la espada de Damocles. Las leyendas en el Departamento de Bioquímica y en general en todo el Centro de Investigación y Estudios Avanzados (Cinvestav) hablaban de alumnos expulsados, regañados y alguna historia, creíamos inverosímil, mencionaban que en ese laboratorio se castigaba por lo menos de una manera similar a la Inquisición, pero con un poco más de imaginación.

El Dr. Marcos Rodjkind Matluk nació en la Ciudad de México el 29 de julio de 1935, trabajó en el Departamento de Bioquímica del Cinvestav durante 10 años, manteniendo activa la materia de estructura y función de proteínas siempre con gran exigencia y con notable interés para otras instituciones. Falleció recientemente siendo catedrático de Bioquímica, Biología Molecular y Patología en el Universidad George Washington, USA. Siempre fue un investigador de primer nivel y una persona gentil, humana y con gran sentido de la responsabilidad y el trabajo en equipo.

Nosotros teníamos dos semanas trabajando con el Dr. Rodjkind en un curso teórico-práctico de la Maestría en Bioquímica, ya habíamos sacrificado más ratas de las que muchos estudiantes han visto en toda su vida y ese día por un imperdonable error dejamos la última rata en la cámara de éter, donde se sacrificaban los animales de experimentación en esos tiempos; evidentemente la rata llena de sangre, con las vísceras expuestas, sin hígado y lo peor, dentro de la cámara desde el sábado y hasta el lunes a las 12 del día, hora en la que un alumno de doctorado, cuyo nombre no quiero recordar ahora, abrió la cámara; lo que le provocó toda una serie de sensaciones nauseabundas inimaginables y otras que no intentaré describir.

El área de investigación en la que más se enfocó el Dr. Rodjkind fueron los mecanismos moleculares en los que el alcohol y sus metabolitos inducen la fibrosis y la cirrosis hepática, la interacción célula-célula y célula-matriz, el desarrollo de sistemas de co-cultivo para sustentar la diferenciación y la supervivencia de hepatocitos, así como el papel de las lamininas de la superficie celular en la adhesión de los tumores, la invasión y la metástasis y la hepato-toxicidad de medicamentos.

Cuando entramos al laboratorio, curiosamente hoy mi laboratorio, en el Departamento de Bioquímica, todos los estudiantes parecían alinearse en

doble fila, unos riendo burlescamente y haciendo comentarios de despedida, otros contentos y deseosos de vernos desollados y expuestos en alguna esquina del Departamento y sólo uno o dos de ellos con expresión de lástima y sólo pude distinguir a uno con expresión de compasión: Así eran de competitivos los estudiantes de ese momento de ese laboratorio; me dicen que eso ya no pasa en estos tiempos en casi ningún laboratorio del mundo.

El Dr. Rodjkind graduó y formó a numerosos estudiantes, más de 80, con títulos de grado, de posgrado, de pos-doctorado y múltiples profesores asociados en México, Estados Unidos, Italia, Japón y Bélgica. Publicó más de 250 manuscritos en revistas científicas y libros de la especialidad, tanto locales como internacionales. Además de contar con varias patentes tecnológicas y metodológicas. Los profesionales formados por el Dr. Rodjkind son líderes en Institutos que se encuentran en diversos estados de la República Mexicana y el extranjero.

Cuando entramos a su oficina, el Dr. Rodjkind se encontraba absorto escribiendo a una velocidad extrema en una computadora de última generación, en un banquito que aun conservo, y en la esquina que da a los jardines del Cinvestav, donde seguramente tantas ideas y trabajos se generaron. Los minutos que pasaron antes de que nos atendiera fueron eternos por lo que traté de concentrarme en recordar al gran profesor que nos mostró ser cuando nos impartió su cátedra de estructura y función de proteínas; durante ese curso no solo nos enseñó, sino nos formó en diversos aspectos del estudio de proteínas que en ese entonces tenía su "boom" y del cual se iba de sorpresa en sorpresa casi todos los días. El Dr. Rodjkind no tenía reparo en mantenernos por más de 6 horas revisando los últimos artículos con un espíritu crítico de primera y con una visión de futuro absolutamente envidiable; nosotros disfrutábamos su clase, y a pesar de varias horas, nos manteníamos embobados con tal cantidad de información bioquímica y sus implicaciones y aplicación directa en la fisiología y la patología.

