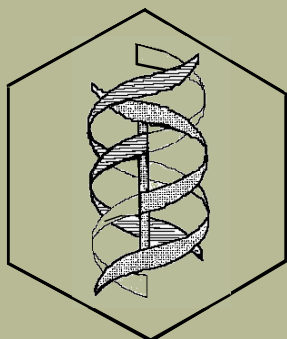


REB 2013

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. 32

No. 2

JUNIO 2013

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

MARÍA ESTHER REVUELTA MIRANDA

Sección Bioquímica y Farmacología Humana
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

ROCÍO SALCEDA SACANELLES

Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

YOLANDA SALDAÑA BALMORI

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

KARLA GUADALUPE CARVAJAL AGUILERA

Instituto Nacional de Pediatría

VÍCTOR M. VALDÉZ LÓPEZ

Facultad de Ciencias
Universidad Nacional Autónoma de México

ÁNGEL ZARAÍN HERZBERG

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

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, Redalyc y Latindex.

REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA (REB) La REB es una revista dedicada a la divulgación, difusión, discusión, análisis y presentación de resultados derivados de investigaciones originales en temas relevantes en el campo de la bioquímica y áreas afines. La REB es una 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

LAS EVALUACIONES DE INGRESO	
José Víctor Calderón Salinas.....	51

ARTÍCULOS

ESTRÉS OXIDATIVO Y <i>DIABETES MELLITUS</i>	
José Víctor Calderón Salinas,	
Elvia Guadalupe Muñoz Reyes y	
Martha Angélica Quintanar Escorza.....	53

IMPORTANCIA DE LAS PECTINAS EN LA	
DINÁMICA DE LA PARED CELULAR DURANTE	
EL DESARROLLO VEGETAL	
Alexis Salazar Iribe y	
Alicia Gamboa de Buen.....	67

OTRAS COMUNICACIONES

CRUCIBIOQ	
LA CÉLULA	
Yolanda Saldaña Balmori y	
Héctor Javier Delgadillo Gutiérrez.....	76

UN ACOPLAMIENTO α -MENTE INESPERADO:	
KDEL-R SE UNE A PROTEÍNAS G	
Augusto Ortega Granillo,	
Eva Carolina Soto Tinoco y	
Jessica Abigail Feria Pliego.....	79

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ	
LA CÉLULA	
Yolanda Saldaña Balmori y	
Héctor Javier Delgadillo Gutiérrez.....	81

CONVOCATORIA PARA PRESENTAR	
TRABAJOS EN EL XXI CONGRESO	
Asociación Mexicana de Profesores	
de Bioquímica, A. C.....	82

CONVOCATORIA AL XXI CONGRESO	
Asociación Mexicana de Profesores	
de Bioquímica, A. C.....	85

CONVOCATORIA A TODOS LOS SOCIOS	
NUMERARIOS DE LA SOCIEDAD	
MEXICANA DE BIOQUÍMICA, A. C.....	86

INSTRUCCIONES PARA LOS	
COLABORADORES DE LA REVISTA DE	
EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....	87

EDITORIAL

LAS EVALUACIONES DE INGRESO

La evaluación es muy difícil aun cuando se trata de evaluar algo que se enseñó durante un curso. Pero la tarea de predecir con la evaluación si la persona será un buen candidato y funcionara bien en los programas es mucho más complicada.

Lo anterior se complica aún más cuando se enfrenta la exigencia del sistema de tener una gran cantidad de alumnos que ingresan y una optima eficiencia terminal; es decir, la exigencia de que se ingresen a muchos y que todos terminen bien y a tiempo.

A reserva de discutir y polemizar en otro momento sobre la pertinencia, motivaciones y consecuencias de estas exigencias del sistema, es conveniente reflexionar brevemente al respecto de la evaluación en sí misma.

