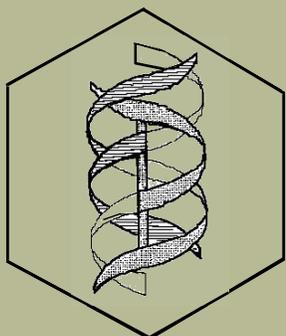


REB 2012

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. 31

No. 1

MARZO 2012

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

¿LA EDUCACIÓN EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA, UN DESACIERTO? Martha Angelica Quintanar Escorza José Víctor Calderón Salinas.....	1
--	---

ARTÍCULOS

INTERLEUCINA 17, FUNCIONES BIOLÓGICAS Y SU RECEPTOR Yevel Flores-García y Patricia Talamás-Rohana.....	3
---	---

GLUCONEOGÉNESIS: UNA VISIÓN CONTEMPORÁNEA DE UNA VÍA METABÓLICA ANTIGUA Moisés Pérez-Mendoza, Dalia De Ita-Pérez y Mauricio Díaz-Muñoz.....	10
--	----

OTRAS COMUNICACIONES

CRUCIBIOQ METABOLISMO NITROGENADO Yolanda Saldaña Balmori.....	21
--	----

PROBLEMA BIOQUÍMICO MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR DE RIANODINA DE MÚSCULO ESQUELÉTICO POR IMPERATOXINA A Nohemi Adriana Camacho Concha Angelica Rueda y Sánchez de la Vega.....	24
--	----

FOSFOLÍPIDOS VS. ÁCIDOS GRASOS: UNA CUESTIÓN EVOLUTIVA Pablo Martínez Sosa, Blanca Teresa Gutiérrez Díaz y Manuel Alejandro González Vera.....	29
--	----

JORGE CARPIZO MACGREGOR EL UNIVERSITARIO SIN MÁCULA Hugo Fernández de Castro Peredo.....	30
--	----

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ METABOLISMO NITROGENADO Yolanda Saldaña Balmori.....	33
--	----

CONVOCATORIA PARA PRESENTAR TRABAJOS EN EL XX CONGRESO Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C.....	34
--	----

CONVOCATORIA AL XX CONGRESO Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C.....	36
--	----

XXIX CONGRESO NACIONAL DE BIOQUÍMICA Sociedad Mexicana de Bioquímica, A. C.....	37
--	----

INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....	38
---	----

EDITORIAL

¿LA EDUCACIÓN EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA, UN DESACIERTO?

Dicen los viejos adagios y es bien sabido que lo que bien se aprende no se olvida, de igual manera, lo que mal se aprende tampoco se olvida y es el caso de cualquier enseñanza, incluyendo la enseñanza de la ciencia. Si algo se enseña mal se aprende mal, se integra mal y se aplica mal.

Los que ahora escribimos esta editorial, recientemente coincidimos en varios ejercicios que trataban de incentivar la participación y entusiasmar a los alumnos en la ciencia y la tecnología, en eventos de nivel secundaria, bachillerato y universidad, todos ellos son esfuerzos institucionales loables, sin lugar a dudas, pero vistos de una manera más inquisitiva y sistemática resultan con defectos suficientes para pensar que podrían hacer más mal que bien.

Poniendo al descubierto que las buenas intenciones, si no se acompañan de un plan y una preparación adecuada, pueden resultar contraproducentes al efecto benéfico que se busca. En tal sentido, no solamente se deben tener ideas y programas, sino los mismos deben de ser apoyados por los recursos humanos y materiales necesarios y suficientes para llevar a cabo los objetivos planteados.

La exigencia de los planes institucionales debe de ir plenamente respaldada por la capacitación y adecuación de las competencias de los responsables de desarrollar, ejecutar y evaluar el propio programa. De no ser este el caso se genera una discrepancia insalvable entre las exigencias de los objetivos del programa y el poder cumplirlo por lo integrantes del mismo.

En tal forma, los planes institucionales parecen llevarnos a paradojas insalvables, tratando de exigir al personal sin la capacitación correcta la integración a programas para lo cuales no ha sido formado y con la exigencia de obtener resultados óptimos.

En el caso concreto de la ciencia y la tecnología los programas de promoción, difusión, introducción y enseñanza en sistemas de educación básicos requieren, sin lugar a dudas competencias muy particulares que van mucho más allá de cursos

sobre el método científico o los estudios de licenciatura en áreas de ciencias, sino capacitación efectiva en el trabajo científico.

Por supuesto que estamos muy lejos de la eficiencia y adecuados resultados logrados por los programas de la Academia Mexicana de Ciencias, los programas de CONACyT o los programas de las instituciones de educación de posgrado de nuestro país, que sin embargo, a pesar de ser de gran impacto e interés solo llegan a un número limitado de aspirantes.

Insistimos, los esfuerzos de otras instituciones a nivel universitario, educación media superior y educación básica son aplaudibles, pero sin una capacitación y orientación pueden estar haciendo flacos favores a la introducción y promoción de la ciencia y la tecnología. Un ejemplo: En un concurso sobre desarrollo tecnológico un alumno y su asesor presentan como prototipo ganador entre varias propuestas de su área de adscripción, una máquina que, según la ellos, era capaz de cargar cuatro baterías de 1.5 voltios cada una a partir de dos baterías de 1.5 voltios cada una, a partir de activar un motor que a su vez mueve un generador electro-mecánico (un dinamo) para generar electricidad que a su vez carga las baterías en cuestión. Es decir cargar 4 baterías AA con dos baterías AA.

Analicemos, lejos de entender porque cargar una batería con otra batería, lo cual de suyo deja por lo menos difícil entender el ¿por qué cargar una batería con otra idéntica? ¿Es eso útil?

Pero lo más preocupante no está en la aplicación tecnológica, inevitablemente ilógica, sino la forma como se puede pasar por alto una ley termodinámica, un paradigma evidente y elemental para cualquier pensamiento no mágico. ¿Cómo hacer que un par de baterías con la suma de 3 voltios, pueda pasar por dos maquinas con sus propias perdidas de energía y poder cargar adecuadamente 4 baterías con una suma de 6 voltios? haciendo la magia de que se genere energía equivalente por lo menos, resaltamos por lo menos, a 6 voltios, lo cual es imposible. Evidentemente los resultados

fueron solo platicados y les tuvimos que creer que habían logrado la carga completa de las cuatro baterías.

Sin embargo, lo peor no es que el alumno, el asesor y otras personas involucradas directa o indirectamente en la propuesta, no se den cuenta de la ignorancia de paradigmas y de las incongruencias en el planteamiento termodinámico, sino que no se realizó una evaluación de resultados y el verificar, lo cual es muy simple, que no era posible dar una carga equivalente a las baterías receptoras, en potencia y tiempo de carga, es decir en el voltaje y la intensidad de carga correspondiente indica que se olvidó la parte más importante de una propuesta científica y tecnológica experimental, la obtención, la evaluación y el análisis crítico de los resultados. Y es que sin tener resultados y sin realizar un análisis crítico de ellos, no se completa la condición racional y sin ello no se puede entender el trabajo científico y tecnológico.

Pero no solo los alumnos y asesores tienen la responsabilidad, sino que el planteamiento de la propia estrategia de los congresos, simposios, concursos y presentación de prototipos tiene fallas de origen.

No existe una pre-evaluación de los trabajos, no existe una capacitación a los asesores y alumnos interesados en participar, no se evalúa con análisis crítico los trabajos presentados de manera primaria, no se nivela la calidad de los trabajos presentados y no se exige que el trabajo presente una evaluación adecuada de resultados para poder mostrar viabilidad o justificación de las conclusiones.

Todo lo anterior provoca que el método científico se presente como una actividad mágica, contraria absolutamente a lo que en realidad representa.

Sin duda, los miembros del jurado también tienen responsabilidad, se dan cuenta de que no está bien presentado, que es ilógico y que no se tiene resultados confiables y claro los cuestionamientos ponen en evidencia a los estudiantes que muchas veces, repiten lo que les indicaron los asesores, sin siquiera entender lo que están recitando. Insistimos, los miembros del jurado también tienen culpa porque lejos de hacer ver que hay problemas en la estructura lógica y en los resultados, muestran compasión por el alumno, no quieren afectar la autoestima del expositor y el propio ejercicio del programa, por lo que terminan formando parte del

juego de simulación, sin ser capaces de culminar el ejercicio, exigiendo resultados y un análisis crítico de los mismo, los que deben permitir sostener las conclusiones y no que estas se conviertan en buenos deseos imaginarios.

El resultado de estos programas, sin duda, es un paso atrás en la enseñanza del método científico, de la enseñanza de la ciencia y la tecnología y de la formación y fundamentación de un pensamiento científico y tecnológico, es decir, con el sentido inverso a lo que se buscaba en el programa institucional planteado.

Es necesario entonces, trabajar intensamente en la generación de personal capacitado para poder aplicar estos programas y estrategias de atracción y enseñanza de la ciencia y la tecnología, de otra manera estamos trabajando en contra de los objetivos y generando imágenes contrarias y antagónicas a lo que deseamos y planteamos y que, en el corto y mediano plazo no provoca un efecto benéfico en los alumnos derivados de estos programas quienes piensan que cualquier planteamiento es viable con solo pensarlo y que no requiere contrastar ideas y generar los resultados necesarios y suficientes para poder demostrar que el resultado es viable, de acuerdo a los planteamientos lógicos y apegados a los paradigmas correctos que se puede someter a las pruebas de veracidad correspondientes.

Si no logramos estos objetivos, en los diferentes esfuerzos estaremos desperdiciando aun más nuestros limitados recursos y desorientando más que fortalecer la promoción de la ciencia y la tecnología, el sistema nos exige la aplicación de programas con la eficiencia necesaria para optimizar los escasos recursos y tener buenos resultados, de otra forma seguiremos hundidos en un programa nacional que no es capaz de alimentar con estudiantes entusiasmados, preparados y con una formación adecuada para seguir carreras científicas y tecnológicas avanzadas, seguiremos preparando alumnos que engrosen las filas de mano de obra maquiladora. Y todos somos responsables.

Martha Angelica Quintanar Escorza
Facultad de Medicina, Universidad Juárez del
Estado de Durango, marthaquintanar@gmail.com
José Víctor Calderón Salinas
Departamento de Bioquímica, Cinvestav,
jcalder@cinvestav.mx

INTERLEUCINA 17, FUNCIONES BIOLÓGICAS Y SU RECEPTOR*

Yvel Flores-García y Patricia Talamás-Rohana

Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular. CINVESTAV. México, D.F., México.
Correo E: ptr@cinvestav.mx

RESUMEN

La IL-17A es la citocina prototipo del recién identificado grupo de células T cooperadoras Th17. Esta familia se encuentra integrada por 6 miembros, que van de la IL-17A a la IL-17F. La IL-17A y la IL-17F son las que presentan una mayor homología en su secuencia de aminoácidos, sin embargo, desarrollan funciones opuestas. La IL-17A participa en el desarrollo de la autoinmunidad, inflamación e inmunidad tumoral, además de participar en la defensa del hospedero en contra de infecciones bacterianas y fúngicas, en cambio, la IL-17F participa principalmente en la inmunidad a mucosas. La IL-17E es un amplificador de la respuesta de tipo Th2 y la función de los miembros restantes es aún desconocida.

ABSTRACT

Interleukin-17A (IL-17A) is the signature cytokine of the recently identified T helper 17 (Th17) cell subset. IL-17 has six family members (IL-17A to IL-17F). Although IL-17A and IL-17F share the highest amino acid sequence homology, they perform distinct functions; IL-17A is involved in the development of autoimmunity, inflammation, and tumors, and also plays important roles in the host defenses against bacterial and fungal infections, whereas IL-17F is mainly involved in mucosal host defense mechanisms. IL-17E (IL-25) is an amplifier of Th2 immune responses. The functions of IL-17B, IL-17C, and IL-17D remain largely elusive.

PALABRAS

CLAVE:

Interleucina 17, Th17, inflamación, células T cooperadoras, ROR- γ t

KEY WORDS:

Interleukin 17, Th17, inflammation, T helper, ROR- γ t

INTERLEUCINA 17 (IL-17)

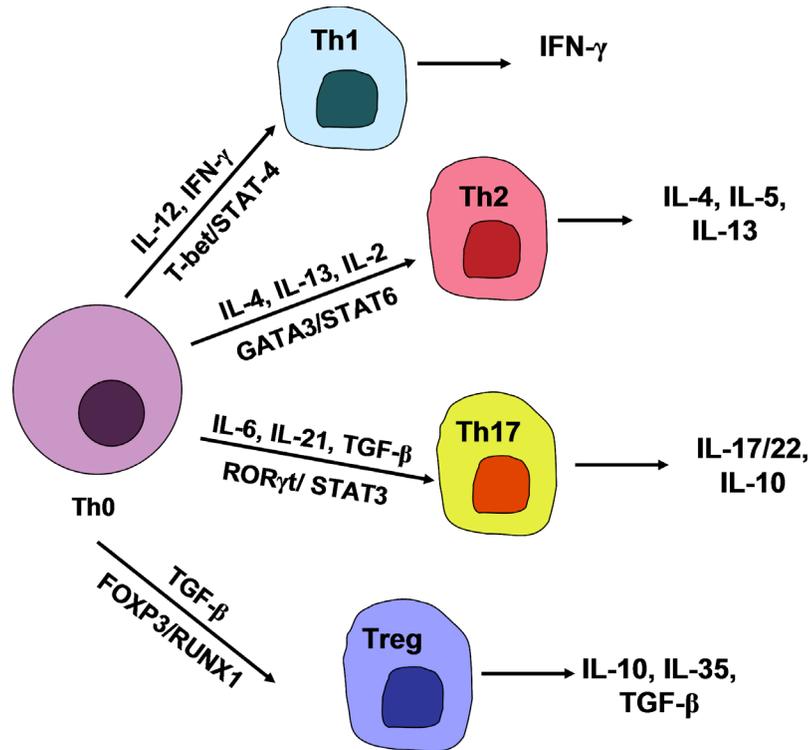
Características y funciones biológicas

La interleucina 17A (IL-17A) se descubrió en 1993, y es el miembro prototipo de la subclase más nueva de citocinas. Se ha reconocido como una citocina inflamatoria que ejerce su función principalmente sobre células mieloides y células mesenquimales al inducir la expresión del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), de la IL-6 y de otras quimiocinas, las cuales incrementan la granulopoyesis y reclutan neutrófilos hacia el sitio de infección. Sin embargo, originalmente se pensó que la IL-17 tenía una importancia mínima debido a su falta de efectos inmediatos sobre las células B y las células T (1).

Mosmann y Coffman en 1986 introdujeron el concepto de diferentes tipos de células T coope-

radoras (Th), el cual se basa en el tipo de citocina que produce potencialmente la célula T una vez que ha sido estimulada (2). Cuando las células T vírgenes se activan en presencia de IL-12 se diferencian hacia células Th1 las cuales producen grandes cantidades de IFN- γ y activan macrófagos, estas células son las responsables de la defensa del hospedero en contra de patógenos intracelulares. Por otro lado, en un ambiente rico en IL-4 las células Th se diferencian hacia células Th2, las cuales producen IL-4, IL-5, e IL-13 las cuales activan eosinófilos; éstas células son responsables de la defensa del hospedero en contra de patógenos extracelulares (2). Recientemente (3), se encontró que el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y la IL-6 en conjunto, desencadenan la producción de IL-17A por células T CD4⁺, a éste se le denominó como un tercer subgrupo de células T cooperadoras llamadas células Th17 (Fig. 1).

Figura 1.
Diferenciación de las células Th0 en diferentes subpoblaciones, entre ellas las células Th17. Modificado de referencia 3.



Desde entonces, la IL-17A, la citocina canónica de las células Th17, ha llamado mucho la atención. Además de las células Th17, existen otras fuentes de IL-17, tales como las células T γ δ , las células NKT y las células T CD8⁺, entre otras. La IL-17 y las células productoras de IL-17 ejercen varias funciones en la defensa del hospedero y durante varias condiciones patológicas (4, 5).

La IL-17 humana es una glicoproteína homodimérica que consiste de 155 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 35 kDa. Ensayos de clonación y análisis de su homóloga (la inicialmente descrita en el virus del herpes) han permitido describir 5 citocinas homólogas adicionales denominadas IL-17B a IL-17F las cuales forman homodímeros para poder llevar a cabo sus funciones biológicas. Entre los miembros de la familia de la IL-17, la IL-17F presenta la homología más alta con la IL-17A (60%). Los genes que codifican para estas citocinas (IL-17A-IL-17F) se encuentran agrupados en el cromosoma 14A en el ratón y en el 6p12 en el humano. Estudios recientes han revelado que la IL-17A y la IL-17F pueden ser secretadas como homodímeros además de heterodímeros, y el heterodímero IL-17A/F es más potente que la IL-17F pero menos potente que la IL-17A en la inducción de la expresión de quimiocinas. Las funciones de otros miembros de esta familia aun no han sido bien caracterizadas, pero al menos la IL-17E (IL-25) se ha observado que promueve la diferenciación de células Th2 (3).

La IL-17 y su receptor

La IL-17 es una citocina pro-inflamatoria identificada hace aproximadamente dos décadas. El gen que codifica para la IL-17 fue descrito y clonado por primera vez por Rouvier y cols. en 1993 a partir de una biblioteca de cDNA de hibridomas de linfocitos T citotóxicos al realizar la búsqueda de CTLA-8. Posteriormente se identificaron homólogos virales y, homólogos en rata y humanos se identificaron más tarde. Ambos presentaron actividad de tipo citocina pero no mostraron homología con alguna familia de citocinas conocidas. Al mismo tiempo, se clonó el receptor de unión a CTLA-8 y se mostró que era único comparado con otros receptores para citocinas conocidos. Por lo tanto, estos factores representaron una nueva familia de citocinas, y fueron designadas como IL-17.

Los receptores para la IL-17 también constituyen una familia diferente de receptores de citocinas; la familia incluye a: IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-17RD e IL-17RE, los cuales son proteínas transmembrana de tipo I. El IL-17RA fue el primer receptor descrito y éste se une con más afinidad a la IL-17A que a la IL-17F en humanos (6). Se cree que el receptor IL-17RA se expresa en forma ubicua en el tejido hematopoyético, varias células mieloides, células epiteliales, fibroblastos, células endoteliales y osteoblastos. A diferencia de otros receptores de citocinas, las subunidades

del IL-17RA son pre-ensambladas en la membrana plasmática antes de unirse a su ligando lo cual permite responder rápida y específicamente a su ligando. Aunque el complejo receptor de la IL-17 no está bien definido, se ha descrito que al menos se necesitan 2 subunidades A y una subunidad C para desempeñar su función (Fig. 2). La eliminación del IL-17RA anula completamente la actividad de la IL-17A y de la IL-17F en ratones.