En aquellos tiempos no era difícil ver a las 11 de la noche a múltiples estudiantes de licenciatura, maestría o doctorado de varios laboratorios trabajando, estudiando o discutiendo; mística y entrega que se ha reducido notable y lamentablemente por múltiples razones, pero que en aquellos tiempos no asombraba a nadie ver en la noche de cualquier día al Dr. Rodjkind, trabajando en la ultracentrífuga

que tenía nombre propio o en el viejo espectrofotómetro que tantos hallazgos había ayudado a realizar y que seguía funcionando fielmente.

La tentación de hacerle señas de cuestionamiento o de incertidumbre a Nicolás para saber que pasaba las diluí tratando de ver otras cosas de la oficina, oficina que se encontraba impecablemente ordenada, con cientos de artículos en sus cajas, etiquetadas minuciosamente por fecha, área del conocimiento y nombre de la revista. El escritorio austero, muy ordenado y los cristales llenos de fotos de sus alumnos, de su familia y de eventos académicos sobresalientes; en todas las fotos el Dr. Rojkind estaba sonriendo, con un rostro franco, tranquilo y lleno de una chispa de emoción. Yo trataba de convencerme que alguien así no podría torturarme a condiciones extremas.

Los que trataron y trabajaron con el Dr. Marcos Rojkind lo recuerdan como un caballero, gentil y amable, firme, decidido y empeñoso pero bondadoso, exigente y perfeccionista pero generoso. Yo lamento no haberlo conocido mas y no poderme considerar su amigo.

Finalmente mi observación de la oficina terminó irremediablemente en el cuadro que se encontraba justo arriba del sitio donde el Dr. Rojkind trabajaba en su computadora, una fotografía sencilla, no muy grande, en blanco y negro, la foto de Albert Einstein, colocada como una imagen inspiradora, claro que lo característico y curioso no es que alguien tenga algún héroe inspirador y menos criticable es que sea un genio como Einstein, lo que hace memorable el hecho es el absoluto y contundente parecido físico que tenía el Dr. Marcos Rojkind con Einstein. Todos los alumnos de la época apostábamos que diariamente diseñaba su imagen para parecerse cada vez mas a esa foto que exponía con orgullo en su oficina. No sabemos si lo que pensábamos era una idolatría del Dr. Rojkind por Einstein lo que lo llevó a cambiar su adscripción al Instituto Albert Einstein de New York, sitio donde se jubiló después de un trabajo arduo y múltiples logros, pero de lo que si estamos seguros es de que en el Cinvestav y en general en país perdimos a un gran investigador, lo cual lamentamos aun ahora.

Cuando Nicolás y Yo pensamos que la situación no podría estar peor y que el cataclismo acontecería en cualquier momento, entró a la oficina el Dr. Jorge Cerbón, sin tocar y sin solicitar acceso de ninguna forma, como después comprobé es su costumbre, sobre todo con sus amigos; nosotros, claro, no tuvimos duda, nuestro castigo sería ejemplar y con seguridad corrían peligro nuestras vidas.

El Dr. Rojkind, saludó al Dr. Cerbón con un gesto afectuoso y nosotros creímos adivinar su complicidad; lentamente volteó pausada y firmemente

a vernos a través de una gafas pequeñas, las de lectura, lo que le obligaba a vernos por encima de los lentes, lo cual hacia su expresión mas amenazadora. Sorpresivamente y con gran entusiasmo el Dr. Rojkind nos dijo con voz firme y contundente –¡Chicos, me parecen bien los resultados preliminares que obtuvieron, ¿se dieron cuenta? ¿Qué les parece ese efecto de la silimarina combinada con colchicina sobre el daño hepático inducido por la exposición aguda de las ratas al tetracloruro de carbono?!-. Nos dejó mas helados que si hubiera sacado los instrumentos inquisitorios de tortura que imaginábamos, no dábamos crédito y pensamos que era la forma de acercarnos al área de sacrificio, como para que no gritáramos mucho o no ensangrentáramos mucho el sitio donde moriríamos. Volteamos a ver al Dr. Cerbón atónitos, como esperando su alusión a la falta y al castigo, nuestro desconcierto era absoluto.

Afortunadamente el Dr. Cerbón nos ignoró y solo trató de revisar algunos elementos relacionados con el curriculum vitae del Dr. Rojkind que por supuesto era impresionante, pero aun aclarados los puntos permaneció ahí, nos volteó a ver como diciendo –¿a qué hora se van estos infrahumanos?-. Yo pensé que si nos corría nos salvaría del trance en el que nos sentíamos, hasta agradecí su expresión de ¡como estorban! Meses después, el Dr. Cerbón aceptaría ser mi director de tesis.