Seleccionar correctamente al candidato que dará una eficiencia terminal satisfactoria no es nada fácil, ya que los elementos que necesitamos son variados y difíciles de evaluar. Evidentemente quisiéramos un aspirante con excelente memoria, con sólidos y amplios conocimientos del área, con adecuada integración de conceptos, buena estructura lógica de su pensamiento, buen manejo de su expresión oral y escrita, leer y escribir satisfactoriamente en inglés, correcta inteligencia emocional, capacidad para concentrarse y una motivación profesional y personal. Sin embargo, de nuestro precario sistema educativo solo de vez en vez encontramos alumnos con un perfil como el anteriormente descrito. Y no estamos diciendo que no hay capacidad en el estudiante de nuestro país, estamos diciendo que el propio sistema educativo se encarga de que esos perfiles sean escasos.

Lo anterior hace que nuestros problemas sean mayores, porque trabajando intensamente en promociones y tareas de acercamiento de candidatos al programa y aun logrando tener muchos candidatos a un programa, la probabilidad de que en un buen porcentaje de ellos se cubran satisfac-

toriamente todos los elementos del perfil es baja. Generando una disyuntiva: si acepto a muchos y seguramente muchos sin las características, lo que seguramente reducirá la eficiencia terminal o si acepto a pocos con las características correctas mejorando la eficiencia terminal y afectando los números de ingreso.

Hay muchos elementos a considerar, las instituciones y los diferentes programas lo resuelven de diversas maneras, lo que resalta aun más las dificultades intrínsecas que se enfrentan. Los sistemas de educación prácticamente obligan a que una vez que se ingresa el alumno debe de terminar, asegurando la eficiencia terminal y promoviendo el ingreso, hecho que genera finalmente la formación de profesionistas sin la preparación adecuada. La realidad ha mostrado que aun con estas medidas la eficiencia terminal se afecta debido a las deserciones, evidentemente menos que con las reprobaciones, pero no parece ser la solución, aunque para algunos funcione.

La siguiente encrucijada es, dado que no tendré alumnos con todos los aspectos que sería deseable cubrir, entonces ¿Qué aspectos evalúo? Sin duda un gran problema.

Los programas que evalúan preferentemente conocimientos, con frecuencia enfrentan la situación de bajas calificaciones en el examen, lo cual es mayor entre más profundidad y más materias se exploran en la evaluación y con ello tienen que establecer promedios generacionales o históricos y variarlo según la oferta y la demanda de ingreso; dando la impresión que no se cubren los requisitos de un ingreso homogéneo y una exigencia académica y si ese es el caso, afectando la eficiencia terminal y aumentando las dificultades que el alumno enfrentará en el desarrollo del plan de estudios del programa. Por otro lado, de aplicar el criterio de evaluación predefinido se estará seleccionando a menos aspirantes pero con conocimientos firmes, con el riesgo de dejar fuera quien en ese examen

no pudo mostrar cierto tipo de conocimientos, aun cuando tuviera otras características adecuadas y deseables, es decir tendríamos fuera a algunos aspirantes que hubieran podido hacer un buen papel en el programa.

Otros programas optan por examinar si el aspirante cuenta con herramientas y habilidades básicas: de lenguaje (lectura-comprensión y redacción), de matemáticas elementales y de lógica básica. Estas evaluaciones frecuentemente se acompañan con exámenes psicológicos y de conducta o en otros casos con entrevistas o seminarios y el análisis de sus cartas de motivos, las cartas de recomendación y su historial académico. Todo lo cual trata de explorar las motivaciones personales, vocacionales, su capacidad de ejecución de objetivos y su inteligencia emocional. En este caso se privilegia la evaluación de las capacidades elementales del aspirante, restándole importancia a los conocimientos previos que pueda demostrar en un examen, esta evaluación es más acorde con la idea de buscar un aspirante con habilidades y posibilidades de ejecutar y aprender, pero sin duda es más permisivo para que aspirantes sin capacitación puedan ingresar, es decir es posible que esta evaluación deje entrar a aspirantes que posiblemente no logren su eficiencia en el programa por falta de conocimientos.