Transducción de señales por la IL-17

El análisis de los mecanismos precisos de cómo se lleva a cabo la señalización de la IL-17 ha sido un trabajo difícil ya que la IL-17 no presenta homología con otras citocinas. Estudios iniciales mostraron que la IL-17 podía activar la vía de señalización del factor nuclear κ B (NF- κ B), en conjunto con Act1, la ligasa E3 de ubiquitina. La IL-17A induce la expresión de genes pro-inflamatorios de manera parecida a como lo hacen los receptores de tipo Toll (TLRs). Se ha mostrado que el factor 6 asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAF6), el cual es un adaptador clave en la vía de señalización de los TLRs, es indispensable para llevar a cabo la activación del NF- κ B por la IL-17. Sin embargo, el adaptador intermedio entre el IL-17RA y TRAF6 aún se desconoce. La vía de señalización más importante de la IL-17A incluye los factores ACT1/TRAF6/NF- κ B (Fig. 2), (1, 5, 6).

Funciones biológicas de la IL-17 en la inmunidad innata

Las funciones biológicas de la IL-17 han sido estudiadas ampliamente desde su descubrimiento. Se ha descrito que sus principales blancos son las células mesenquimales y las células mieloides. Sus genes blanco incluyen aquellos que codifican para citocinas pro-inflamatorias, citocinas hematopoyéticas, quimiocinas, péptidos antimicrobianos y moléculas útiles en la remodelación de tejido, dependiendo del tipo celular y enfermedad. Sus efectos sobre la expansión de los neutrófilos (a través del G-CSF) y quimiotaxis (regulada por quimiocinas CXC) son consideradas sus funciones características, aunque poco se sabe acerca de la función sobre los linfocitos T (5).

Muchos experimentos sugieren que la IL-17 induce inflamación del tejido, principalmente al estimular la expresión de varias citocinas pro-inflamatorias tales como la IL-6, TNF- α , G-CSF, GM-CSF, entre otras. La IL-6 fue el primer gene blanco de la IL-17 identificado. La IL-6 también es esencial para la diferenciación *de novo* de las células Th17 lo cual sugiere un circuito de retroa-

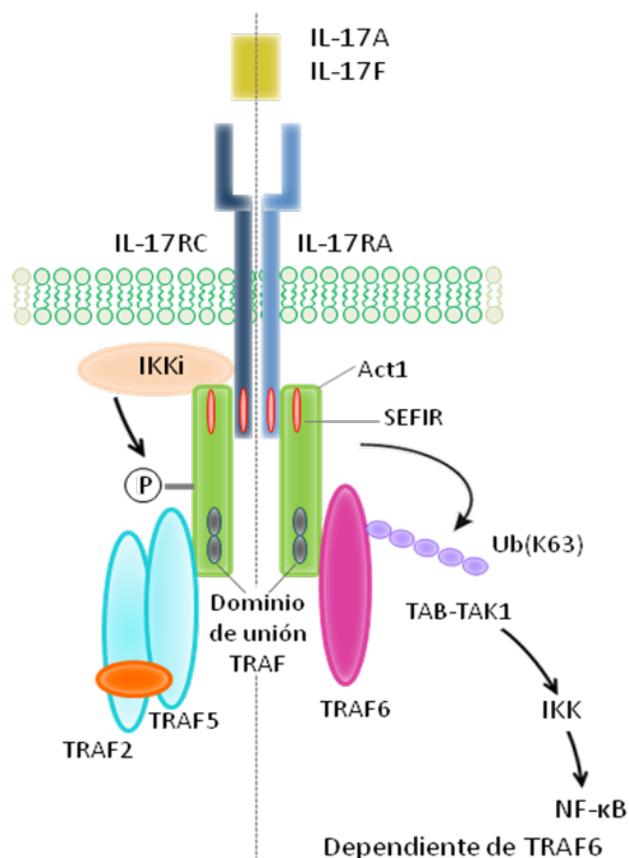


Figura 2. Complejo receptor de la IL-17. Posterior a la estimulación con IL-17, Act1 y el IL-17R interaccionan a través del dominio SEFIR, lo que dispara la unión de TRAF6. Estas modificaciones disparan el reclutamiento de proteínas adicionales como TAB-TAK1 y TRAF2-TRAF-5, culminando en la activación del factor transcripcional NF- κ B. Modificado de referencia 16.

limentación positiva inducida por la IL-17. Además de IL-6 e IL-17 también induce la producción de otras citocinas pro-inflamatorias tales como TNF- α e IL-1 β , y, al ejercer su acción sobre la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y la sintasa del óxido nítrico inducible (iNOS) puede producir el incremento en la producción de la PGE2 y de NO por varios tipos celulares. La estimulación con IL-17 también induce la producción o liberación de al menos dos diferentes CSFs, G-CSF y GM-CSF. La expresión ectópica de la IL-17 induce una expansión fuerte de neutrófilos o neutrofilia a través del G-CSF, y la neutralización de la IL-17 se asocia con granulopenia y susceptibilidad a infecciones (1, 7).

La IL-17 tiene otro grupo de genes blanco además de citocinas inflamatorias, este grupo incluye quimiocinas, especialmente las de clase CXC, incluyendo CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL8, CXCL10 y otros. Estas quimiocinas regulan potencialmente la función biológica de la IL-17 al atraer neutrófilos *in*

vivo. La IL-17 también puede inducir la expresión de quimiocinas CC tales como la CCL2 y la CCL20, de las cuales la primera induce la acumulación de monocitos. CCL20 es el ligando para la CCR6 el cual se expresa selectivamente en las células Th17, lo que indica que éste, es otro factor de retroalimentación positivo para la IL-17 al reclutar más células productoras de IL-17 hacia los sitios inflamados. Las funciones de la IL-17 pueden incrementarse por co-estimulación con TNF α o IL-1 β . Por otro lado, la IL-17 ha mostrado tener potentes efectos sinérgicos cuando se estimula con ligandos para TLR tales como el LPS (8, 9).

Además de citocinas y quimiocinas inflamatorias, la IL-17 también promueve la expresión de péptidos antimicrobianos. Por ejemplo, las defensinas β y algunas proteínas S100 las cuales funcionan como antibióticos naturales en el pulmón, piel e intestino (2, 5). Reportes recientes han revelado que las defensinas β pueden funcionar como ligandos para CCR6, y funcionan como un puente entre la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa al reclutar células dendríticas y células T.

Cierta clase de moléculas asociadas a remodelación de tejidos también pueden ser inducidas por la estimulación con la IL-17. Se han encontrado niveles elevados de la IL-17 en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide. La IL-17 incrementa la expresión del ligando activador de NF- κ B en la membrana de los osteoclastos y promueve la osteoclastogénesis y la subsecuente destrucción del hueso. Las células Th17 producen niveles más elevados que otras células del ligando del receptor activador de NF- κ B. Las citocinas inflamatorias tales como TNF α e IL-1 β aumentan la actividad de la IL-17 y además causan erosión del hueso. La sobre-expresión de la IL-17 en el sitio articular resulta en la erosión de los ligamentos, y se ha reportado que los ratones deficientes en IL-17 consecuentemente están protegidos de la destrucción del hueso. Así mismo, también se ha reportado que las metaloproteasas son blanco de la IL-17. Éstas desempeñan un papel importante en la destrucción de la matriz extracelular y daño al tejido y son esenciales en la angiogénesis tumoral (10).

Además de estas funciones descritas sobre células no linfoides, recientemente se mostró que la IL-17 regula algunas de las funciones de los linfocitos. En un modelo murino de autoinmunidad la secreción exacerbada de la IL-17 causó un desarrollo espontáneo de centros germinales antes de la producción de auto-anticuerpos patogénicos. El bloqueo en la señalización de la IL-17 bloquea la formación de estos centros germinales y reduce la

respuesta humoral. La IL-17 sola o en combinación con el factor de activación de células B promueve la sobrevivencia de las células B y la proliferación y la diferenciación a células productoras de anticuerpos. Por otra parte, las células T no sólo son la fuente sino también el blanco de la IL-17. La IL-17 puede modular la polarización hacia las células Th1 tanto *in vivo* como *in vitro* al actuar directamente sobre las células T CD4 al suprimir la expresión de T-bet (5).

Fuente celular y regulación de la IL-17

La IL-17A originalmente se asoció con células T CD4, en donde se describió que la IL-23 estimulaba su producción a partir de las células T CD4 de memoria. Esto condujo al descubrimiento de las células Th17 productoras de la IL-17, un subgrupo de células Th diferentes de las células Th1 y Th2. Este linaje de células Th originalmente se reconoció como la principal fuente de la IL-17 *in vivo*. Mas adelante, varios estudios independientes demostraron que se requiere de una combinación de TGF- β e IL-6 para lograr la diferenciación *de novo* de las células Th17 a partir de células Th vírgenes en ratones. También se ha demostrado que las células T reguladoras inducidas se pueden re-programar hacia el linaje de células Th17 en presencia de IL-6 y TGF- β después de 5 días (11, 12). El receptor huérfano relacionado con el ácido retinoico γ t (ROR- γ t) se ha identificado como el factor de transcripción específico de este linaje celular. Otro miembro de la familia ROR, el ROR- α , tiene un efecto similar y redundante al promover la diferenciación de las células Th17. Una mutación en ambos factores, inhibe completamente la generación de las células Th17 tanto *in vivo* como *in vitro*. Otro dato importante reportado durante la diferenciación de este linaje, es que la pérdida de STAT3, el cual se encuentra río abajo de la IL-6 y la IL-21, disminuye notablemente la expresión de ROR- γ t y de ROR- α y por consiguiente, afecta la diferenciación de las células Th17. Por el contrario, una forma hiperactiva de STAT3 facilita la producción de la IL-17 por células T CD4. Se han descrito otros factores de transcripción involucrados en la diferenciación de células Th17, entre ellos se encuentran el factor regulador 4 del interferón y el factor de transcripción 1 relacionado con runt (factor de transcripción no tradicional), inicialmente descrito en *Drosophila*, el cual presenta homólogos en mamíferos e invertebrados que se han denominado Runx, (Runt related genes) (2, 5). Varios estudios han revelado que no se requiere de la IL-23 para que se lleve a cabo la diferenciación de las células Th17, pero puede promover el cre-

cimiento, la sobrevivencia y la función efectora de este linaje. Casi todas las citocinas que dirigen la diferenciación de las células Th0 hacia las células Th17, tales como la IL-1 β , la IL-6, el TGF- β , y la IL-23 son inducidas en células dendríticas activadas bajo diferentes estímulos (4, 5, 11).

Como las células Th17 y la IL-17 tienen propiedades patogénicas debido a la inducción de vías inflamatorias, la generación de células Th17 está finamente regulada. Primero, ambos tipos de citocinas, Th1 y Th2, regulan negativamente el desarrollo de las células Th17. Los interferones de tipo I suprimen la generación de Th17 a través de la señalización de STAT1. De manera similar, la señalización por STAT5 inducida por la IL-2 también inhibe la diferenciación de las células Th17 mientras que facilita la inducción de células T reguladoras. Otras moléculas inhibitorias incluyen a la IL-10, la IL-27, el ácido retinoico y el factor de transcripción Ets-1. Finalmente, se ha mostrado que las células Th17 producen la citocina inhibidora IL-10 junto con la IL-17 lo cual previene la patogénesis inmune mediada por las células Th17.

Otras células T también pueden producir a la IL-17, incluyendo células T CD8, y células NKT. La producción de la IL-17 a partir de células T CD8 parece ser dependiente del TGF- β además de la IL-6. Las células NKT expresan constitutivamente el receptor para la IL-23 y el ROR- γ t y por consiguiente producen rápidamente la IL-17 de una manera independiente de la IL-6. Además, otras células del sistema inmune innato tales como los neutrófilos y los macrófagos también producen IL-17. Recientemente, se encontró que las células inductoras de tejido linfóide, definidas como células asesinas naturales, también expresan constitutivamente al ROR- γ t e IL-17 (5). La función biológica de estas células productoras de IL-17 aun no se ha establecido.

Papel de la IL-17 en la enfermedad

La IL-17 y la alergia

Se ha reportado que la IL-17 y las células Th17 participan de manera importante en el desarrollo de varias enfermedades alérgicas las cuales de manera clásica se habían considerado inducidas por las células Th1 y Th2. El asma alérgica se clasifica en dos tipos; asma atópica y asma no atópica. El asma atópica es una enfermedad inflamatoria crónica en los pulmones, dominada por las células Th2, la cual se caracteriza por la acumulación y la activación de células Th2, eosinófilos y células cebadas e incremento en los niveles en suero de la IgE. El asma no atópica se caracterizó por la

acumulación de células IL-8⁺, neutrófilos y células cebadas sin un incremento en los niveles de IgE en suero. Ahora, se ha reportado que la IL-17 se encuentra elevada en el pulmón, el esputo, el lavado bronquio alveolar y el suero de pacientes asmáticos, y los niveles de la IL-17 correlacionan bien con la severidad de la hipersensibilidad de las vías aéreas. Sin embargo, el tipo de asma no ha sido claramente diferenciado (11).

La IL-17 y las enfermedades autoinmunes

El concepto de Th17 o inmunidad de la IL-17 emergió de estudios realizados en modelos de autoinmunidad; por ejemplo, la encefalitis autoinmune experimental (EAE) y la artritis inducida por colágena (CIA). Anteriormente, se pensó que las enfermedades estaban mediadas por células Th1, sin embargo, los ratones tratados con anti-IFN- γ o los ratones deficientes en IFN- γ o en el receptor del IFN- γ desarrollan EAE y CIA agravadas. Recientemente, varios estudios han revelado que la neutralización de la IL-17 o ratones deficientes en IL-17 tienden a ser más resistentes a la inducción de EAE y disminuyen la inflamación de las articulaciones. La transferencia adoptiva de células Th17 procedentes de la condición patológica, pero no de células Th1 de ratones recuperados de EAE re-establecen a la EAE en los ratones receptores. Por lo que estos datos sugieren claramente un papel central de la IL-17 y de las células Th17 en el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Recientemente, la producción de IL-17 por células T γ δ también ha sugerido un papel importante en el desarrollo de la EAE. Las células T γ δ se consideran una fuente temprana de IL-17 en la inmunidad innata, lo cual pudiera facilitar más tarde la generación de células Th17 por inducción de la secreción de la IL-6 y la IL-23. Consistente con estas observaciones, también se ha reportado que la expresión de la IL-17 se encuentra sobre-regulada en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con esclerosis múltiple y en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide. Adicionalmente, las células T derivadas de estos pacientes producen más IL-17 que las células de los controles sanos (13, 14).

La IL-17 en la defensa del hospedero

Los componentes de varios patógenos pueden inducir la producción de la IL-17 a partir de varios tipos celulares, especialmente por las células Th17 y las células T γ δ , lo cual implica un papel indispensable de la IL-17 en la defensa del hospedero en contra de las enfermedades infecciosas. La IL-17 ejerce su función protectora principalmente a

través del reclutamiento y expansión efectiva de los neutrófilos mediado por quimiocinas CXC y la inducción del G-CSF. Además las quimiocinas inducidas por la IL-17 reclutan a otras células inmunes hacia el sitio de la infección, lo cual provee otro mecanismo de protección. Avances recientes han ampliado el conocimiento de los múltiples efectos de la IL-17 en la protección contra algunas bacterias, hongos e infecciones virales. Sin embargo, el incremento en la inflamación es una espada de doble filo, y bajo ciertas condiciones infecciosas, la IL-17 puede no proveer protección, y su función pudiera exacerbar el proceso patogénico. Por lo tanto, el papel exacto de la IL-17 en la defensa del hospedero puede depender de la especie de patógeno. Evidencias recientes apoyan el concepto de que la IL-17 juega un papel protector en las infecciones bacterianas extracelulares. Aunque también hay reportes de que la IL-17 y las células Th17 pueden ser inducidas preferentemente en infecciones causadas por hongos (5).

Sin embargo, la IL-17 o las células Th17 no siempre protegen en las infecciones producidas por patógenos. La producción no controlada de IL-17 puede exagerar el daño en los tejidos infectados. Por ejemplo, durante la infección con *Helicobacter pylori* en el estómago, se induce una producción robusta de IL-17 e infiltración de neutrófilos en la mucosa gástrica, lo cual conduce a una respuesta inflamatoria patogénica y gastritis en el hospedero. Otro ejemplo, durante la infección con *Bordetella pertussis*, se induce preferentemente IL-23, una citocina inductora de IL-17, y se inhibe la producción de IL-12, lo cual resulta en una inflamación severa, destrucción respiratoria y tos persistente (5, 13).

Papel de la IL-17 en el cáncer

La asociación entre la inflamación y las enfermedades crónicas ha sido reconocida desde hace mucho tiempo. Rudolph Virchow, desde el siglo XVIII, postuló que la inflamación crónica puede

facilitar el desarrollo del cáncer y el crecimiento de los tumores. Recientemente, la IL-17 se asoció con enfermedades crónicas, sugiriendo un papel en la promoción de la carcinogénesis y el crecimiento tumoral. Hay experimentos que muestran que las células de fibrosarcoma de ratón y de cáncer cervical humano transfectadas con el gene de la IL-17 mostraron un incremento significativo en la formación tumoral *in vivo* en ratones desnudos, sin embargo, la IL-17 no tiene efecto sobre la proliferación tumoral *in vitro*. La IL-17 puede estimular la expresión de metaloproteasas (MMP), lo cual conduce a la destrucción de la matriz extracelular, proceso necesario para la angiogénesis y también puede inducir la producción de la IL-6, la cual sobre-expresa genes de sobrevivencia y pro-angiogénicos en células tumorales. Otros estudios han mostrado que la IL-17 derivada de células T CD8⁺ ejerce una función anti-apoptótica directamente sobre células de cáncer de mama. Por lo que se sugiere que la IL-17 promueve el desarrollo de cáncer mediante sus actividades anti-apoptóticas y angiogénicas. Por lo tanto, la IL-17 desempeña funciones multifactoriales en la inmunidad tumoral, y la función a desempeñar depende de: 1) la inmunogenicidad del tumor, 2) el estado inmune del hospedero y 3) la fase de la enfermedad. Se ha postulado que en la fase aguda del tumor, la IL-17 puede ejercer inmunidad antitumoral mediante la estimulación de linfocitos T citotóxicos; sin embargo, cuando la enfermedad alcanza la fase crónica empieza a emerger la actividad angiogénica de la IL-17 (5, 15).

Finalmente, debido a que se ha descrito ampliamente la participación de la IL-17 en varios procesos infecciosos, y específicamente, en procesos inflamatorios, se considera importante tener conocimiento acerca de las funciones biológicas de la IL-17 con el objeto de entender mejor los procesos infecciosos al mismo tiempo que se plantean propuestas útiles en el control de procesos inflamatorios. 