El Dr. Rojkind sin pensar más que en los resultados que veía en su computadora se levantó de su banquito y expresó: Imaginen si el paciente es tratado con silimarina y colchicina, debo hablar con el Dr. Kersenobich para iniciar tratamientos en los pacientes con cirrosis, además uno o dos estudiantes de maestría deberán reproducir esos datos ya con el enfoque de biología molecular y algún estudiante de doctorado deberá estudiar qué pasa con la colágena y seguir los estudios al respecto. Todo ello ante nuestro asombro y sin que nosotros entendiéramos nada del asunto.

En mi opinión, por supuesto modesta, así era el Dr. Rojkind, se lanzaba y se arriesgaba a buscar una aplicación inmediata a una idea molecular, sin duda en opinión de muchos el iniciador de una biomedicina molecular y la bioquímica médica, en opinión de otros.

Cada vez más trabajos ahora indican que la colchicina y la silimarina actúan como antioxidantes además de su acción proteómica, genética y epigenética y posiblemente en un futuro le darán la razón al Dr. Rojkind, del efecto protector para evitar la evolución de la cirrosis, objetivo que por supuesto agradecemos los que consumimos alcohol. Sin embargo el Dr. Rojkind murió con esa deuda, no nos pudo ofrecer una protección o una cura, aún así sin

duda sentó las bases para su abordaje y resolución futura, mismas que yo espero fervientemente que no deben pasar por la recomendación de dejar de consumir alcohol.

Después de divagar un poco sobre mil mecanismos posibles para explicar los efectos que los experimentos preeliminares habían arrojado, el Dr. Rojkind nos dijo – por cierto, tengan más cuidado en el manejo de las animales, ya me avisaron que dejaron uno muerto en la cámara del éter, que no vuelva a pasar, no hagan vomitar a la gente, hombre-. Se sonrió como un cómplice, nos dio una palmada en el hombro y nos invitó a salir para seguir haciendo planes con su gran amigo, el Dr. Cerbón.

Salimos directo al pasillo y segundos después varios del laboratorio nos visitaron en el salón de estudiantes, nosotros no mencionamos lo que a nuestro parecer fue una leve reprimenda, por supuesto ellos esperaban un castigo fenomenal que se quedó en la leyenda de un profesor excepcional con una alta exigencia, el cual comprobamos que tenía un sentido humano y que sus objetivos científicos y su experiencia, le permitían superar los errores inocentes de sus alumnos.

El Dr. Rojkind castigaría nuestro error de la rata putrefacta en la cámara de éter posteriormente y es que con los resultados del curso teórico-práctico nos invitó al Congreso Internacional de Hepatología en Cocoyoc, Morelos, donde él fue Presidente, ese era el nivel de su generosidad. Aunque finalmente nos castigó, porque tuvimos una intoxicación por toxinas de estafilococo en la crema de un postre que resultó de marcas mundiales, donde un buen porcentaje de los asistentes internacionales. Como estaría la cosa, que hasta los estudiantes de maestría, acostumbrados a comer en la cafetería del Cinvestav o en peores lugares, nos enfermamos de una forma épica, como creo que nunca me ha sucedido. No puedo dejar de recordar al Dr. Rojkind, con su notable caballerosidad, preocupado por la gente y con la camisa arremangada atendiendo como or-

ganizador, como médico y como ser humano a sus invitados nacionales y de todo el mundo, como un profesional y como un amigo dedicado de corazón y espíritu, muy por encima de su natural necesidad de reconocimiento.

Antes de la intoxicación masiva en la fastuosa y curiosa entero- y hepato- patológica cena de clausura, es imposible dejar de recordar su orgullo y satisfacción cuando extraoficialmente el Dr. Pérez Tamayo anunció en el pleno del Congreso que nuestro Dr. Rojkind sería a quién el Gobierno de la República Mexicana nombraría como el Premio Nacional de Ciencias del año 1985, máximo reconocimiento que otorga nuestro país a las ciencias y artes. Premio que se agregó a múltiples reconocimientos, como el otorgado por la Academia Nacional de Ciencias en 1972.

Poco después, el Dr. Rojkind decidió emigrar a los Estados Unidos de América, siempre lamentamos su decisión aun entendiendo sus necesidades, inquietudes y proyectos.