Por supuesto que la aplicación de los dos enfoques en la evaluación (conocimientos y habilidades básicas) es una forma como los programas evalúan el ingreso. Esta modalidad es relativamente extenuante para los aspirantes y suele arrojar resultados difíciles de hacer compatibles sin un patrón de análisis correcto. Los programas que aplican esta modalidad dual tienen que trabajar exhaustivamente en la generación de los algoritmos adecuados para ponderar los resultados obtenidos de las diferentes áreas evaluadas. Hay programas que escalonan la aplicación de los exámenes y no

permiten el avance del aspirante si no aprueba la fase anterior, lo más frecuentemente observado es que se inicie con la fase de habilidades básicas y después la de conocimientos. En otros programas se tiene toda la información y se pondera con un algoritmo solo conocido por sus comités de admisión y que ponderará lo que al programa interesa y con los riesgos ya mencionados. Los resultados de esta evaluación mixta dependen del algoritmo, ya que de dar mucho peso a una u otra área se comportará con las virtudes y defectos ya indicado para cada una de ellas, pero sin duda ofrece la oportunidad de conocer mejor al candidato y entender mas a detalle las características del mismo para una toma de decisiones en base a elementos objetivos.

Como podemos derivar de la pequeña visión mostrada, la evaluación de ingreso es todo un reto y eso sin tocar el tema de la generación de los exámenes que tendrían que tener características de estar diseñado como opción múltiple, ser objetivo, confiable, calibrado y encontrarse validado. Pero de ello podemos ahondar posteriormente.

Lo que es claro es que los integrantes de los programas tenemos que trabajar intensamente y muchas veces con pocos elementos de especialización en el área para lograr la generación de sistemas de evaluación de ingreso, lidiando con la presión de la demanda y la oferta, adicionalmente a las presiones de las instituciones que requieren resultados óptimos en todos los aspectos, aun cuando las mismas instancias no son capaces de asegurar una adecuada formación en los niveles inmediatos anteriores. Sin duda tenemos que trabajar en opciones confiables y en algoritmos adecuados para la selección de nuestros aspirantes a los programas de pregrado y posgrado.

Dr. José Víctor Calderón Salinas
Departamento de Bioquímica
Centro de Investigación y Estudios Avanzados

ESTRÉS OXIDATIVO Y *DIABETES MELLITUS**

José Víctor Calderón Salinas¹, Elvia Guadalupe Muñoz Reyes²,
Martha Angélica Quintanar Escorza²

¹Departamento de Bioquímica, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados. Av. IPN 2508, Zacatenco, Delegación Gustavo A. Madero, AP 14-740 México 07000 D.F. ²Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina y Nutrición, Universidad Juárez del Estado de Durango, Av. Universidad y Fanny Anitúa S/N, Durango, Dgo. Mex. C.P. 34000. Correo E: marthaquintanar@gmail.com, jcalder@cinvestav.mx

RESUMEN

Son muchas las enfermedades que se asocian con estrés oxidativo, la *diabetes mellitus* no es la excepción. Sin embargo, son pocas las enfermedades que cumplen los criterios para considerarse como enfermedad oxidativa. El empleo de diferentes modelos que estudian los efectos del incremento de la concentración de glucosa ha permitido proponer que los procesos oxidativos están involucrados con la patogénesis, la progresión, las complicaciones y el mal pronóstico de la *diabetes mellitus*. Los datos experimentales son sólidos y a pesar de lo complejo y variado de las reacciones que se inducen debido al incremento de la concentración de glucosa, se han logrado conocer diversos mecanismos de daño que involucran directa o indirectamente oxidantes y en los que participa el *estatus* antioxidante. La sobreproducción de especies reactivas de oxígeno producidas por el incremento de la actividad de la cadena transportadora de electrones, la autooxidación de la glucosa, la vía del sorbitol, la glicación de proteínas, los productos de glicación avanzada, el gasto excesivo de cofactores reducidos; aunado a la reducción de las defensas antioxidantes, la capacidad redox de la célula y la capacidad amortiguadora antioxidante, genera un estado pro-oxidante que condiciona el daño oxidativo a proteínas, lípidos, ácidos nucleicos y carbohidratos, lo cual puede contribuir en diferentes formas al desarrollo de las diferentes manifestaciones de la enfermedad del paciente diabético. Sin embargo, a pesar de los avances en modelos y mecanismos de daño, no se ha tenido aún información científica suficientemente sólida para que el tratamiento antioxidante se integre a las recomendaciones oficiales de agencias internacionales en el tratamiento de la *diabetes mellitus* y sus complicaciones.