REFERENCIAS

1. Yao Z, Fanslow WC, Seldin MF, Rousseau AM, Painter SL, Comeau MR, Cohen JI, Spriggs MK (1995) Herpesvirus Saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor. *Immunity* 3:811-821.
2. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE (2007) IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol* 25:821-852.
3. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK (2009) IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol* 27: 485-517.
4. Lohr J, Knoechel B, Caretto D, Abbas AK (2009) Balance of Th1 and Th17 effector and peripheral regulatory T cells. *Microbes and Infection*. 1-5.
5. Xu S, Cao X (2010) Interleukin-17 and its expanding biological functions. *Cell Mol Immunol* 7 (3):164-174.
6. Gaffen SL (2009) Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol* 9:556-567.
7. Jovanovic DV, Di Battista JA, Martel-Pelletier J, Jolicoeur FC (1998) IL-17 stimulates the production and expression of pro-inflammatory cytokines, IL-1 β and TNF- α , by human macrophages. *J Immunol* 160:3513-3521.
8. Chabaud M, Fossiez F, Taupin JL, Miossec P (1998) Enhancing effect of IL-17 on IL-1-induced IL-6 and leukemia inhibitory factor production by rheumatoid arthritis synovio-cytes and its regulation by Th2 cytokines. *J Immunol* 161:409-414.
9. Laan M, Cui A-H, Hoshino H, Lötvalld J, Sjöstrand M, Gruenert, DC, Skoogh BE, Lindén A (1999) Neutrophil recruitment by human IL-17 via C-X-C chemokine release in the airways. *J Immunol* 162:2347-2352.
10. Dudler J, Renggli-Zulliger N, Busso N, Lotz M, So A (2000) Effect of interleukin 17 on proteoglycan degradation in murine knee joints. *Ann Rheum Dis* 59: 529-532.
11. Ochs HD, Oukka M, Torgerson TR (2009) TH17 cells and regulatory T cells in primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 123:977-983.
12. Zhu J, Yamane H, Paul WE (2010) Differentiation of effector CD4 T cell population. *Annu Rev Immunol* 28:445-489.
13. Sutton CE, Lalor SJ, Sweeney CM, Brereton CF, Lavelle EC, Mills KH (2009) Interleukin-1 and IL-23 induce innate IL-17 production from gammadelta T cells, amplifying Th17 responses and autoimmunity. *Immunity* 31:331-341.
14. McGeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, Tato CM, Blumenschein W, McClanahan T, Cua DJ (2007) TGF- β and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology. *Nat Immunol* 8:1390-1397.
15. Numasaki M, Fukushi J, Ono M, Narula SK, Zavodny PJ, Kudo T, Robbins PD, Tahara H, Lotze MT (2003) Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth. *Blood* 101: 2620-2627.
16. May MJ (2011) IL-17R signaling: new players get in on the Act1. *Nat Immunol* 12:813-815.

GLUCONEOGÉNESIS: UNA VISIÓN CONTEMPORÁNEA DE UNA VÍA METABÓLICA ANTIGUA*

Moisés Pérez-Mendoza, Dalia De Ita-Pérez y Mauricio Díaz-Muñoz

Instituto de Neurobiología, Campus UNAM-Juriquilla, Querétaro 76230, QRO. México
Correo E: barrales.hebert@colpos.mx

RESUMEN

La gluconeogénesis (GNG) es la ruta metabólica que permite la síntesis de glucosa a partir de sustratos no glúcidos, principalmente en el hígado. La vía como tal, apareció temprano en la filogenia de los seres vivos, pero actualmente se le relaciona primariamente con la respuesta al ayuno (se activa) y a la alimentación (se inhibe) en organismos vertebrados. Las enzimas clave del proceso, fosfoenolpiruvato carboxilasa y glucosa 6-fosfatasa se encuentran sujetas a una compleja regulación endocrina y transcripcional. Otro tipo de regulación ejercida sobre la GNG es a través del reloj circadiano molecular, que le confiere ritmicidad con un periodo cercano a las 24 h. La GNG en el hígado se lleva a cabo principalmente en los hepatocitos periportales. Varias patologías, entre ellas la diabetes, existe desregulación en la GNG.

ABSTRACT

Gluconeogenesis (GNG) is a metabolic pathway that allows the generation of glucose from non-glycosidic substrates such as amino acids, lactate and glycerol. GNG appeared very early in the phylogenetic development of living beings. In vertebrates it is active during fasting, and inhibited after feeding. The two principal enzymes of the process, phosphoenolpyruvate carboxylase and glucose 6-phosphatase, are regulated for a complex network of endocrine and transcriptional factors. GNG is also modulated by the circadian molecular clock which communicates 24-h rhythmicity to the process. Within the liver, GNG is more active in periportal than pericentral hepatocytes. Several diseases, such as diabetes, show deregulation of the GNG.

PALABRAS

CLAVE:

Metabolismo de carbohidratos, hígado, piruvato carboxilasa, fosfoenol-piruvato carboxilasa, zonación metabólica, hormonas.

KEY WORDS:

Carbohydrates metabolism, liver, pyruvate carboxylase, phosphoenolpyruvate carboxylase, metabolic zonation, hormones.

Existen rutas metabólicas bien establecidas en los libros de texto desde hace décadas. La gluconeogénesis (GNG), que se define como la formación de glucosa a partir de sustratos diferentes a los glúcidos, se ubica en esta categoría. Sin embargo, aunque ya se cuenta con un conjunto de conceptos plenamente aceptados por la comunidad científica sobre el proceso gluconeogénico, el avance constante de la investigación biomédica básica detecta periódicamente peculiaridades bioquímicas y aspectos metabólicos novedosos que continúan enriqueciendo nuestra perspectiva. Esta revisión intenta dar cuenta de hallazgos recientes sobre el surgimiento, la naturaleza y la regulación de la GNG, haciendo evidente nuevos enfoques y aplicaciones en el quehacer médico relacionados con esta vía.

I) LA VÍA

La GNG consta de una serie de reacciones enzimáticas de aparición temprana en el surgimiento y consolidación de los seres vivos en nuestro planeta. Culmina con la síntesis neta de glucosa partiendo de sustratos diversos como aminoácidos, lactato y glicerol. En los vertebrados, se le asocia como parte de la respuesta al ayuno y es clave para el mantenimiento de la glucemia, aunque la glucosa generada también puede terminar incorporada al glucógeno hepático en ciertas condiciones post-absortivas. El hígado es el principal órgano, aunque no el único, en donde se lleva a cabo la GNG. La vía se ha detectado, aunque en mucha menor escala, en tejido renal y epitelio intestinal.

La GNG se relaciona y coordina con otras rutas

metabólicas como la glucólisis, el ciclo de Krebs y el ciclo de la urea. En la Figura 1 se ilustra un esquema con la ruta gluconeogénica, en donde se observa que sustratos como el lactato y la alanina se transforman primariamente en piruvato (todos ellos formado por 3 átomos de C), y eventualmente se encausan hasta su conversión en glucosa (6 átomos de C). Varias de las reacciones de la GNG son compartidas con la glucólisis, ya que no tienen impedimento termodinámico para ser reversibles. La GNG se caracteriza por la presencia y actividad de 4 enzimas que no participan en la glucólisis, y que por lo tanto son distintivas de la actividad gluconeogénica (1):

1. Piruvato carboxilasa: Enzima mitocondrial dependiente de biotina que forma oxaloacetato, en una reacción que se considera anaplerótica del ciclo de Krebs. Es modulada alostéricamente de forma positiva por acetil-CoA.
2. Fosfoenolpiruvato carboxicinasas: Enzima mitocondrial y/o citoplásmica, según la especie. En una reacción dependiente de energía convierte al oxaloacetato en fosfoenolpiruvato.
3. Fructuosa 1,6-bisfosfatasa: Metaloenzima que convierte al intermediario bifosfatado de la fructosa en su forma monofosfato. El AMP y la 2,6-fructosa bisfosfato actúan como inhibidores.
4. Glucosa 6-fosfatasa: Enzima intrínseca de membrana localizada en el retículo endoplásmico, permite al hígado aportar glucosa al torrente sanguíneo.

Estas enzimas se encuentran reguladas a múltiples niveles (ver siguientes secciones), pero un aspecto interesante de destacar es que el hígado siempre presenta un nivel basal de sus actividades, sin importar la condición alimenticia o la influencia endocrina.

La GNG es también susceptible de ser regulada por el estado redox celular. La reacción reversible catalizada por la gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (enzima común para la glucólisis y la GNG) requiere coenzima oxidada (NAD^+) para la glucólisis y reducida (NADH) para la GNG (Fig. 1). Por lo tanto, la GNG se favorece en un estado redox reducido (relación $\text{NAD}^+:\text{NADH}$ de 500:1 en el ayuno) en comparación con un estado redox oxidado (relación $\text{NAD}^+:\text{NADH}$ de 700:1 después de comer).

La incorporación del glicerol (3 átomos de C), proveniente de la actividad lipolítica, a la ruta gluconeogénica, se realiza por su conversión a fosfato de dihidroxiacetona, mediante la acción secuencial de las enzimas glicerol cinasa y glicerol 3-fosfato deshidrogenasa.

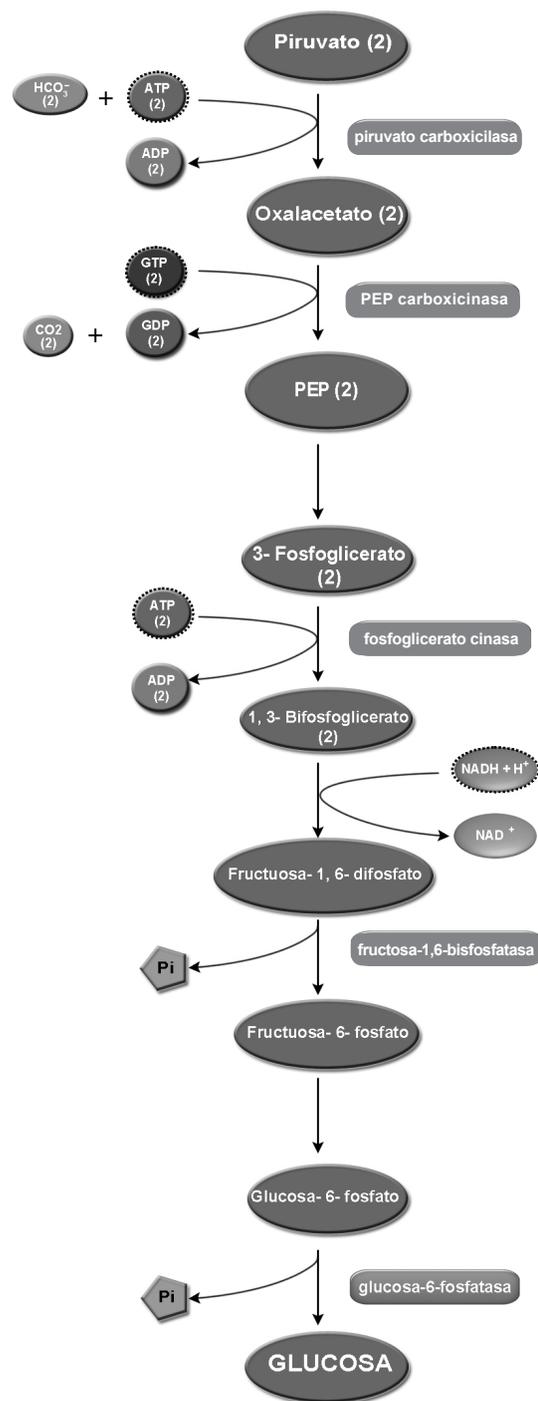
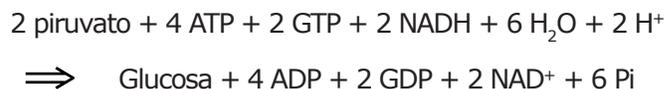


Figura 1. Elementos constituyentes y moduladores de la vía gluconeogénica del hígado.

La ecuación general que engloba las reacciones gluconeogénicas partiendo del piruvato y culminando con la síntesis de glucosa es la siguiente:



II) EVOLUCIÓN

Reportes recientes han puesto en evidencia que la GNG o elementos centrales de esta vía metabólica están presentes en micro organismos quimio-lito-autótrofos, de aparición muy temprana en la filogenia de nuestro planeta. Estos procariontes anaerobios, con capacidad de fijar CO_2 , obtienen energía a partir de la oxidación de compuestos inorgánicos como el hierro y el azufre, siendo las bacterias nitrificantes ejemplos bien conocidos. El metabolismo intermediario de estos organismos está centrado en la síntesis y manejo de la acetil-CoA; estos organismos son capaces de formar fosfoenolpiruvato por una serie de reacciones de fijación de CO_2 , y además manejan el ciclo de Krebs de manera reductiva (se produce NADH, no NAD^+). El punto clave es que en un conjunto de arqueo-bacterias y de eubacterias termofílicas se ha detectado la expresión de una fructosa 1,6-bisfosfato aldolasa/fosfatasa que hace posible la formación de hexosas (como la fructosa bisfosfato) a partir de triosas lábiles (gliceraldehído fosfato y dihidroxiacetona fosfato), que son susceptibles de convertirse al compuesto tóxico metilglioxal. Esta enzima bifuncional, muy conservada y estable en altas temperaturas, pudiera representar una enzima gluconeogénica ancestral (2). Una interpretación interesante de la actividad unidireccional de la enzima fructosa 1,6-bisfosfato aldolasa/fosfatasa, y de otros estudios de filogenia molecular, es que en la ruta Embden-Meyerhof-Parnas del metabolismo de glucosa, la actividad gluconeogénica (anabólica) haya precedido a la actividad glucolítica (catabólica).

III) REGULACIÓN HORMONAL-TRANSCRIPCIONAL

En los organismos, las hormonas que son secretadas por un tipo celular específico en un órgano viajan en la circulación sanguínea y regulan las funciones celulares de otros tejidos u órganos. Esta regulación implica una respuesta a la señalización endocrina que puede ser por modificaciones post-traduccionales, liberación de iones o a nivel transcripcional. En el último caso, la hormona activa un factor de transcripción específico, el cual se une a su correspondiente elemento de respuesta genómico, inhibiendo o activando genes blanco. La acción coordinada de hormonas secretadas por varios tejidos se aprecia al estudiar el mantenimiento del nivel de glucemia. La concentración de glucosa es mantenida dentro de un rango muy definido (independiente del ayuno o la alimentación), por un delicado balance entre la absorción

intestinal, la producción de glucosa por el hígado (gluconeogénesis) y la utilización de glucosa por los tejidos periféricos.

La ruta gluconeogénica es catalizada por varias enzimas, sin embargo destacan 2: la fosfoenolpiruvato carboxicinasa (PEPCK) y la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa). La PEPCK es la primera enzima de la vía mientras que la G6Pasa es la última. La enzima PEPCK cataliza la conversión del oxaloacetato a fosfoenolpiruvato (PEP), y su actividad es afectada por la regulación hormonal a nivel de la transcripción ya que no se conocen modificadores alostéricos. Por otro lado, la enzima G6Pasa juega un papel importante en la formación de glucosa libre a partir de glucosa-6-fosfato (G6P). La G6P es un intermediario metabólico de encrucijada, ya que además de participar en la GNG-glucólisis, interviene en el metabolismo del glucógeno y en el ciclo de las pentosas. La expresión genética de estas 2 enzimas se modula a la alta por varias hormonas, entre ellas el glucagon (proviene del páncreas) y los glucocorticoides (proviene de la corteza adrenal) que son secretados principalmente durante el ayuno. También, el ácido retinoico y las hormonas tiroideas favorecen la transcripción del gen *PEPCK*. En contraste, la insulina que es liberada por las células β pancreáticas cuando hay disponibilidad de alimento, es el principal represor transcripcional de los genes de las enzimas PEPCK y G6Pasa.

IV) FOSFOENOLPIRUVATO CARBOXICINASA (PEPCK)

La transcripción del gen *Pepck* en el hígado está sujeta a regulación por múltiples factores tanto coactivadores como correpresores que se unen a la región promotora, y que son activados y reclutados por la acción secuencial y coordinada de las hormonas implicadas (Fig. 2). Entre los coactivadores que regulan su transcripción se incluyen: la proteína de unión al CREB (CBP), el coactivador del receptor de esteroides tipo 1 (SRC-1), el coactivador del PPAR γ tipo 1 α (PGC-1 α). Se ha sugerido que el factor SRC-1 interacciona con HNF-4 α ("hepatic nuclear factor-4 α "), COUP-TFII ("chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor II") y con HNF-3 β , los cuales son todos necesarios para una inducción transcripcional máxima por parte de los glucocorticoides, formando así un gran complejo transcripcional con CBP. Por otro lado, el glucagon induce el aumento en los niveles del mensajero de PGC-1 α , siendo PGC-1 α un estimulador de la transcripción de *Pepck*. Sin embargo, la transcripción de *Pepck* ocurre aun sin PGC-1 α (niveles basales) sugiriendo que actúa como un amplificador

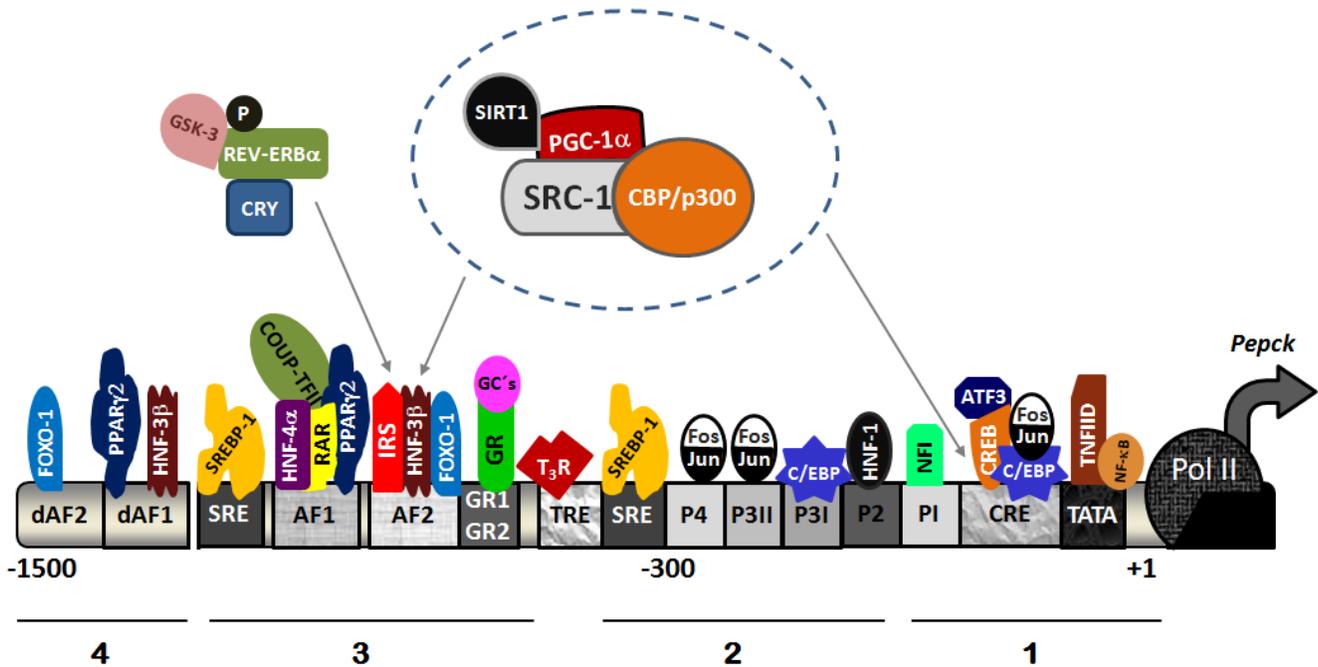


Figura 2. Factores de transcripción que se unen al sitio promotor de *Pepck*. Elemento regulado por AMPc (CRE); RNA polierasa II (Pol II); elementos reguladores que interaccionan con miembros de la familia C/EBP (P1, P2, P3I, P3II, P4); elemento regulado por esteroides (SRE); elemento de respuesta a hormonas tiroideas (TRE); unidades reguladas por glucocorticoides (GR1, GR2); factores accesorios (AF1, AF2); factores accesorios distales (dAF1, dAF2); factor nuclear κB (NF-κB); factor de transcripción IID (TFIID); heterodímero (Fos/Jun); proteína de unión aceleradora/CAAT (C/EBP); proteína de unión del elemento regulado por AMPc (CREB); factor de transcripción activado 3 (ATF3); factor nuclear 1 (NF1); factor nuclear hepático (HNF-1, HNF-3β, HNF-4α); proteína de unión al elemento regulado por esteroides (SREBP-1); receptor de la hormona tiroidea T3 (T₃R); glucocorticoides (GC); receptor de glucocorticoides (GR); factor de transcripción forkhead (FKHR o FOXO); receptor activado por el proliferador peroxisomal gamma 2 (PPARγ2); receptor de ácido retinoico (RAR); factor de transcripción del promotor de ovoalbúmina de pollo tipo II (COUP-TFII); secuencia regulada por insulina (IRS); coactivador del receptor de esteroides tipo 1 (SRC-1); sirtuina 1 (SIRT1); coactivador de PPAR gamma tipo 1α (PGC-1α); proteína de unión a CREB/p300 (CBP/p300); cinasa de la glucógeno sintasa tipo 3 (GSK-3); criptocromo (CRY); proteína del receptor nuclear (REV-ERBα); grupo acetilo (Ac). Las flechas significan que la proteína o complejo proteínico se une a las proteínas señaladas favoreciendo (+) o inhibiendo (-) el evento transcripcional. Los números indican que son isoformas diferentes. Adaptado de referencia 3.