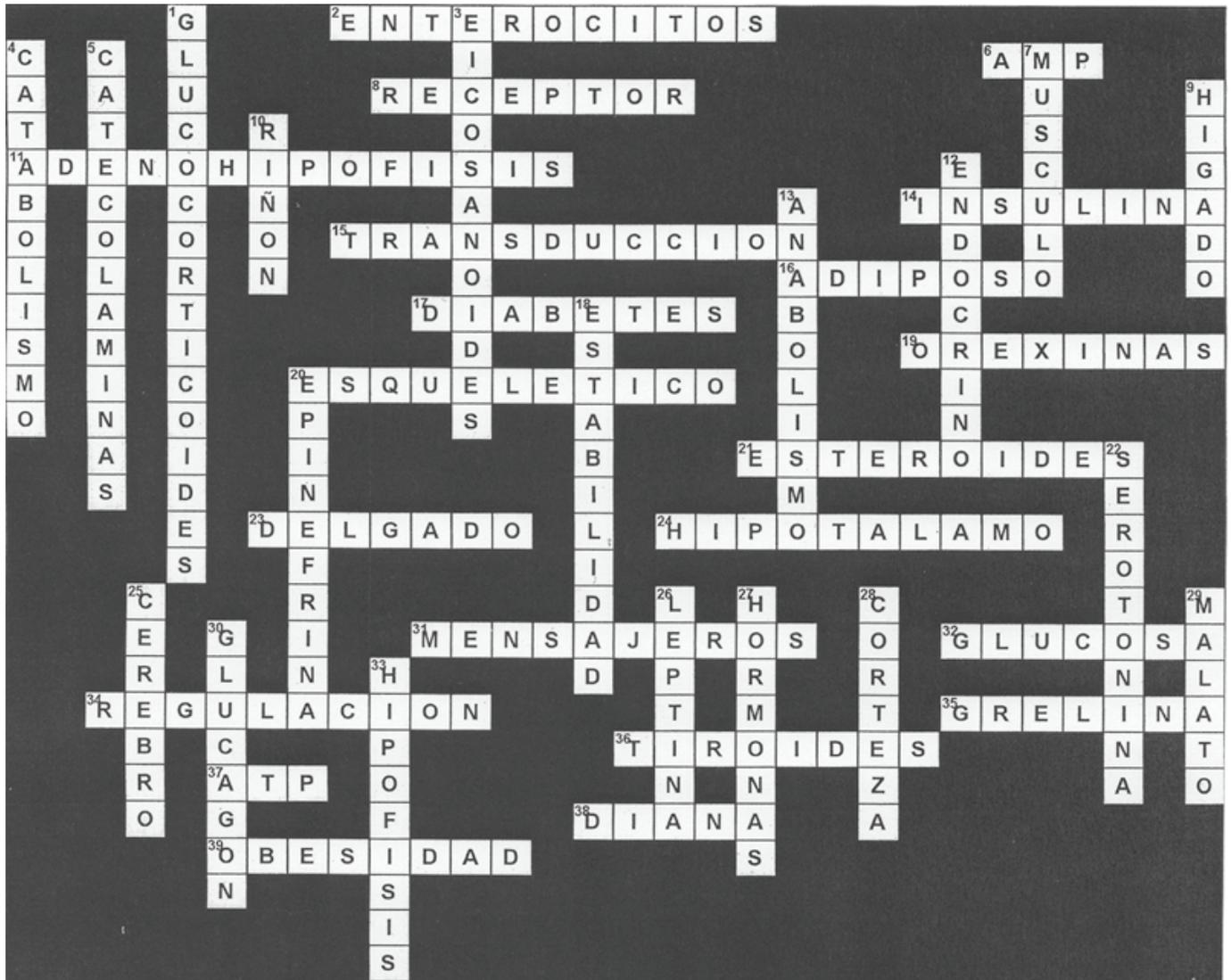
El Dr. Rojkind dejó a sus alumnos una huella imborrable de trabajo y entrega y nos enseñó la orientación biomédica de la bioquímica, que ahora pretendemos continuar discreta pero continuamente; fue un convencido de la necesidad de aplicar el conocimiento molecular a los fenómenos fisiológicos y patológicos. Nunca desestimó la investigación básica como camino para encontrar soluciones a eventos clínicos o soluciones terapéuticas con estrictas orientaciones moleculares, es decir nunca pensó en la ciencia básica y la aplicada como entidades separadas.

Dr. Rojkind, gracias por sus enseñanzas y su entrega, el Departamento de Bioquímica siempre será su Departamento, el Cinvestav su Centro de Investigación y México su País.

José Víctor Calderón Salinas  
Departamento de Bioquímica, Cinvestav

# SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ INTEGRACIÓN METABÓLICA

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



# 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, definir las 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 más 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.