ABSTRACT

Many diseases are associated with oxidative stress, diabetes mellitus is no exception. However, there are few diseases that meet the criteria for being oxidative disease. The study the effects of increased glucose concentration in different models has led to propose that oxidative processes are involved in the pathogenesis, progression, complications and poor prognosis of diabetes mellitus. Experimental data are solid and despite the complex and varied reactions that are induced due to the increased glucose concentration various mechanisms of damage that directly or indirectly involve oxidants and participates in antioxidant status has been established. The overproduction of reactive oxygen species produced by increasing the activity of the electron transport chain, the autooxidation of glucose, sorbitol pathway, the glycation of proteins, advanced glycation products, the excessive expense of reduced cofactors; coupled with the reduction of antioxidant defenses, the capacity of the cell redox buffering capacity antioxidant and generates a pro-oxidant conditions oxidative damage to proteins, lipids, nucleic acids and carbohydrates, all of which can contribute in different ways to development of different disease manifestations of diabetic patients. However, despite advances in models and mechanisms of injury, has not yet had enough solid scientific information that antioxidant treatment is integrated with official recommendations of international agencies in the treatment of diabetes mellitus and its complications.

PALABRAS

CLAVE:

Glicación,
sorbitol,
cadena
respiratoria,
auto-oxidación,
hiperglicemia.

KEY WORDS:

Glycation,
sorbitol,
respiratory
chain,
autooxidation,
hyperglycemia.

INTRODUCCIÓN

La *diabetes mellitus* (DM) puede clasificarse en tipo 1 (DM1), tipo 2 (DM2), gestacional (DG) y otros tipos específicos de *diabetes mellitus* (DM3) (1).

La *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) es la forma más frecuente de diabetes, incluye a más del 90% de todos los diabéticos (2). La DM2 está asociada frecuentemente con la reducción de la sensibilidad a la insulina en los tejidos blanco la que es identificada como resistencia a insulina (1).

La DM2 es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial y por sus consecuencias se sitúa como una de las más frecuentes causas de morbi-mortalidad. La Federación Internacional de Diabetes estima que 366 millones de personas alrededor del mundo tienen DM y se espera que para el 2030 estas cifras aumenten a 552 millones de personas, lo cual equivale aproximadamente a 14 millones de casos nuevos cada año (2).

En México, de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición-2012 (ENSANUT-2012) (3) la proporción de adultos con diagnóstico médico previo de DM fue de 9.2%, lo que muestra un incremento de 2.2 puntos porcentuales con respecto a la ENSANUT-2006 (7%). Este hecho es muy importante en términos de la demanda por servicios de salud que actualmente ocurre en el sistema de salud y es indicativo de la gravedad del problema que representa la DM2 en México (3).

La DM2 es una enfermedad compleja en la que coexiste un trastorno global del metabolismo que incluye a los carbohidratos, los lípidos y las proteínas (4). Es un síndrome orgánico multisistémico con diferentes características genofenotípicas, con una predisposición genética y defectos genéticos en la secreción y la acción de la insulina, la cual se encuentra influida adicionalmente por múltiples factores que intervienen en su etiopatogenia y su evolución, tales como: la edad avanzada, el consumo excesivo de calorías, el sobrepeso, la presencia de adiposidad central y la vida sedentaria. La principal característica de la DM es la hiperglucemia, la cual resulta de defectos en la secreción de la insulina, la resistencia celular a la acción de la misma o ambas, generándose por una alteración inflamatoria de las células β del páncreas o por una resistencia a la acción de la insulina en diferentes tejidos (1).