transcripcional para este gen. También, la acción de la enzima sirtuina 1 (SIRT1) al deacetilar a PGC-1α promueve la transcripción por el ensamblaje del complejo transcripcional que incluye al SRC-1 y al CBP/p300. Sin embargo, se ha propuesto que el PGC-1α, junto con FOXO-1 ("forkhead box proteína O1") y HNF-4α, participa en la inhibición promovida por insulina de la transcripción del gen *Pepck*. La SIRT1 y el NAD⁺ favorecen la disminución de la actividad de FOXO-1. Mientras, que el CBP al interactuar con el NF-1, C/EBPβ-B1, Sp1 y con SREBP-1c inhibe su transcripción (3).

El promotor del gen *Pepck* comprende 4 regiones (Fig. 2). La región I presenta una caja TATA, crucial para la transcripción basal y un elemento regulador de AMPc (CRE) a través del cual el AMPc ejerce su efecto estimulador en la transcripción de

Pepck. Otros factores que se unen a esta región incluye al NF-1, CREB, CREM, C/EBP, Fos/Jun, ATF-3 y AT-4. La región II es importante para la regulación de tejidos específicos, tiene un dominio que une a HNF-1 y que es requerido para la expresión renal de PEPCK y un elemento regulador que interacciona con miembros de la familia C/EBP de factores de transcripción en sitios conocidos como P3(1). El sitio P3(1) es también necesario para la inducción del gen *Pepck* en respuesta a la triyodotironina (T₃), al AMPc, y a la proteína de unión al CRE (CREB), que interactúa con el coactivador tipo 1 del receptor de esteroides (SRC-1) al ser reclutado por el receptor tiroideo (TR) en presencia de T₃. La región III, contiene una unidad regulada por glucocorticoides (GRU), que contiene 2 sitios regulatorios (GR1 y GR2), 2 sitios (AF1 y AF2) que

unen al receptor del ácido retinoico (RAR), una secuencia regulada por la insulina (IRS), el factor nuclear hepático tipo 3 β (HNF-3 β) y -4 α , el elemento que une al factor transcripcional promotor de la ovoalbúmina de pollo (COUP-TF), y los sitios para receptores activados por el factor proliferador peroxisomal PPAR γ 2. Además, 2 sitios de unión al SREBP-1 localizado en ambas regiones II y III que permiten la regulación por la insulina disminuyendo la expresión del gen *Pepck*. La región IV, contiene elementos reguladores que están implicados en la expresión del tejido adiposo del gen *Pepck*. Aquí se ha detectado un sitio de unión a PPAR γ 2, que es requerido para la expresión de *Pepck*, en el tejido adiposo blanco así como el pardo. Otros factores que se unen a los sitios de unión dAF son FOXO-1 y HNF-3 β (4).

El estudio de los mecanismos responsables de la regulación de la transcripción del gen *Pepck* por la acción de la insulina ha sido un campo de mucho interés por más de 50 años. En 1963, Shrago y colaboradores publicaron el primer análisis sistemático de la regulación de la expresión génica de *Pepck* por hormonas, incluyendo a la insulina. Observaron que en hígados de ratas diabéticas, la actividad de la PEPCK aumentaba, y que al inyectar insulina la actividad disminuía hasta niveles basales. Estos estudios fueron de suma importancia en la predicción de que durante la diabetes se estimulaba la expresión de *Pepck*, debido a una elevación en los niveles de AMPc, y a la falta de acción inhibitoria de la insulina. Otro factor enzimático importante en la regulación de la PEPCK es la glucógeno sintasa cinasa tipo 3 (GSK-3), que al fosforilar a la enzima glucógeno sintasa (GS) provoca que disminuya su actividad y por lo tanto que se reduzca la formación de glucógeno. Con respecto a la regulación de la PEPCK, al disminuir la GSK-3 se ha observado que también disminuye la expresión de *Pepck* (3). Otros factores que disminuyen la expresión de *Pepck* (también de G6Pasa) es la proteína reloj "cryptochrome" tipo 1 (CRY1), al interactuar con la subunidad α de las proteínas G e interferir en su señalización (5) y el receptor nuclear estimulado por las proteínas de reloj (REV-ERB α), el cual se une a la región del elemento de respuesta a receptores nucleares (RORE) e impide la unión de otros factores de transcripción que favorecen la expresión de *Pepck*, además de reprimir directamente a PGC-1 α (6).

V) GLUCOSA-6-FOSFATASA (G6Pasa)

La G6Pasa está localizada en el retículo endoplásmico y es un sistema con estructura cuaternaria

que consta de una subunidad catalítica y transportadores para G6P y glucosa. El gen para G6pasa, tiene regiones promotoras que inducen su expresión en respuesta a múltiples factores: elementos de respuesta a glucocorticoides, al AMPc estimulado por glucagón, la misma glucosa, los ácidos grasos libres y a la insulina (Fig. 3).

Hay 3 elementos que favorecen la expresión de G6pasa por medio del receptor a glucocorticoides (GR) que se unen a HNF-1 y -4, factores que se unen al CRE y a FKHR (FOXO-1a), que son esenciales para su completa inducción. El único factor que inhibe la respuesta de los glucocorticoides es el nGRE4 con una baja afinidad. La unidad de respuesta a insulina (IRU, por sus siglas en inglés) disminuye la transcripción de G6pasa, y está compuesta por las regiones A y B. La región A funciona como un elemento accesorio para la unión de HNF-1. La región B contiene 3 elementos de respuesta a insulina (IRE) denominados IRE-1, -2 y -3. Así el FOXO-1a une a IRE-1 con una alta afinidad y a IRE-2 con baja afinidad, pero con similar importancia para la respuesta de la insulina. Sin embargo, IRE-3 no reconoce a FOXO-1a. Además, la respuesta del promotor de G6pasa a AMPc depende de la cooperación entre las regiones proximal y distal, e involucra a HNF-4 α , los sitios de unión a C/EBP y a CREB. De forma similar, el PGC-1 α actúa en conjunto con el HNF-4 α y el GR para inducir la expresión de G6pasa. La insulina actúa vía la cinasa Akt/PKB fosforilando e inactivando a PGC-1 α , con la intermediación de TORC2 fosforilado. El coactivador TORC2 interactúa con CREB favoreciendo la expresión de PGC-1 α en respuesta al glucagón durante el ayuno permitiendo un incremento en G6pasa. Por otro lado, la isoforma α 2 de la cinasa AMPK reduce la expresión de G6pasa al fosforilar e inhibir a TORC2. El factor transcripcional FOXO-1 es otro potente estimulador de la transcripción de G6pasa, siendo más efectivo que para *Pepck* (7). La glucosa por medio de sus elementos de respuesta en el promotor de G6pasa, coadyuva a su expresión al interactuar con HNF-1. Otro factor enzimático es la GSK-3, su acción en la expresión de la G6pasa es similar que con la *Pepck*, que al disminuir la GSK-3 también disminuye la expresión de G6pasa (3). Los ácidos grasos libres (FFA, por sus siglas en inglés) también contribuyen de forma positiva a la expresión de G6pasa. Los FFA más abundantes durante el ayuno son el palmitato y el oleato. El palmitato favorece el reclutamiento de varios factores como PPAR γ , HNF-4 α , HNF-3 β , C/EBP α , C/EBP β , SREBP-1, FOXO, CREB, NF-kB y COUP-TF, los cuales incrementan la expresión de G6pasa (8).

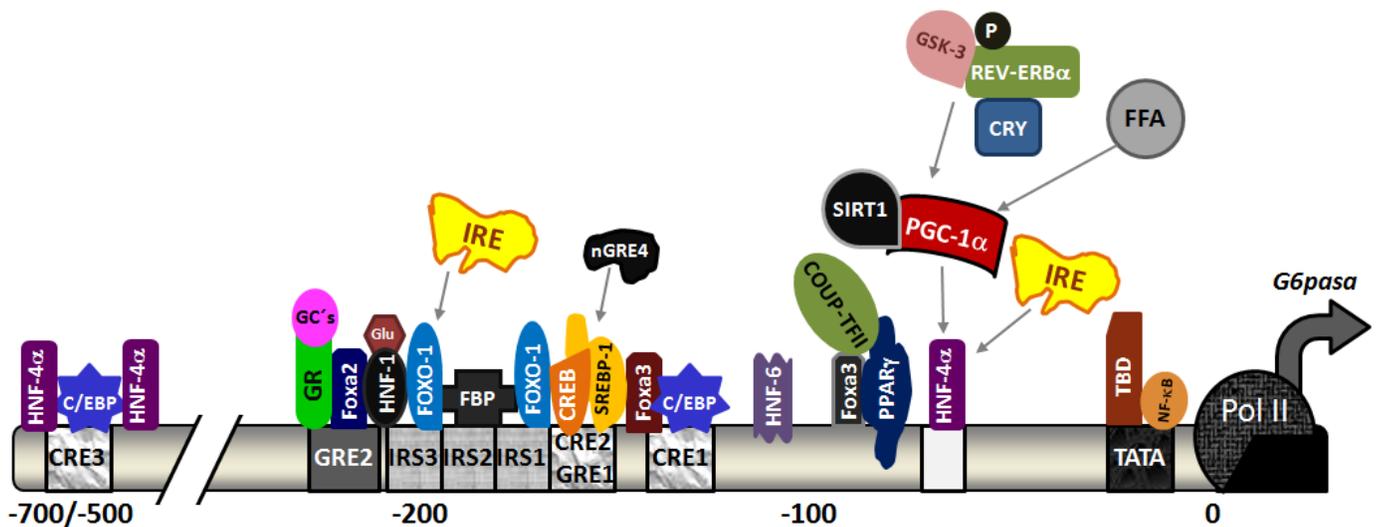


Figura 3. Factores de transcripción que se unen al sitio promotor de *G6pasa*. Elementos regulados por AMPc (*CRE1*, *CRE2*); RNA polimerasa II (*Pol II*); elementos regulados por glucocorticoides (*GRE1*, *GRE2*); secuencias reguladas por insulina (*IRS1-3*); factor nuclear κ B (*NF- κ B*); proteína de unión a la secuencia TATA (*TBD*); proteína de unión aceleradora/CAAT (*C/EBP*); proteína de unión del elemento regulado por AMPc (*CREB*); factores nucleares hepáticos (*HNF-1*, *HNF-4a*, *HNF-6*); elemento de respuesta a insulina (*IRE*); proteína de unión al elemento regulado por esteroides (*SREBP-1*); glucosa (*Glu*); receptor de glucocorticoides (*GR*); factor de transcripción forkhead (*FHFR* o *FOXO*); receptor activado por el proliferador peroxisomal gamma (*PPAR γ*); factor de transcripción del promotor de ovoalbúmina de pollo (*COUP-TFII*); sirtuina 1 (*SIRT1*); coactivador de *PPAR* gamma tipo 1a (*PGC-1 α*); cinasa de la glucógeno sintasa tipo 3 (*GSK-3*); criptocromo (*CRY*); proteína de receptor nuclear (*REV-ERB α*); ácidos grasos libres (*FFA*); grupo acetilo (*Ac*); grupo fosfato (*P*). Las flechas significan que la proteína o complejo proteínico se une a las proteínas señaladas favoreciendo (+) o inhibiendo (-) el evento transcripcional. Los números indican que son isoformas diferentes. Modificada de referencia 8.

VI) REGULACIÓN NUTRICIONAL Y CIRCADIANA

La homeostasis de glucosa debe estar muy bien regulada para asegurar las demandas de energía durante los ciclos ayuno/alimentación en los animales. En este contexto, es bien sabido que la GNG hepática es la vía metabólica principal que mantiene normales los niveles de glucosa en sangre durante períodos prolongados de ayuno.

Varias funciones biológicas en los mamíferos, incluida la alimentación, son controladas por el reloj circadiano, localizado en el núcleo supraquiasmático (NSQ) hipotalámico. El NSQ coordina a los relojes periféricos ubicados en diversos órganos, como el hígado, a través de señales nerviosas, sinápticas y humorales. La ritmicidad circadiana se sustenta en un mecanismo molecular presente en cada una de las células del organismo, donde se involucran asas de retroalimentación transcripción-traducción de una familia de genes denominados reloj (Fig. 4).

Los ritmos circadianos y el estado energético en el organismo están íntimamente ligados, lo cual se ha evidenciado por el descubrimiento de que el receptor hormonal nuclear huérfano (NRH) alfa erb

reverso (*REV-ERB- α*) y los receptores huérfanos de ácido retinoico (*ROR α* y *β*) constituyen un asa de retroalimentación corta que controla la transcripción de *Bmal1* (brain and muscle aryl hydrocarbon nuclear translocator like) (9) (Fig. 4). Tanto *PPAR α* como *PGC1 α* , modulan la transcripción de *Bmal1* a través de la misma asa, indicando que *REV-ERB- α* es un punto esencial para la entrada metabólica en el reloj molecular. En este sentido, la GNG se ve abolida por la delección de *Bmal1* y se atenúa en los ratones mutantes del gen *Clock* (10). Además, la proteína *CRY* regula los cambios circadianos de la GNG hepática al inhibir la producción de AMPc estimulado por el glucagón, lo cual posiblemente es debido a la interacción con la subunidad *Gs α* de una proteína G (11) (Fig. 5).

Otros estudios han demostrado que la dieta tiene un gran impacto en la fisiología de los relojes periféricos. Damiola y col. (12) reportaron que cambios en la alimentación cambian el patrón circadiano de expresión génica en el hígado, pero no en el NSQ. Los nutrientes de la dieta, y la forma de tener acceso al alimento, son estímulos que repercuten directamente en los relojes periféricos. Estudios en humanos que siguieron un protocolo

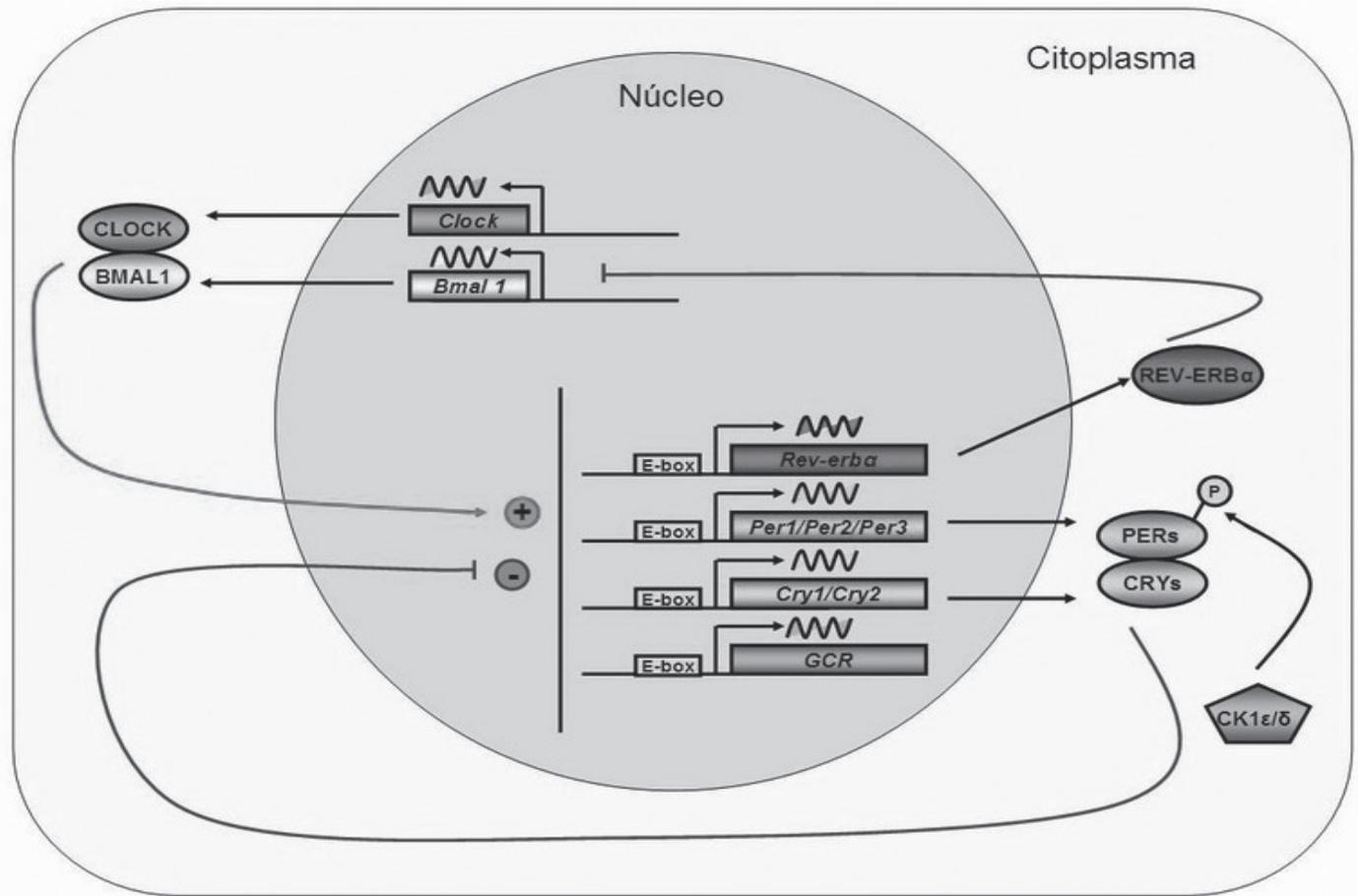


Figura 4. Mecanismo molecular del reloj circadiano. Se conforma por un asa de retroalimentación positiva, integrada por los genes *Clock* y *Bmal1* y 2 asas de retroalimentación negativa. Una de las cuáles se integra por los genes *Period* (*Per*) y *Cryptochrome* (*Cry*) y la otra por el gen *Rev-erb α*, respectivamente. Una vez que los genes *Clock* y *Bmal 1* son transcritos y traducidos, sus proteínas en el citoplasma forman un heterodímero que se transloca al núcleo y autorregula de manera positiva su propia transcripción. Por otro lado, los genes *Per* y *Cry*, cuyas proteínas en el citoplasma se heterodimerizan entre sí y se activan por la caseína cinasa épsilon ($CK\epsilon$), se translocan al núcleo e inhiben su propia transcripción. Además, la proteína *REV-ERB α* cuya proteína en el citoplasma se transloca al núcleo, regula negativamente la transcripción de los genes reloj *Clock* y *Bmal1*. Adaptado de referencia 9.

de alimentación con restricción calórica, mostraron una modificación del metabolismo hepático con un incremento de la GNG y cetogénesis. Estas acciones se asociaron a un aumento en la disponibilidad de sustratos gluconeogénicos como el lactato y aminoácidos, así como a un estímulo en la β -oxidación mitocondrial. Estos experimentos demostraron que la composición dietética, el tamaño de la ración de alimento, y la hora en la que se come, pueden impactar la regulación circadiana del control metabólico.

VII) REGULACIÓN CELULAR Y ZONAL

El hígado es el órgano central del metabolismo, y en apariencia su histología parece ser homogénea. Sin embargo, diversos estudios histoquímicos y

bioquímicos han mostrado diferencias entre los hepatocitos que integran la unidad anatómica y funcional del hígado –el lóbulo o acino hepático– (Fig. 6). Dichas diferencias incluyen tanto la presencia como la concentración de diversas enzimas implicadas en varias vías metabólicas. A este fenómeno se la ha denominado zonación metabólica o heterogeneidad funcional (13).

El acino hepático se divide en 3 regiones: i) una zona externa denominada región periportal (PP) o zona 1, integrada por la población de hepatocitos que rodea a la triada portal, compuesta por una ramificación de la arteria hepática (HA), por la vena porta (PV) y por un conducto biliar (BD); ii) una zona intermedia o zona 2, la cual es una región de transición entre la zona más externa y la más interna y iii) una zona interna, llamada re-

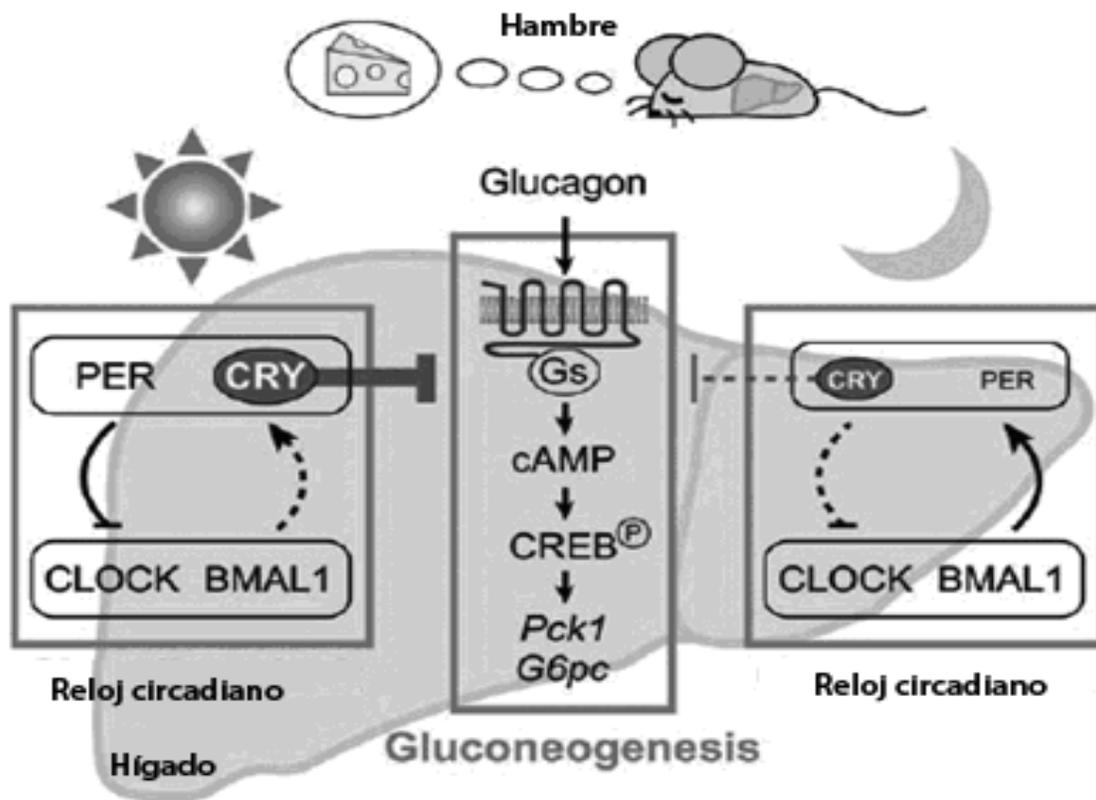


Figura 5. La proteína reloj CRY regula la gluconeogénesis en el hígado. Las asas de retroalimentación circadianas (recuadros laterales) están constituidas de los activadores transcripcionales CLOCK y BMAL1 y los represores PER y CRY. En el hígado de ratones, el heterodímero CLOCK-BMAL1 activa la expresión de los genes *Per* y *Cry* en la noche temprana (recuadro derecho). Una vez traducidas, las proteínas PER y CRY inhiben la actividad de CLOCK-BMAL1 por la mañana (recuadro izquierdo) formando un asa de retroalimentación negativa que presenta un ciclo por día. La señal de hambre induce la gluconeogénesis a través de la activación de la señal de cAMP/CREB –unión del elemento de respuesta a cAMP– (recuadro central). CRY inhibe la producción de cAMP estimulada por glucagón, a través de la interacción de este con la subunidad G_s de una proteína G. La ritmicidad circadiana de los niveles de CRY da pie al programa gluconeogénico con el ayuno. Por la mañana cuando los niveles de CRY son elevados, la respuesta es discreta (recuadro izquierdo), mientras que en la noche temprana cuando los niveles de CRY son bajos y los ratones normalmente empiezan a comer, la respuesta es elevada (recuadro derecho). Adaptado de referencia 11.

gión pericentral (PC) o zona 3, conformada por los hepatocitos que circundan a la vena central (Fig. 6). Estas características anatómicas permiten un mayor aporte de oxígeno, nutrientes, sustratos metabólicos y hormonas a la zona PP, respecto a la zona PC. Esta situación determina un gradiente enzimático a lo largo del acino que permite a determinadas vías metabólicas llevarse a cabo de manera preponderante en una u otra región del eje portal-venoso. De esta forma, se sabe que la glucólisis, lipogénesis y metabolismo de xenobióticos son mayoritarios en la zona PC, mientras que la GNG, ureagénesis y metabolismo oxidativo se realizan primordialmente en la zona PP (Fig. 6). Es de suma importancia mencionar que la zonación metabólica es dinámica más que estática, lo que permite al hígado adaptarse a alguna alteración metabólica, tal como el ayuno prolongado.

Durante la fase post-absortiva entre las comidas, el glucógeno es primeramente degradado a glucosa en la zona PP; posteriormente la glucosa se oxida a lactato en la zona PC. El lactato es liberado a la circulación y transportado a la zona PP, donde se utiliza para la GNG. En la fase absortiva después de las comidas, la glucosa pasa por alto a los hepatocitos PP y es capturada por los hepatocitos PC y ahí se convierte en glucógeno. Cuando las reservas de glucógeno están al límite en los hepatocitos PC, la glucosa es degradada a lactato, el cual deja el hígado, recircula al área PP y es capturado y convertido vía GNG a glucosa y eventualmente a glucógeno (13).

Rajas y col. (14) observaron por inmunohistoquímica la distribución de las enzimas gluconeogénicas PEPCCK y G6Pasa en el acino hepático, en animales con alimentación *ad libitum* y en animales con ayuno de 48 h. Encontraron que en los animales *ad libitum*,

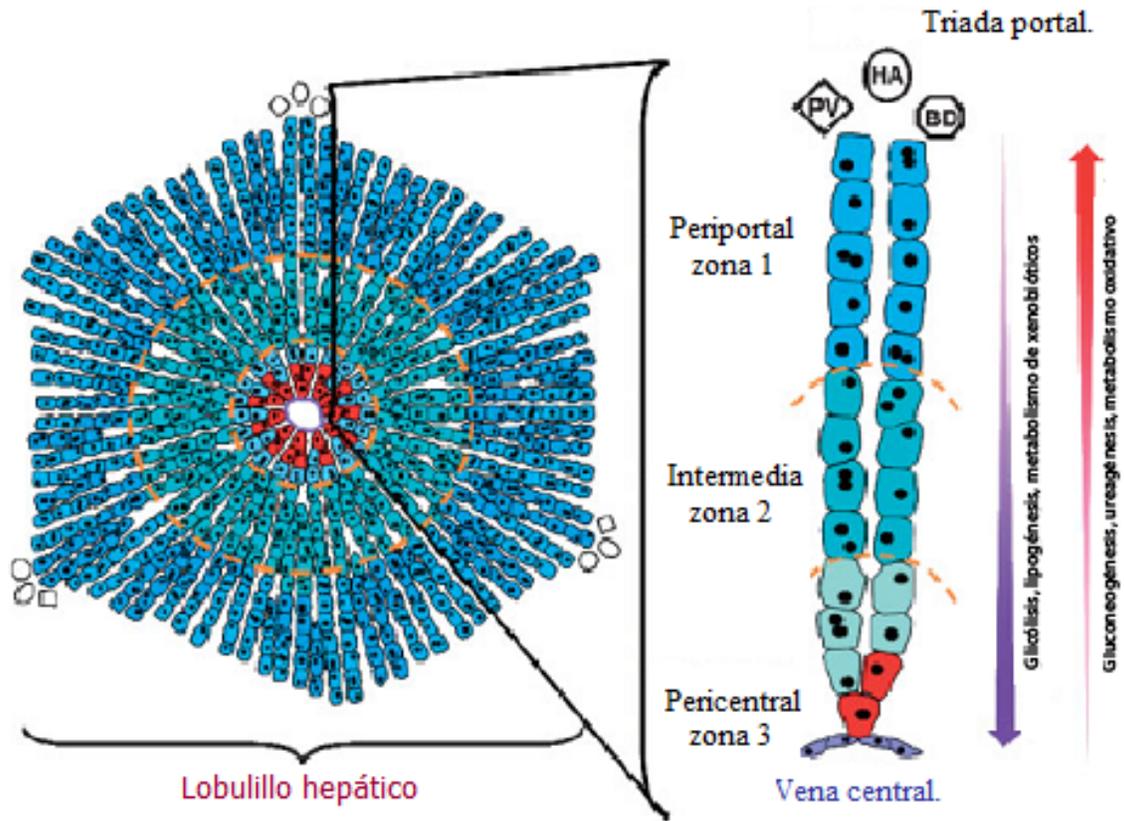


Figura 6. Diagrama de la unidad microanatómica del hígado. El lóbulo o acino hepático. A lo largo del eje portavenoso, los hepatocitos se dividen en 3 zonas: periportal, intermedia y pericentral, cada una alrededor de referencias anatómicas específicas como la triada portal (conformada por la vena portal, una ramificación de la arteria hepática y un conducto biliar) y la vena central. Tal disposición, les confiere gradientes enzimáticos de diversas vías metabólicas. Adaptado de referencia 15.

la enzima G6Pasa se presenta con muy baja concentración en la zona PP, incrementando su expresión en la misma zona durante el ayuno y extendiéndose sutilmente en la zona PC. En tanto, la PEPCK presentó una evidente zonación PP tanto en los animales *ad libitum*, como en los ayunados, pero en éstos se hace también muy evidente también en la zona PC. Lo anterior, refleja un gradiente enzimático de la zona PP a la PC, en el que la zona gluconeogénica no solo se intensifica, sino que se amplía a lo largo del acino, cuando se incrementa la capacidad gluconeogénica del hígado en periodos de ayuno.

Las poblaciones de hepatocitos en el acino hepático también muestran una heterogeneidad estructural al ser examinados bajo el microscopio electrónico. Estas diferencias se manifiestan en el tamaño de las células hepáticas en cada región zonal, así como en el tamaño y cantidad de organelos en cada población: en los hepatocitos PP las mitocondrias son más grandes que en los hepatocitos PC, mientras que hay una mayor proporción de retículo endoplásmico liso y lisosomas en los hepatocitos PC (Tabla 1).

Estas diferencias son muy importantes, ya que algunas enzimas de la GNG tienen una localización subcelular específica. Tal es el caso de la PEPCK que cataliza, como ya se mencionó, la conversión de oxalacetato a fosfoenolpiruvato. Existen 2 formas de la PEPCK, la citosólica y la mitocondrial, codificadas por 2 diferentes genes nucleares. Se ha propuesto que la PEPCK mitocondrial lleva a cabo la GNG a partir de oxaloacetato; mientras que la PEPCK citosólica lleva a cabo la GNG a partir de aminoácidos glucogénicos como la alanina (5).

Además, algunos coactivadores transcripcionales como el PGC-1 α , que regula los genes implicados en el metabolismo energético mitocondrial, se ha relacionado con la regulación en la producción de glucosa hepática. En animales ayunados se induce su expresión en el hígado, propiciando una regulación a la alta de las 2 enzimas, PEPCK y G6Pasa (16).

Por lo anterior, podemos concluir que la zonación hepática optimiza la actividad metabólica y el uso de la energía celular al hacer posible la separación

parcial de procesos antagónicos en diferentes células, como la GNG y la glucólisis.

VIII) IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PERSPECTIVAS

Se reconoce una extensa variedad de afecciones de carácter metabólico en las que existe GNG alterada. Entidades patológicas como la obesidad, la diabetes y el llamado síndrome metabólico, se caracterizan por promover niveles elevados de glucosa sanguínea, aún en estados de ayuno. Esta circunstancia que conlleva a graves implicaciones al estado de salud general, y que se convierte en un factor de pronóstico reservado, se asocia a un incremento de la GNG hepática, así como de la actividad glucogenolítica (hidrólisis del glucógeno hepático). Por supuesto, el aumento de GNG se asocia a una desregulación de la vía, ya sea por una pérdida de sensibilidad a la señalización por insulina, o a una exacerbación de la señalización por glucagon. Entre los múltiples blancos farmacológicos que se han visualizado en los últimos años para disminuir o mitigar la producción de glucosa por el hígado, se encuentran inhibidores de las enzimas gluconeogénicas fructuosa 1,6-bisfosfatasa y glucosa 6-fosfatasa (1).

Otra situación que eventualmente puede favorecer el aumento de la GNG en estados alterados de salud, es el incremento de sustratos gluconeogénicos que acompañan ciertos padecimientos. En esta categoría se encuentra la actividad lipolítica elevada, que se traduce en un incremento en el glicerol circulante, además de una mayor disponibilidad de ácidos grasos libres cuya oxidación en el hígado favorece la GNG. Condiciones que favorecen la liberación de aminoácidos del tejido muscular como la fatiga excesiva y estados de caquexia, aumentan la disponibilidad de alanina que también

sirve como sustrato gluconeogénico.

Se ha reconocido en los últimos años una cascada de respuestas transcripcionales que se inician en el retículo endoplásmico (mediadas por factores tales como PERK, ATF4 y ATF6, entre otros) en situaciones de estrés metabólico, que se conoce como respuesta reticular. La respuesta reticular en el hígado se ha asociado con el desarrollo de la diabetes y la obesidad. Recientemente se reportó una conexión directa entre la respuesta reticular y un incremento en la GNG, mediada por una disminución en la actividad de la cinasa dependiente de AMP (AMPK) y un aumento simultáneo en la actividad y expresión del factor C/EBP β . El conjunto de ambas acciones resulta en un incremento de la transcripción de las enzimas gluconeogénicas (17). Estos eventos forman parte de algunas de las alteraciones propias del estado diabético y de la ganancia incrementada de peso corporal que repercuten en la señalización intracelular responsable del incremento en la producción de glucosa por parte del hígado en estas condiciones patológicas.

La ingesta de etanol tiene un efecto inhibitorio sobre la GNG. El mecanismo de acción del etanol para ejercer esta acción es consecuencia de su metabolismo, ya que al servir de sustrato a la enzima alcohol deshidrogenasa genera un desbalance en el equilibrio redox, tanto citosólico como mitocondrial. El estado redox altamente reducido (aumento de NADH en los 2 compartimentos) promovido por el etanol incide sobre el equilibrio de reacciones que favorecen la transformación de intermediarios gluconeogénicos hacia otros metabolitos. Por ejemplo, el piruvato se convierte en lactato y el oxaloacetato en malato. El resultado final es un decremento en la actividad de la GNG, que coadyuva a la hipoglicemia que frecuentemente caracteriza a los consumidores de bebidas etílicas. 

TABLA 1
Heterogenidad morfológica de las células hepáticas.

Zona periportal (PP) o zona 1		Zona pericentral (PC) o zona 3	
Hepatocitos	pequeños	Hepatocitos	grandes
Mitocondria	grandes	Mitocondria	pequeñas
Membrana del Golgi	↑	Membrana del Golgi	↓
Glicógeno del Golgi	↑	Glicógeno del Golgi	↓
Retículo endoplásmico liso	↓	Retículo endoplásmico liso	↑
Lisosomas	↓	Lisosomas	↑

La flecha hacia arriba (↑) indica una cantidad mayor del organelo o componente. La flecha hacia abajo (↓) indica una cantidad menor del organelo o componente.