La evolución de la DM viene marcada por un desarrollo lento y una presentación clínica inicialmente poco clara, pero que evoluciona a notables complicaciones crónicas, tales como: cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, vasculopatía periférica, alteraciones macrovasculares ateroscleróticas, retinopatía, nefropatía, neuropatía somática y autonómica. Todas ellas relacionadas directa o

indirectamente con la elevada morbi-mortalidad que presenta la DM (5, 6).

Daño oxidativo y su asociación con *diabetes mellitus*

El daño oxidativo se presenta cuando hay un crecimiento de la concentración de moléculas oxidantes, sean endógenas o exógenas, o cuando se tiene una condición de reducción de las defensas antioxidantes. Las enfermedades metabólicas, como la DM, tienen grades posibilidades de tener una participación de elementos oxidativos en su génesis, evolución o complicaciones ya que pueden generar estados oxidantes o afectar la generación o la eficiencia de recuperación de los mecanismos antioxidantes (7).

Sin embargo, para poder calificar la participación oxidativa en una enfermedad se requiere que se presenten diferentes requisitos de asociación que frecuentemente no se cumplen, lo que no permite calificarla como una enfermedad oxidativa y en tal caso no se puede recomendar la terapia antioxidante como factor de prevención o para evitar o retardar la evolución de la propia enfermedad. Para poder hacer la asociación se requiere que el agente oxidante se encuentre y se detecte en el sitio del daño, que exista una correlación lógica entre la generación del oxidante y el daño, que al retirar el agente oxidante se reduzca o desaparezca el daño y que los agentes antioxidantes sean capaces de disminuir el daño. Una buena cantidad de enfermedades se encuentran en fase de exploración para asignarlas o no como enfermedad oxidativa, para las cuales se siguen investigando los mecanismos de daño oxidativo, la participación de agentes pro-oxidantes, valorando el desarrollo, persistencia y características del estrés oxidativo y la respuesta antioxidante e investigando los efectos benéficos del empleo de diferentes esquemas y agentes para establecer terapias antioxidantes y lograr obtener, de ser el caso, los protocolos de recomendación terapéutica y diagnóstica, en tal caso se encuentra la DM (4).

A pesar de que existen evidencias experimentales que sugieren que el estrés oxidativo puede determinar el inicio y la progresión de las complicaciones tardías de la DM, todavía hay controversia sobre si el incremento de este fenómeno sólo es asociativo y no causal. Cada vez hay más evidencias que muestran que pacientes con DM presentan un aumento en el estrés oxidativo y los procesos de inflamación, siendo mayores en aquellos que presentan complicaciones propias de la patología, caracterizadas por una disminución en la actividad de los sistemas antioxidantes y un incremento de los productos de oxidación (8, 9, 10).

La pérdida de balance en el equilibrio pro-oxidante/antioxidante que se ha observado en la DM puede explicar el daño oxidativo que presentan las macromoléculas, dando lugar a alteraciones oxidativas en el DNA, las proteínas y los lípidos (11). De igual forma las deficiencias en los sistemas antioxidantes se han asociado con un incremento en el riesgo de las complicaciones de la DM (12) y por lo anterior se ha propuesto la evaluación de la actividad de las enzimas antioxidantes y la lipoperoxidación en la sangre como marcadores de riesgo de microangiopatías en pacientes con DM (13).

Por otra parte se ha encontrado que un incremento en el daño oxidativo en nefronas de pacientes con DM puede inducir apoptosis a las células de los epitelios tubulares y las células endoteliales del glomérulo y contribuir al desarrollo de la nefropatía diabética (14), por lo que se ha propuesto que puede existir una asociación entre los marcadores de estrés oxidativo y la enfermedad renal avanzada (15).

Aun con todo lo anterior no se ha podido dilucidar si la DM cursa con una fase oxidante durante su fisiopatología y se incrementa con la aparición de complicaciones o si el daño oxidativo es parte de la etiopatología de la DM y contribuye a la evolución de sus complicaciones.