REFERENCIAS

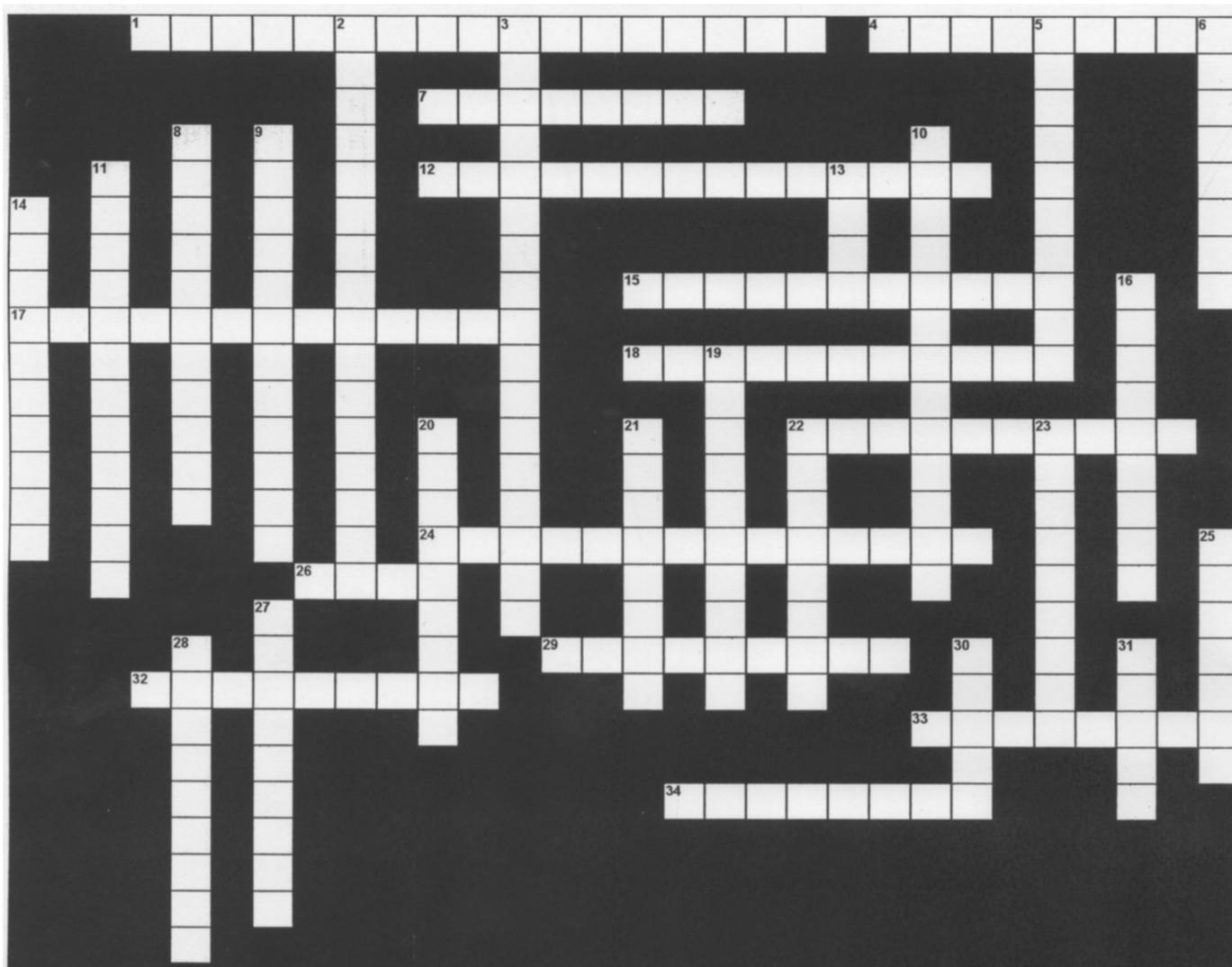
1. Nuttall FQ, Ngo A, Gannon MC (2008) Regulation of hepatic glucose production and the role of gluconeogenesis in humans: is the rate of gluconeogenesis constant? *Diabetes Metab Res Rev* 24:438-458.
2. Fuchs G (2011) Alternative pathways of carbon dioxide fixation: insights into the early evolution of life? *Annu Rev Microbiol* 65:631-658.
3. Chakravarty K, Cassuto H, Reshef L, Hanson RW (2005) Factors that control the tissue-specific transcription of the gene for phosphoenolpyruvate carboxykinase-c. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 40:129-154.
4. Chakravarty K, Hanson RW (2008) Insulin regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase-C gene transcription: The Role of Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1c. *Nut Rev* 65:S47-S56.
5. Zhang EE, Liu Y, Dentin R, Pongsawakul PY, Liu AC, Hirota T, Nusinow DA, Sun X, Landais S, Kodama Y, Brenner DA, Montminy M, Kay SA (2010) Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis. *Nat Med* 16:1152-1156.
6. Yin L, Wu N, Lazar MA (2010) Nuclear receptor Rev-erba: a heme receptor that coordinates circadian rhythm and metabolism. *NRS* 8:1-6.
7. Yabaluri N, Bashyam MD (2010) Hormonal regulation of gluconeogenic gene transcription in the liver. *J Biosci* 35:473-484.
8. Xu C, Chakravarty K, Kong X, Tuy TT, Arinze IJ, Bone F, Massillon D (2007) Several transcription factors are recruited to the glucose-6-phosphatase gene promoter in response to palmitate in rat hepatocytes and H4IIE cells. *J Nutr* 137:554-559.
9. Bass J, Takahashi JS (2010) Circadian integration of metabolism and energetics. *Science* 330:1349-1354.
10. Kennaway DJ, Owens JA, Voultsios A, Boden MJ, Varcoe TJ (2007) Metabolic homeostasis in mice with disrupted Clock gene expression in peripheral tissues. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 293:1528-1537.
11. Hatori M, Panda S (2010) CRY links the circadian clock and CREB-mediated gluconeogenesis. *Cell Res* 20:1285-1288.
12. Damiola F, Le Minh N, Preitner N, Kornmann B, Fleury-Olela F, Schibler U (2000) Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev* 14(23):2950-61.
13. Katz NR (1992) Metabolic heterogeneity of hepatocytes across the liver acinus. *J Nutr* 122:843-849.
14. Rajas F, Jourdan-Pineau H, Stefanutti A, Mrad EA, Iynedjian PB, Mithieux G. (2007) Immunocytochemical localization of glucose 6-phosphatase and cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase in gluconeogenic tissues reveals unsuspected metabolic zonation. *Histochem Cell Biol* 127(5):567.
15. Burke ZD, Tosh D (2006) The Wnt/ β -catenin pathway: master regulator of liver zonation? *BioEssays* 28:1072-1077.
16. Hanson RW, Reshef L (1997) Regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) gene expression. *Annu Rev Biochem* 66:581-611.
17. Choudhury M, Qadri I, Rahman SM, Schroeder-Gloeckler J, Janssen RC, Friedman JE (2011) C/EBP β is a AMP kinase sensitive and up-regulates PEPCK in response to ER stress in hepatoma cells. *Mol Cell Endocrinol* 331:102-108.

CRUCIBIOQ

METABOLISMO NITROGENADO

Yolanda Saldaña Balmori

Correo E: balmori@laguna.fmedic.unam.mx



HORIZONTALES

- 1** La ornitina _____ es la enzima en la que el carbamoil fosfato cede su grupo carbamilo a la ornitina para que se sintetice la citrulina dentro de la mitocondria.
- 4** Aminoácido dicarboxílico no esencial que mediante una reacción de transaminación da

- 7** Aminoácido esencial en las etapas críticas del desarrollo, participante del ciclo de la urea, también es precursor del óxido nítrico el cual es un vasodilatador derivado de la nitroglicerina que es utilizado como medicamento en pacientes con angina de pecho.

VERTICALES

- 12** Enfermedad genética que impide el desarrollo normal del cerebro debido a la alteración en la primera enzima de la degradación de un aminoácido esencial aromático, lo que hace que éste y su producto de transaminación el fenilpiruvato se acumulen en la sangre y en los tejidos para ser excretados en la orina. La recomendación clínica es vigilar que la ingesta de este aminoácido sea la mínima indispensable.
- 15** Moléculas asimétricas que constituyen la estructura base de las proteínas, poseen por lo menos un grupo amino y un grupo carboxilo que se ionizan fácilmente lo que permite la polimerización.
- 17** Así se clasifica al grupo de animales como los peces, que excretan el nitrógeno en forma de amoniaco que es una sustancia tóxica, pero debido a que habitan en un medio acuoso, el producto nitrogenado es diluido eliminándose así la toxicidad.
- 18** Nombre genérico que recibe el grupo de animales que excretan el nitrógeno amínico en forma de urea.
- 22** Metabolito que se produce por la deshidratación de la creatina; junto con la urea y el ácido úrico constituyen los productos de detoxificación del nitrógeno.
- 24** Muchos de los aminoácidos en el hígado, por este mecanismo, se deshacen del grupo amino para formar parte del glutamato el que puede conducir al grupo amino a varias vías para su excreción
- 26** Patología -que durante mucho tiempo se describió como la enfermedad de la clase acomodada- es ocasionada ya sea por una subexcreción o por una sobreproducción de ácido úrico; médicamente se trata con alopurinol, un inhibidor de la xantina oxidasa que es la encargada de sintetizarlo.
- 29** Macromoléculas con 16% de nitrógeno que provienen de la dieta, son degradadas y a partir de sus unidades monoméricas se sintetizan las que los organismos requieren para sus funciones vitales.
- 32** Producto de descarboxilación del aminoácido que posee un grupo imidazol, es vasodilatador muy potente, estimula la secreción ácida del estómago y forma parte de la respuesta alérgica.
- 33** Aminoácido responsable de la síntesis de las catecolaminas adrenalina, noradrenalina y dopamina, que participan en reacciones de regulación, por ejemplo: la deficiencia de dopamina está relacionada con la enfermedad de Parkinson y su sobreproducción con la esquizofrenia.
- 34** Metabolito que por la acción de la argininosuccinasa se produce junto con la arginina en la vía de síntesis de la urea; esta molécula es uno de los ácidos dicarboxílicos que forma parte del ciclo del ácido cítrico.
- 2** Es el primer producto intermedio en la vía sintética de la urea, se genera en la mitocondria a partir de HCO_3^- y NH_4^+ con un gasto de 2 ATP; la enzima que lo sintetiza (EC 6.3.4.16) representa aproximadamente el 20% de las proteínas de la matriz.
- 3** Metabolito intermedio del ciclo de la urea que se forma por la unión de la citrulina con el aspartato, esta unión obtiene la energía proveniente de una molécula de ATP que se hidroliza en AMP y PPI.
- 5** Las enzimas nitrito o nitrato _____ son las encargadas de oxidar a los sustratos correspondientes para sintetizar amoniaco, que en las plantas darán lugar a aminoácidos y finalmente a proteínas.
- 6** En la vía de síntesis de la urea este aminoácido no proteico, presente en la mitocondria, por la acción de una transferasa (EC 2.1.3.3) recibe al carbamoilo para sintetizar a la citrulina, otro aminoácido no proteico.
- 8** Nombre común de las bases nitrogenadas que forman a los nucleótidos de uracilo, timina y citosina cuando están unidas a un azúcar de 5 átomos de carbono y por lo menos a un grupo fosfato
- 9** Este cuadro se presenta por deficiencia en la cantidad o en la calidad de los principales nutrientes, pero preferentemente porque las proteínas que se consumen son incompletas debido a que hay deficiencia o ausencia de algunos de los aminoácidos esenciales.
- 10** Mecanismo de oxidación del amonio (NH_3) realizada por bacterias del suelo, pertenecientes al género *Nitrosococcus* y *Nitrobacter* que conducen a la síntesis de nitritos y nitratos.
- 11** Así se designa a los animales como las aves y los reptiles debido a que excretan el nitrógeno derivado de las bases purínicas en forma de ácido úrico.
- 13** Producto de degradación de los aminoácidos, su fórmula es $\text{H}_2\text{N-CO-NH}_2$, no tiene carácter básico ya que los pares de electrones libres de cada uno de los átomos de nitrógeno se encuentran deslocalizados en toda la molécula; se produce en el hígado, atraviesa fácilmente las membranas, se transporta por la sangre y se elimina por la orina.
- 14** Amina que cuando se encuentra en grandes cantidades en el contenido intestinal es tóxica, se obtiene por la actividad de la lisina descarboxilasa (EC 4.1.1.18).

- 16** Enfermedad descrita por Garrod en 1908 como hereditaria con carácter autosómico recesivo; se produce por defecto en alguna de las enzimas que conducen a la síntesis de la melanina, pigmento que oscurece al cabello, los ojos y la piel.
- 19** Grupo de aminoácidos que el ser humano es incapaz de sintetizar por lo que es indispensable que sean suministrados en la dieta.
- 20** Aminoácido que a través de su grupo amida, es fuente de grupos amino para un determinado número de reacciones biosintéticas.
- 21** Es el proceso mediante el cual algunas bacterias como *Klebsiella*, *Azotobacter*, *Rhizobium*, reducen al nitrógeno atmosférico para dar lugar a NH_3 o NH_4^+ ; otras bacterias presentes en el suelo, oxidan a este nitrógeno reducido hasta NO_2^- y posteriormente a NO_3^- .
- 22** Se sintetiza en el hígado a partir de tres aminoácidos: la glicina, la arginina y la metionina; se transporta por vía sanguínea hasta los músculos en donde reacciona con el ATP para fosforilarse, cuando esta molécula se rompe proporciona la energía necesaria para la contracción muscular.
- 23** El síndrome _____ es un trastorno del riñón debido a que el glomérulo no filtra adecuadamente las sustancias presentes en la sangre, lo que ocasiona que haya una eliminación urinaria de proteínas, y por ende haya disminución de las mismas en sangre (hipoproteinemia), edema, hipercolesterolemia y predisposición a un aumento en la coagulación.
- 25** Son las bases nitrogenadas heterocíclicas, sus dos anillos están constituidos por 4 átomos de nitrógeno y 5 de carbono, participan en la formación de nucleótidos con función coenzimática, energética e informativa.
- 27** Aunque este átomo se encuentra presente en muchos carbohidratos y lípidos, en las proteínas representa aproximadamente el 16% de su peso total de las moléculas, de tal suerte que en 100 gramos de proteína hay 6.25 gramos de este elemento químico.
- 28** La glutamino _____ es la enzima que con gasto de un ATP fija NH_4^+ al ácido glutámico en los tejidos, posteriormente la molécula sintetizada viaja a través del torrente sanguíneo y en la mitocondria hepática libera al NH_4^+ el cual participa en la formación de la urea.
- 30** El _____ nítrico cuya fórmula es NO , se ha identificado como factor de relajación derivado del endotelio (EDRF) debido a que se sintetiza en las células del endotelio vascular y ocasiona la relajación del músculo liso.
- 31** Ácido que es el producto final de excreción de las purinas en los primates, aves y otros animales, en el hombre la excreción promedio es de 600 miligramos cada 24 horas.

PROBLEMA BIOQUÍMICO

Nohemi Adriana Camacho Concha
Angelica Rueda y Sánchez de la Vega
 Correo E: arueda@cinvestav.mx

MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR DE RIANODINA DE MÚSCULO ESQUELÉTICO POR IMPERATOXINA A

El ion Ca^{2+} es un segundo mensajero esencial que participa en diversos procesos celulares. Una fuente importante de Ca^{2+} se localiza en el retículo sarco/endoplásmico (RS/RE) de las células que constituyen los músculos esquelético, cardíaco y liso. En el RS/RE hay dos clases principales de canales que participan en la liberación de Ca^{2+} , el canal sensible a inositol 1,4,5-trisfosfato (IP_3R) y el canal sensible a rianodina (RyR). La participación del RyR en el proceso de excitación-contracción del músculo esquelético está bien establecida, en este proceso, la interacción molecular del RyR con el canal de Ca^{2+} dependiente de voltaje (DHPR) -ambos localizados en las estructuras conocidas como triadas- induce el flujo de Ca^{2+} del RS/RE al citoplasma, dando lugar al proceso de contracción.

En condiciones *in vitro*, la porción citoplasmática del RyR presenta dos sitios de unión a Ca^{2+} : un sitio activador (afinidad en el rango de $\mu\text{mol/L}$) y un sitio inhibidor (afinidad superior a $100 \mu\text{mol/L}$) por lo que la actividad del RyR en función de diferentes concentraciones de Ca^{2+} presenta forma de campana (1), en donde se observan tres fases: la fase de activación, a concentraciones de $1\text{-}10 \mu\text{M}$; una meseta, que es el punto máximo de activación del RyR, a concentraciones de $10\text{-}100 \mu\text{M}$; y una fase de inactivación a concentraciones mayores a $100 \mu\text{M}$ de Ca^{2+} .

Además de su agonista natural, el Ca^{2+} , se han descrito diferentes moduladores con eficacia positiva y negativa, de la actividad del RyR, tanto endógenos como exógenos. Dentro de los moduladores endógenos además del Ca^{2+} se encuentran varios iones como el Mg^{2+} , pequeñas moléculas como el ATP, y proteínas como la proteína cinasa A (PKA), la proteína de unión a FK506 (FKBP12), la sorcina y la calmodulina, entre otras y dentro de los moduladores exógenos se encuentran la cafeína, el dantroleno y la misma rianodina.

Se ha descrito que imperatoxina A (IpTx_a), un péptido de 33 aminoácidos aislado de veneno del

escorpión africano *Pandinus imperator* es capaz de modular la actividad del RyR de músculo esquelético de forma específica, rápida y reversible (1) características que la convierten en una herramienta farmacológica para estudiar la función fisiológica del RyR. Una forma sencilla para determinar el efecto de IpTx_a como modulador del RyR es a través de ensayos de unión a [^3H]-rianodina en presencia de diferentes concentraciones de Ca^{2+} libre, estos ensayos se realizan en tubos con $100 \mu\text{g}$ de proteína de músculo esquelético, con y sin IpTx_a (50 nM).

PLANTEAMIENTO EXPERIMENTAL

Para determinar el efecto de la IpTx_a en la actividad dependiente de Ca^{2+} del RyR se utilizó una preparación membranar enriquecida con RS ($100,000 \times \text{g}$) de músculo esquelético de rata. En los tubos de unión total, que se hacen por duplicado, en presencia y ausencia de IpTx_a , se agregó la solución amortiguadora ($\text{pH}=7.2$) con diferentes concentraciones de Ca^{2+} libre indicadas en la Tabla 1, más [^3H]-rianodina 7 nM . Se inició la interacción receptor-ligando al agregar $100 \mu\text{g}$ de proteína microsomal y se incubó por 90 min a 37°C en agitación, para alcanzar el equilibrio. Posteriormente se filtró y se midió la cantidad de [^3H]-rianodina que permaneció unida a los microsomas usando el contador de centelleo líquido.

En los tubos de unión inespecífica se agregó todo lo anterior, más ligando no marcado radiactivamente ($20 \mu\text{M}$ de rianodina) y se procesó de la misma forma que los tubos en donde se determinó la unión total.

La Tabla 1 muestra los datos de radiactividad (en cuentas por minuto o cpm) que se obtuvieron tanto de los tubos de unión total como los de unión inespecífica de microsomas de músculo esquelético con diferentes concentraciones de Ca^{2+} , sin IpTx_a (Control).

La Tabla 2 muestra los datos de radiactividad que se obtuvieron tanto de los tubos de unión total como los de unión inespecífica, en presencia de 50 nM de IpTx_a .

TABLA 1
Radiactividad en ausencia de IpTx_a

[Ca ²⁺]-libre (μ M)	Unión total			Unión específica		
	cpm Serie 1	cpm Serie 2	Promedio	dpm	dpm	pmol/mg pt
0.1	1745.62	1658.66				
1	2071.21	1899.29				
10	2491.23	2455.68				
100	2501.82	2540.03				
1000	1759.92	1817.74				
10000	1920.31	1942.28				
Unión inespecífica						
0.1	1867.27					
1	1516.83					
10	1432.47					
100	1369.20					
1000	1643.09					
10000	1862.39					

TABLA 2
Radiactividad en presencia de 50 nM de IpTx_a

[Ca ²⁺]-libre (μ M)	Unión total			Unión específica		
	cpm Serie 1	cpm Serie 2	Promedio	dpm	dpm	pmol/mg pt
0.1	1700.72	1600.21				
1	2299.90	2291.60				
10	4618.11	4215.82				
100	4157.17	4292.20				
1000	1695.59	1651.10				
10000	1778.17	1828.68				
Unión inespecífica						
0.1	1671.19					
1	1631.12					
10	1421.49					
100	1361.43					
1000	1414.14					
10000	1739.09					

PREGUNTAS

1. Obtenga la unión específica en dpm de la condición control y de la condición con 50 nM de IpTx_a. Para esto realice el promedio de cada punto de la unión total y reste la unión no específica en ambas tablas de datos. Posteriormente convierta el promedio de cpm a desintegraciones por minuto (dpm) sabiendo que se usó un contador de centelleo líquido que tiene una eficiencia del 56.3% y tiene una basal de radiactividad de 18.3 cpm.
2. Sabiendo que un Curie (Ci) es igual a 2.2X10¹² dpm y que la [³H]-rianodina tiene una actividad específica de 56 Ci/mmol. Calcule la unión específica en pmoles de [³H]-rianodina/mg de proteína.
3. Grafique la unión específica con respecto al Ca²⁺ libre (unión específica en pmol/mg de proteína vs. [Ca²⁺] libre en μM) y determine si la IpTx_a está ejerciendo una modulación positiva o negativa sobre el RyR.
4. De acuerdo a la Ecuación 1 (2), que considera dos constantes, una de activación y otra de inactivación, donde X corresponde a la [Ca²⁺] libre, determine qué efecto tiene IpTx_a en: a) la concentración de Ca²⁺ a la cual se alcanza la

mayor actividad del RyR (B_{max}), la constante de activación (K_a), el coeficiente de Hill de activación (n_a), la constante de inactivación (k_i) y el coeficiente de Hill de inactivación (n_i).

$$y = \frac{B_{max}(X^{n_a})}{K_a^{n_a} + X^{n_a}} * \left(1 - \frac{X^{n_i}}{K_i^{n_i} + X^{n_i}}\right) \quad (\text{Ecuación 1})$$

RESPUESTAS AL PROBLEMA BIOQUIMICO

1. Para convertir las cuentas por minuto (cpm) a desintegraciones por minuto tenemos que realizar el promedio de cada punto, y este convertirlo a desintegraciones por minuto (dpm) teniendo en cuenta la eficiencia del contador de centelleo líquido y la basal de radioactividad del mismo.

$$dpm = \frac{(cpm \text{ totales} - \text{basal de radioactividad})}{0.563}$$

(Ecuación 2)

La unión específica para cada punto se obtiene de la resta de la unión total menos la unión inespecífica.

$$\text{unión específica} = \text{unión total} - \text{unión inespecífica}$$

(Ecuación 3)

TABLA 3
Radiactividad en ausencia de IpTx_a

[Ca ²⁺]-libre (μM)	Unión total				Unión específica	
	cpm Serie 1	cpm Serie 2	Promedio	dpm	dpm	pmol/mg pt
0.1	1745.62	1658.66	1702.14	2990.83	-293.30	-0.02
1	2071.21	1899.29	1985.25	3493.69	832.01	0.06
10	2491.23	2455.68	2473.46	4360.84	1849.00	0.15
100	2501.82	2540.03	2520.93	4445.16	2045.69	0.16
1000	1759.92	1817.74	1788.83	3144.81	258.86	0.02
10000	1920.31	1942.28	1931.30	3397.86	122.39	0.01
Unión inespecífica						
0.1	1867.27			3284.14		
1	1516.83			2661.69		
10	1432.47			2511.85		
100	1369.20			2399.47		
1000	1643.09			2885.95		
10000	1862.39			3275.47		

TABLA 4
Radiactividad en presencia de 50 nM de IpTx_a

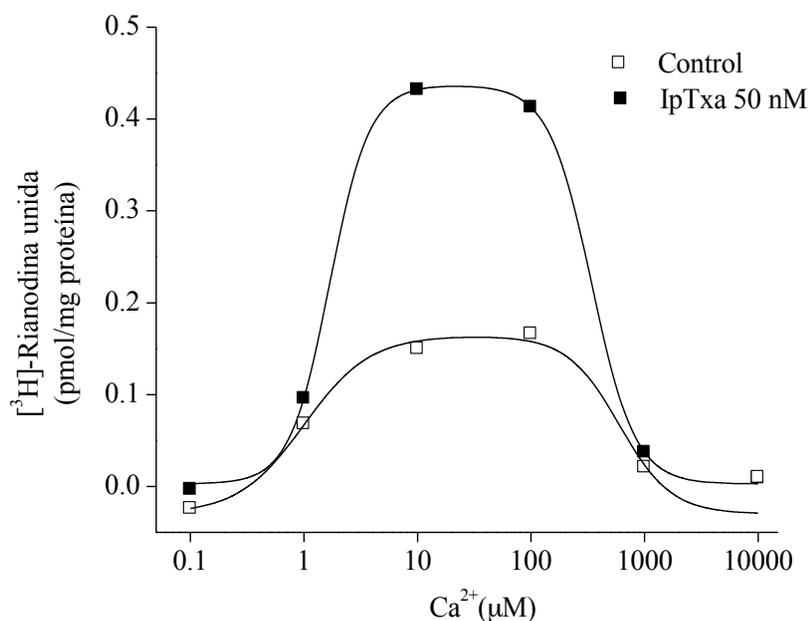
Unión total				Unión específica		
[Ca ²⁺]-libre (μM)	cpm Serie 1	cpm Serie 2	Promedio	dpm	dpm	pmol/mg pt
0.1	1700.72	1600.21	1650.47	2899.05	-36.81	0.00
1	2299.90	2291.60	2295.75	4045.20	1180.52	0.10
10	4618.11	4215.82	4416.97	7812.90	5320.56	0.43
100	4157.17	4292.20	4224.69	7471.38	5085.71	0.41
1000	1695.59	1651.10	1673.35	2939.69	460.40	0.04
10000	1778.17	1828.68	1803.43	3170.74	114.27	0.01
Unión inespecífica						
0.1	1671.19			2935.86		
1	1631.12			2864.69		
10	1421.49			2492.34		
100	1361.43			2385.67		
1000	1414.14			2479.29		
10000	1739.09			3056.47		

Los valores quedaron como se muestran en las Tablas 3 y 4.

teína microsomal por tubo. Los valores obtenidos se muestran en las Tablas 3 y 4.

2. Teniendo la unión específica en dpm se debe convertir a pmol/mg de proteína considerando que un pmol de [³H]-rianodina (56 nCi) equivale a 123,200 dpm y que se usaron 100 μg de pro-

3. La gráfica de unión específica en pmol/mg de proteína vs [Ca²⁺] libre en μM, control y con IpTx_a, queda de la siguiente manera:



En cuadros blancos se observa la actividad del RyR en función de diferentes concentraciones de Ca^{2+} (Control), con forma de campana, apreciándose la fase de activación, donde la unión de ^3H -rianodina va en incremento, a concentraciones de $\sim 1 \mu\text{M}$; la meseta, en donde la unión de ^3H -rianodina alcanza un máximo, a concentraciones de 10-100 μM y la fase de inactivación, en donde la unión de ^3H -rianodina disminuye, a concentraciones mayores de 100 μM . Cuando se agrega IpTx_a (cuadros negros) la curva de unión también presenta la forma de campana, sin embargo se observa un aumento en la unión máxima de ^3H -rianodina de aproximadamente 3 veces con respecto al control, la fase de activación e inactivación no se ven afectadas por la presencia de IpTx_a , por lo que la IpTx_a incrementa la actividad del RyR sin cambiar aparentemente su dependencia a Ca^{2+} .

4. Al realizar el ajuste a la Ecuación 1 se obtienen los siguientes valores:

Donde: B_{max} es el valor máximo que alcanza la unión de ^3H -rianodina; K_a y K_i son las constantes de activación e inactivación; n_a y n_i son los coeficientes de Hill de activación e inactivación. Entonces, IpTx_a aumenta la unión máxima de ^3H -rianodina (B_{max}), lo que indica que hay un mayor número de RyR activos. Sin embargo, IpTx_a no altera las constantes de activación e inactivación ni los coeficientes de Hill. Esto sugiere que IpTx_a ejerce un efecto estimulante permitiendo que se activen más RyR a una misma concentración de Ca^{2+} libre.

REFERENCIAS

1. El-Hayek R, Lokuta A, Arevalo C, Valdivia H. (1995) Peptide probe of ryanodine receptor function. *J Biol Chem* 270:28696-28704.
2. Fernández-Velasco M, Rueda A, Rizzi N, Benitah JP, Colombi B, Napolitano C, Priori SG, Richard S, Gómez AM (2009) Increased Ca^{2+} sensitivity of the ryanodine receptor mutant RyR2R4496C underlies catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res* 104:201-9.

TABLA 5

VARIABLE	CONTROL	IpTx_a
B_{max} (pmol/mg proteína)	0.19 ± 0.02	0.43 ± 0.01
K_a (μM)	1.24 ± 0.50	1.68 ± 0.09
n_a	1.5	2.5
K_i (μM)	598.46 ± 199.97	343.28 ± 46.89
n_i	1.9	2.3

Fosfolípidos vs. ácidos grasos: una cuestión evolutiva

Pablo Martínez Sosa¹, Blanca Teresa Gutiérrez Díaz² y Manuel Alejandro González Vera³

Departamento de Biología Molecular y Biotecnología¹ y Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental² del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM, México DF, México. Departamento de Ecología Funcional, Laboratorio de Genética Molecular, Desarrollo y Evolución de Plantas, Instituto de Ecología, UNAM, México DF, México³. Correo E: martoza@gmail.com

En la Tierra primitiva, las protocélulas pudieron haberse aislado del ambiente mediante membranas generadas a partir de las moléculas anfipáticas disponibles. En solución acuosa, estos compuestos tienden a formar micelas, estructuras donde las partes hidrófobas se ordenan de modo tal que presentan la menos superficie de contacto con el medio polar.

Que este fenómeno ocurra espontáneamente, sugiere un posible origen de la membrana celular. Hay evidencia de que los ácidos grasos estaban presentes en la Tierra prebiótica en cantidad suficiente como para constituir el principal componente de las membranas de los antecesores celulares.

Estas membranas primitivas eran permeables a moléculas cargadas eléctricamente, lo que habría permitido abastecer el interior del compartimento de materiales mediante difusión simple.

Se ha propuesto un modelo donde las protocélulas evolucionaron con el citoplasma rodeando la membrana, lo cual facilitaría la ubicación en el citoplasma de moléculas que, de otra manera, difundirían a una tasa muy baja (1).

En las células modernas las membranas están formadas mayormente por fosfolípidos, sustancias más estables y mucho menos permeables que los ácidos grasos. Sin embargo, el proceso que dirigió el cambio de composición de la membrana es un problema abierto.

Un modelo propuesto apunta a que, dada la mayor estabilidad de los glicerofosfolípidos, las

protocélulas que los incluían en su membrana podían aumentar su volumen a una tasa mayor que aquellas cuya membrana tenía únicamente ácidos grasos (2). Un experimento realizado por Budin I. et al. con vesículas de composición variable, mostró que aquellas con un mayor componente de glicerofosfolípidos crecían a expensas de las vesículas circundantes con menor cantidad, o que carecían de éstos (Fig. 1). El experimento atribuye el efecto de crecimiento, no a un incremento en la cantidad total de moléculas incorporadas, sino al aumento del tiempo de retención de éstas en la membrana; mismo que se debe a que los fosfolípidos poseen dos cadenas hidrofóbicas con las cuales "anclan" a los ácidos grasos entrantes.

La ventaja que presentaban las protocélulas capaces de sintetizar glicerofosfolípidos habría generado una presión de selección que habría llevado a la composición actual de las membranas celulares. Por otra parte, es probable que a la par de la incorporación de fosfolípidos, se diera el surgimiento de mecanismos de transporte para metabolitos esenciales.

Referencias

1. Griffiths G (2007) Cell evolution and the problem of membrane topology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 12:1018-24.
2. Budin I, Szotak J (2011) Physical effects underlying the transition from primitive to modern cell membranes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 13:5249-54.

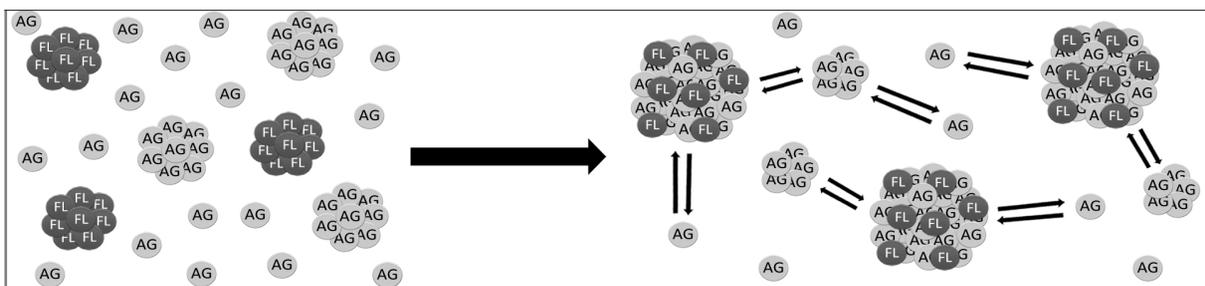


Figura 1. Vesículas compuestas mayormente por fosfolípidos (FL) o ácidos grasos (AG) respectivamente. El crecimiento de las vesículas con FL se atribuye a la capacidad de éstas para retener por más tiempo a los AG

Jorge Carpizo MacGregor

El universitario sin mácula

Hugo Fernández de Castro Peredo

Historia y Filosofía de la Medicina,
Facultad de Medicina, UNAM
Educación para la Salud,
Escuela Nacional Preparatoria, UNAM

Un manotazo duro, un golpe helado,
un hachazo invisible y homicida,
un empujón brutal te ha derribado.
No hay extensión más grande que mi herida,
lloro mi desventura y sus conjuntos
y siento más tu muerte que mi vida.
Miguel Hernández, Elegía (31-I-1936)

Introducción

La Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) está de luto por la muerte del doctor Jorge Carpizo MacGregor, rector de la casa máxima de estudios de México de 1985 a 1989 y un hombre de estado que trascendió los umbrales universitarios en beneficio de la Nación y de la democracia.

Jorge Carpizo nació en Ciudad del Carmen, Campeche y, en su tierra natal hizo sus estudios de primaria y secundaria, no siendo sino hasta los 16 años de edad que fue enviado a la ciudad capital por sus padres para estudiar el bachillerato en un establecimiento privado y luego la licenciatura, en la Facultad de Derecho de la UNAM, donde obtuvo el título de abogado (licenciatura) y luego el doctorado de derecho constitucional y administrativo, con un intermedio: maestría en The London School of Economics and Political Sciences, Reino Unido de la Gran Bretaña.

El doctor Carpizo empezó su carrera como funcionario universitario desde muy joven (23 años de edad) y, en su preparación jurídica tuvo a dos grandes maestros a los que les guardó una lealtad y admiración que lo acompañaron hasta el día último de su vida, el 30 de marzo de 2012: los doctores Mario de la Cueva (qepd) y Héctor Fix Zamudio, éste quizás el constitucionalista mexicano número 1 y al que Carpizo siempre le habló de usted porque –así se lo comentó al autor de este artículo– no le era posible tutear debido al respeto que le tenía como profesor y jurista que lo había formado.

Su carrera universitaria

Jorge Carpizo empezó modestamente su carrera como funcionario universitario, primero en el Instituto de Investigaciones Jurídicas de la UNAM que en ese entonces se ubicaba humildemente en un local estrecho en lo que era la torre de Humanidades, en la mitad de la Ciudad Universitaria; después, fue subdirector de Asuntos Jurídicos y más tarde llegó a ser abogado general de la UNAM, coordinador de Humanidades y Rector, colaborando de manera muy distinguida con los rectores Mario de la Cueva y Guillermo Soberón Acevedo.

Sucedió en la Rectoría al doctor (neumólogo) y exdirector de la Facultad de Medicina Octavio Rivero Serrano, cargo para el cual fue presentada su candidatura por amigos y colaboradores suyos aunque sin tener su consentimiento -o agrado- total, pues como su gran pasión fue siempre la investigación (heurística), la interpretación (hermenéutica) conforme su enfoque recto e innovador y la redacción de libros de texto o de consulta, consideraba que el desempeño de los deberes y responsabilidades de un cargo le restaba tiempo precioso para su quehacer académico y cultural.

Fue a tal grado su desentendimiento de la candidatura de Rector que después de presentar su plan de trabajo y entrevistarse con el pleno de la Junta de Gobierno de la UNAM, se fue a cenar con gente de su amistad a una casa particular que carecía de teléfono, de modo que no fue sino hasta a punto de empezar la madrugada que el Presidente de la Junta pudo ponerse en contacto telefónico con él para decirle que era el nuevo rector de la UNAM, nombramiento que lo tomó de sorpresa pues no lo esperaba.

Sólo duró cuatro años en la Rectoría debido a que nunca le agradó la reelección porque para él el período institucional de un cargo establecido conforme la norma vigente era suficiente para desarrollar un plan de trabajo y, si se optaba por

un nuevo período se corría de riesgo de dormirse sobre los laureles, engendrar o propiciar debilidades y, sobre todo, obstaculizar la entrada de nuevos pensamientos, corrientes, estrategias acciones. No obstante, siempre consideró esta posición como algo muy personal y nunca desestimó -ni refutó, por lo menos públicamente- la decisión de muchos funcionarios que optaron por la reelección en sus cargos.

El rector Carpizo, cuando encabezó la Coordinación de Humanidades, fue el constructor del Espacio Escultórico y, desde la Rectoría, erigió los edificios múltiples que constituyen la Ciudad de las Humanidades, donde se ubican los institutos de investigaciones de la UNAM, joyas verdaderas de la sabiduría y la heurística de México entero y que también serían gemas inapreciables de la corona académica de cualquier país del mundo, por muy adelantado que esté.