Por lo anterior, es importante entender los mecanismos que se han propuesto de la generación de daño oxidativo en la fisiopatología de la DM y cómo algunos de ellos pueden llevar a complicaciones importantes, dejando para otro momento la discusión de si es el daño oxidativo un factor que condiciona para la aparición de DM o solamente un factor que lo acompaña y puede generar complicaciones.

Mecanismos implicados en el daño oxidativo y la *diabetes mellitus*

Se han propuesto varios mecanismos para explicar cómo es que la hiperglicemia en general y el estado metabólico propio de la DM en particular pueden generar daño y estrés oxidativo en órganos cuyas células no dependen prioritariamente de la insulina para la entrada de la glucosa, como son las células endoteliales, las neuronas, las células renales, entre otras. Varias de estas propuestas serán presentadas y analizadas en los siguientes apartados.

El metabolismo de la glucosa y la formación de especies reactivas de oxígeno

La formación de las especies reactivas de oxígeno (ERO) es inherente al metabolismo aeróbico por

medio del cual se obtiene energía de las diferentes moléculas en las células y en este sentido la glucosa no es la excepción; aún mas, la glucosa es la principal molécula que se oxida para dar energía y la más abundante en la célula y en el organismo para fines metabólicos.

En el metabolismo las ERO son producto de una reducción parcial del oxígeno, los electrones que adquiere son donados anómalamente por reacciones oxido-reductoras que lo reducen parcialmente por error, la reducción del oxígeno en el metabolismo es un paso necesario, indispensable, pero esos electrones adecuadamente otorgados, deberían de reducir el oxígeno hasta agua con la combinación de dos protones en la reacción. La reducción parcial da lugar a las más frecuentes ERO, el radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), el radical hidroxilo ($OH^{\cdot}$), el peróxido de hidrogeno (H_2O_2), siendo los dos primeros radicales libres, llamados así por contener electrones desapareados.

El metabolismo energético de la célula (catabolismo) es eminentemente oxidativo y se basa en la pérdida de electrones de las moléculas metabolizadas (oxidación), electrones que se acumulan en los equivalentes reductores, cofactores reducidos ($NADH + H^+$ y $FADH_2$), que alimentan con electrones a la cadena respiratoria, donde dichos electrones viajan a lo largo de la cadena (complejos I ó II, complejo III y complejo IV); por reacciones de óxido-reducción para llegar al aceptor final de los mismos que en este caso es el oxígeno, el cual en la parte final del complejo IV de la cadena transportadora de electrones, el citocromo- A_3 , cataliza la reacción que permite reducir al oxígeno, quien acepta los electrones y dos protones para formar agua (Fig. 1).

El flujo de electrones por la cadena respiratoria, genera la energía necesaria para inducir el paso de protones de la matriz mitocondrial al espacio intermembranal de la mitocondria, con lo que se produce un potencial protomotriz con mayor concentración fuera que dentro de la matriz mitocondrial y de esta forma un potencial negativo en la membrana interna mitocondrial. Esta energía potencial se puede dirigir por el paso de protones del espacio intermembranal a la matriz a través del complejo de la ATP-sintetasa que acopla la entrada de protones con la síntesis de ATP, transformando la energía del transporte dada por el potencial protomotriz en energía química para la síntesis del ATP (Fig. 1).

Otros sistemas de transporte también pueden utilizar el gradiente de protones para poder realizar un trabajo, por ejemplo el transporte de ortofosfato (Pi) al interior de la matriz mitocondrial, aprovechando la energía del paso de protones para realizar