Carpizo cambió totalmente la UNAM, es decir, la Universidad fue una antes de su Rectorado y otra después, al grado de que el autor de este artículo puede asegurar que forma parte de grandes figuras de la educación y la academia en México, desde tiempos de la Nueva España hasta nuestros días, enunciadas en orden cronológico: Fray Juan de Zumárraga, Obispo Juan de Palafox y Mendoza, Valentín Gómez Farías, Gabino Barreda, Justo Sierra Méndez, José Vasconcelos Calderón, Ignacio Chávez Sánchez y Jorge Carpizo MacGregor.

Finalmente, en lo que se refiere a su quehacer sobresaliente como Rector, Carpizo estableció la figura de *ombudsman* universitario al crear la Defensoría de los Derechos Universitarios.

Su carrera extrauniversitaria

Al dejar la Rectoría el doctor Carpizo se sintió obligado a alejarse temporalmente de la UNAM y, con la finalidad de no interferir con el Rectorado de su sucesor, ingresó a la Corte Suprema de Justicia de la Nación como ministro numerario.

Poco tiempo duró en la Corte porque el presidente Carlos Salinas de Gortari -apreciando la capacidad extraordinario de este universitario- le dio la oportunidad de crear la Comisión Nacional de Derecho Humanos, dependencia de la cual fue su primer Presidente y cargo que estuvo a punto de renunciar tempranamente debido a que no se le asignaban los recursos necesarios para llevar al cabo sus funciones.

Cuando en ocasión de una ceremonia Carpizo fue orador, en presencia del Presidente de la República denunció la carencia a la que estaba sujeto y, aunque el presidente Salinas -tras de que acabó la

ceremonia- se quejó resignada y cordialmente con él de haberlo *balconado*, lo cierto es que al otro día comenzaron a fluir los recursos y Carpizo pudo consumir su gran obra, vigente hasta la fecha e indispensable para la consecución del nuevo orden democrático y justo requerido por el México actual.

Pero, tanto la corrupción en la Procuraduría General de la República como la necesidad de establecer comicios plenos de transparencia y rectitud y de garantizar el respeto del voto del pueblo mexicano, hicieron que el presidente Salinas lo nombrara Procurador General y después Secretario de Gobernación, cargos en los cuales una vez más brilló el quehacer de Jorge Carpizo, no sólo por ser muy trabajador, cumplido y responsable, sino también por su apego invariable a la honradez, la honestidad y la verdad.

Por último y otra vez en contra de su voluntad porque el doctor Carpizo no quería otra cosa sino reanudar su labor como investigador, no tuvo más remedio que aceptar la invitación de ser embajador en Francia que el presidente Ernesto Zedillo Ponce de León (primer Presidente de México que no estudió en la UNAM sino en el Instituto Politécnico Nacional) le hizo mediante el canciller Miguel Ángel Gurría, hoy Secretario General de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE).

El presidente Zedillo requirió que Jorge Carpizo fuera su embajador en la antigua Galia porque el Tratado de la Unión Europea (TUE) había empezado apenas el 1 de noviembre de 1993 y, sólo dos meses después (1 de enero de 1994), el Tratado de Comercio de América del Norte entre Canadá, México y Estados Unidos había entrado en vigor, por lo cual con este nuevo orden de cosas había problemas múltiples de índole económica, política, comercial, social y de derecho internacional, constitucional y europeo lo mismo en los países del Viejo Continente como en los del Nuevo Mundo y en México.

Por estas circunstancias, el presidente Zedillo necesitó de un constitucionalista respetado en Europa y en América para poder resolver diplomáticamente las dificultades que ya estaban presentándose y que aumentarían al correr del tiempo y, sólo había un mexicano que pudiera enfrentar exitosamente los problemas generados y, claro está que fue el doctor Carpizo.

Es decir, una vez más tuvo que relegar su vocación académica y sacrificar su carrera como investigador para responder al llamado de la Nación y coadyuvar a la consecución del bienestar general.

Corolario

La memoria del pensamiento, vida, obra y afán de servicio del doctor Jorge Carpizo MacGregor perdurará largo tiempo en todas las instituciones y países donde llevó al cabo su misión nobilísima en pro del bienestar general porque, históricamente, pocas veces una sola persona reúne en su psique y acción tantas y tan altas cualidades académicas, humanas y políticas y las pone altruistamente en beneficio de la justicia social, el derecho, la cultura y la comunidad, en este caso sobre todo de la América Mexicana aunque su influjo bienhechor fluyó en regiones diversas del mundo.

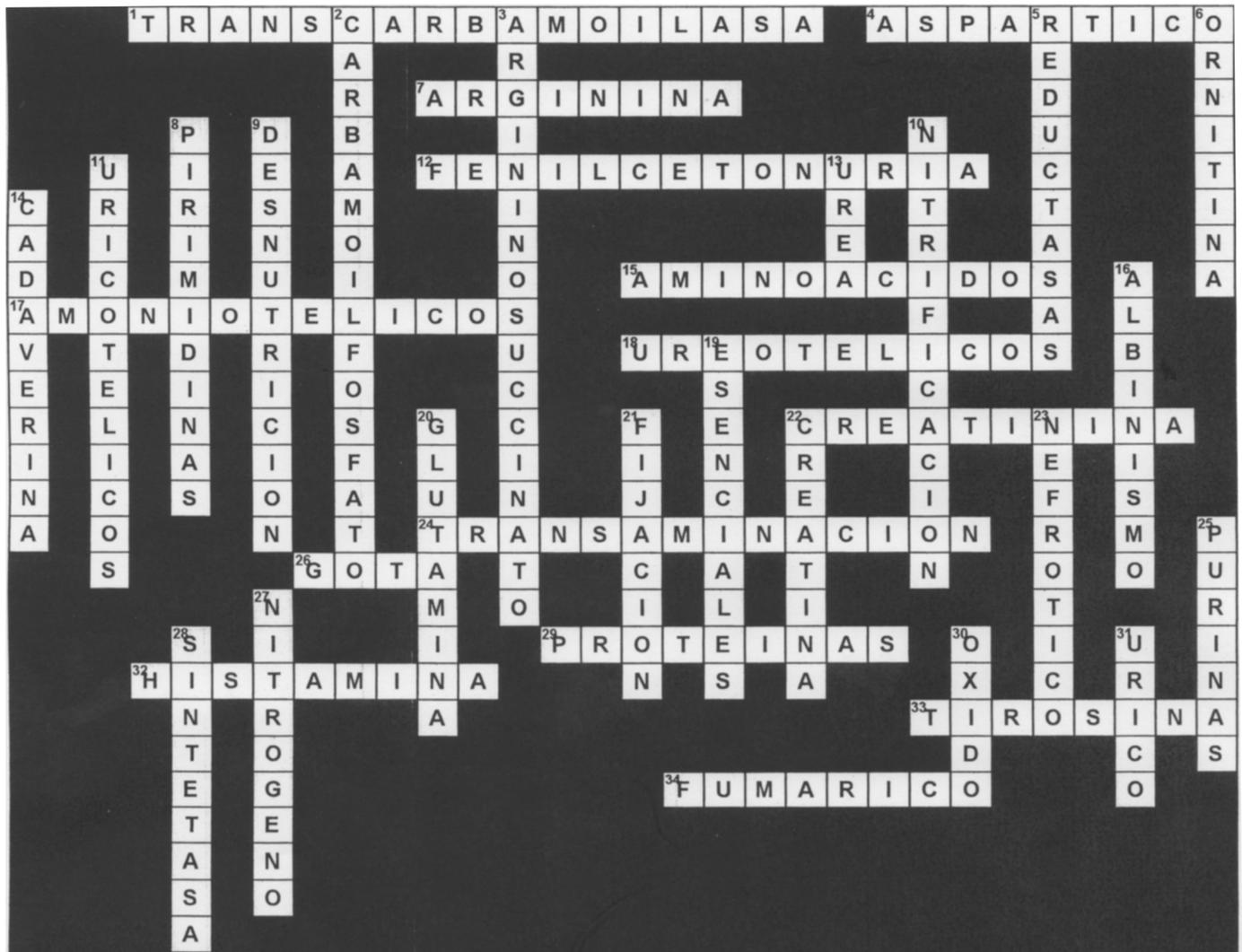
Ciérrese este ensayo sobre Jorge Carpizo MacGregor con cinco versos escritos hace más de 400 años por don Miguel de Cervantes Saavedra, para un epitafio aplicable nunca tanto a nadie como ahora a este exrector benemérito de la UNAM, con motivo de su fallecimiento tan sensible:

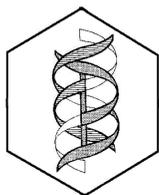
Yace aquí el Hidalgo fuerte
que a tantos extremos llegó
de valiente, que se advierte
que la Muerte no triunfó
de su vida con su muerte

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ METABOLISMO NITROGENADO

Yolanda Saldaña Balmori

Correo E: balmori@laguna.fmedic.unam.mx





La Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C.

Con objeto de difundir el trabajo de los Profesores de Bioquímica y áreas afines, e impulsar el intercambio de experiencias docentes y fortalecer la enseñanza de la Bioquímica.

CONVOCA

A LOS PROFESORES A PARTICIPAR EN EL

XX CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA, A.C. 2012

Que se llevará a cabo los días 2 y 3 de agosto de 2012 en el Aula Magna "Jacinto Pallares" de la Facultad de Derecho de la UNAM, Ciudad Universitaria. México D. F.

El Congreso de la Asociación se ha venido realizando para fortalecer la enseñanza de la Bioquímica y compartir las experiencias docentes, es importante mencionar que forma parte de las actividades de la Semana de Educación Bioquímica que junto con el XLI Taller de Actualización Bioquímica se realiza con el apoyo del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM. Celebramos dos décadas de trabajo educativo y en esta ocasión, queremos hacer énfasis en que la experiencia docente sea la parte central del Congreso, con el eje temático central: "Competencias en la Práctica Docente"; integrando en participaciones orales los métodos de enseñanza, las competencias docentes y cómo evaluamos los profesores que impartimos Bioquímica en los diversos niveles educativos y carreras en México. Los trabajos relacionados con la Bioquímica pero de otras temáticas serán programados para presentarse en cartel y enriquecerán las temáticas tratadas en el Congreso.

Se invita al profesorado en general que imparte docencia en las diversas áreas en las que la Bioquímica forma parte de sus programas, para que al conocer las características de la materia en sus diversas modalidades de acuerdo al nivel y carrera en que se imparte, se refuercen algunos aspectos dentro de los que se considera: métodos de enseñanza y evaluación, materiales didácticos, experiencias docentes, prácticas, programas, planes de estudio, indicadores estadísticos de logros y avances en su enseñanza, uso de las nuevas tecnologías de la información y comunicación, entre otros; en una época en que la enseñanza se perfila como una alternativa para forjar seres humanos capaces, competentes y que puedan insertarse en la sociedad y medios productivos exitosamente.

BASES

1.- Podrán participar los (as) profesores (as) que imparten Bioquímica o áreas afines del nivel medio, medio superior y superior.

2.- Las ponencias deberán ser propuestas en las que se haga énfasis en los aspectos didácticos preferentemente sobre los aprendizajes o contenidos de los programas vigentes, asociados con la realización de actividades frente a grupo, teóricas, experimentales, metodologías de aprendizaje, evaluación, planeación educativa, resultados educativos, competencias, materiales didácticos, tesis, entre otras.

3.- La participación podrá ser de ponente y/o asistente, otorgándosele el reconocimiento personal respectivo siempre y cuando se cumpla con los requisitos que son: pago de inscripción al Congreso, asistencia y participación en el evento.

4.- Para participar como ponente, se deberá enviar a más tardar el 15 de Junio de 2012:

a.- El resumen del trabajo a presentar a la dirección electrónica ampbxampb@gmail.com elaborado de acuerdo al formato indicado en esta convocatoria (punto No. 8), con un máximo de autores por trabajo de 4. Existiendo la posibilidad de aprobar para

su presentación un máximo de 4 trabajos.

b.- El comprobante de pago bancario al Congreso (escaneado, cuidando de que el sello del banco esté en el anverso) por \$600.00 (seiscientos pesos 00/100 MN) por participante y/o autor. Esta aportación incluye su inscripción como asistente.

Por favor realizar su pago en:

Sucursal Bancomer al número de cuenta: 0133718123 a nombre de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. e-mail: ampbxampb@gmail.com

5.- Se otorgará constancia como asistente a quienes realicen su inscripción, el pago de \$ 600.00 (seiscientos pesos 00/100 MN) por dicho concepto y que asistan y permanezcan en el Congreso. Las opciones de pago para participar como asistente únicamente son:

A.- Sucursal Bancomer al número de cuenta: 0133718123 a nombre de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. Enviando copia del Boucher a la dirección electrónica email: ampbxampb@gmail.com (Conservar su Boucher original para canjearlo por el recibo oficial de la asociación en fechas de Congreso).

B.- Pago personal en efectivo en las oficinas de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM, con la Sra. Marivel Rojas, solicitando recibo por dicho concepto.

C.- Pago personal (sólo para los asistentes, no ponentes) en efectivo el 2 o 3 de Agosto de 2012, fechas del XX Congreso de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C.

6.- Los trabajos participantes, se podrán presentar en las siguientes modalidades: ponencia (20 min) y en cartel.

7.- Para registrar ponencias y carteles se deberán entregar por escrito vía correo electrónico a la dirección: email: ampbxampb@gmail.com de 3 a 5 cuartillas el resumen del trabajo, de acuerdo a las especificaciones siguientes:

Documento elaborado en Word versión 2003, 2007, letra Arial 12, interlineado 1.5. Con el siguiente formato:

a.- ENCABEZADO: centrado, mayúsculas y minúsculas, (letra Arial 14 negrita, interlineado 1.5) que contenga:

Título del trabajo a presentar
Autores (Apellidos, nombres)
Institución de procedencia.
Dirección de la Institución.
Direcciones electrónicas de los autores del trabajo.

- b.- RESUMEN
- c.- FUNDAMENTOS TEÓRICOS REFERENTES AL TEMA A PRESENTAR.
- d.- OBJETIVO(S)
- e.- METODOLOGÍA
- f.- RESULTADOS
- g.- DISCUSIÓN O ANÁLISIS DE RESULTADOS
- h.- CONCLUSIONES
- i.- REFERENCIAS

8.- Las presentaciones orales corresponderán a lo establecido en los Ejes Temáticos a tratar en este Congreso. Otros aspectos relacionados con la bioquímica se presentarán en cartel.

EJES TEMÁTICOS DEL CONGRESO:

a.- Métodos de enseñanza de la Bioquímica o área afín ¿Competencias?

b.- Competencias docentes.

c.- Evaluación por competencias.

9.- Los carteles se colocarán al inicio de la sesión y el o los autores deberán permanecer frente a ellos para su explicación, durante la franja horario en que sea programado.

10.- El registro se llevará a cabo a partir de la publicación de esta convocatoria hasta el 15 de Junio de 2012.

11.- Los trabajos serán revisados y en su caso, aceptados por el Comité Científico del Congreso, dándose a conocer el resultado del 20 de Junio al 5 de julio de 2012.

12.- Cualquier situación no prevista en la convocatoria presente será resuelta por el Comité Organizador.

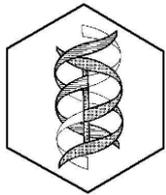
INFORMES

-María Esther Revuelta Miranda. Presidenta de la Asociación. (FES-Cuautitlán UNAM) Sección Bioquímica y Farmacología Humana .Campo I. Teléfono (55) 56 23 20 51. Tel. celular 044 55 16 83 97 32 esther.revuelta@yahoo.com.mx

-Juan Manuel Torres Merino. (FES-Cuautitlán UNAM) Sección Bioquímica y Farmacología Humana .Campo I. Teléfono 044 55 20 86 26 11 participacion_academica@yahoo.com.mx

- Marivel Rojas. Facultad de Medicina. UNAM. Tel 55 (55) 56 23 21 78. amp_ac@laguna.fmedic.unam.mx

- A la dirección del bloguer de la asociación; <http://asociacion-mexicana-profesores-bq.blogspot.com>



ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA, A.C.

CONVOCA A LA COMUNIDAD ACADÉMICA NACIONAL A PARTICIPAR EN EL XX CONGRESO

2 y 3 DE AGOSTO DE 2012

A LLEVARSE A CABO EN EL AULA MAGNA "JACINTO PALLARES" DE LA FACULTAD DE DERECHO, UNAM
"COMPETENCIAS EN LA PRÁCTICA DOCENTE"

Tópicos selectos en Bioquímica:
Conferencias magistrales

EJES TEMÁTICOS PARA PRESENTACIONES ORALES:

- A.-MÉTODOS DE ENSEÑANZA DE LA BIOQUÍMICA
O ÁREA AFÍN ¿COMPETENCIAS?
- B.-COMPETENCIAS DOCENTES
- C.-EVALUACIÓN POR COMPETENCIAS.

CON PRESENTACIÓN ORAL DE TRABAJOS Y
MESAS REDONDAS DE ANÁLISIS INTEGRADAS POR
LOS PONENTES DE CADA TEMA.

PRESENTACIONES en CARTEL

Participación del profesorado de Educación Media Superior, Superior y
Posgrado que imparte: Bioquímica, Biología, Biología celular, Biología
molecular, Nutrición, Química de alimentos, Fisiología, Farmacología, Genética
y áreas afines.

Compartir:

- Experiencias docentes
- Investigación educativa
- Intercambio académico
- Métodos de evaluación
- Materiales de apoyo a la docencia
- Enseñanza experimental
- Otros

**PARTICIPA, ASISTE, COMPARTE TU EXPERIENCIA,
FORTALEZCAMOS LA ENSEÑANZA DE LA BIOQUÍMICA.**

**FECHA LÍMITE PARA INSCRIPCIÓN
DE TRABAJOS: 15 de Junio de 2012,
formato en Word (2003, 2007), envío por
correo electrónico. Ver convocatoria**

Informes e inscripciones:

María Esther Revuelta Miranda. Tel. 55 56 23 20 51, e-mail: esther.revuelta@yahoo.com.mx
Juan Manuel Torres Merino. Cel. 044 55 20 86 26 11, e-mail: participacion_academica@yahoo.com.mx
<http://asociacion-mexicana-profesores-bq.blogspot.com> e-mail: ampbxampb@gmail.com
Marivel Rojas. Tel. 55 56 23 21 78, e-mail: amp_ac@laguna.fmedic.unam.mx; reb@bq.unam.mx



XXIX Congreso Nacional DE BIOQUÍMICA

11 al 17 de noviembre de 2012
Oaxaca, Oaxaca

Comité Organizador

Jesús Aguirre Linares · Alicia González Manjarrez · Emilio Rojas del Castillo · Ma. Eugenia Gonsebatt

Comité Local

Lucía Martínez Martínez, Facultad de Medicina y Cirugía, UABJO

Información: www.smb.org.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.