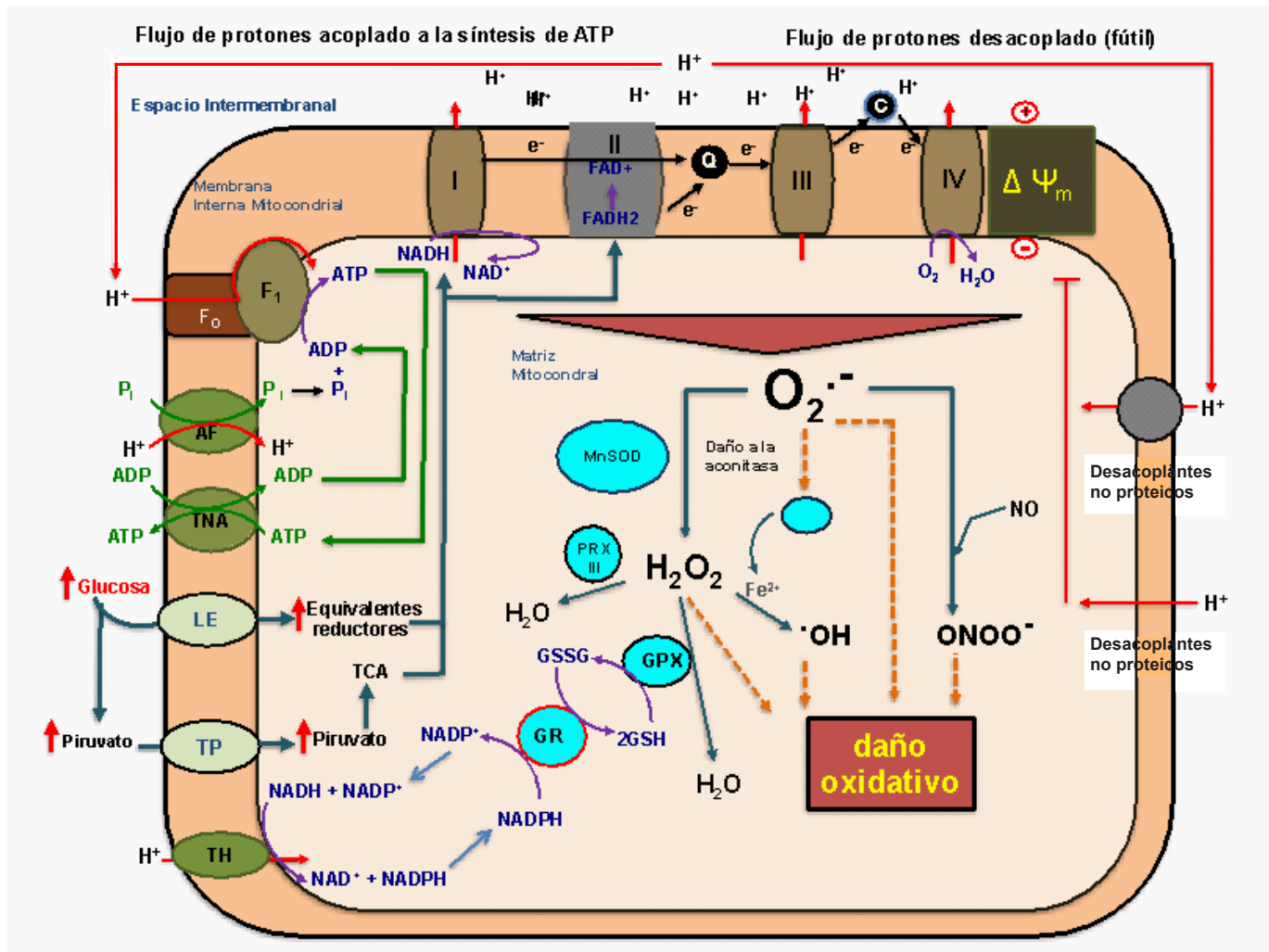


Figura 1. Modelo propuesto para explicar la participación de la mitocondria en la inducción de daño oxidativo debido a hiperglucemia. La mitocondria tiene una alta concentración de equivalentes reductores (NADH + H⁺ y FADH₂) provenientes de la glucólisis y que entran a la mitocondria a través de lanzaderas de electrones (LE) y por el aumento de la actividad del ciclo de los ácidos tricarboxílicos (TCA), alimentado por la descarboxilación de las grandes concentraciones de piruvato que ingresa a la mitocondria a través de su transportador (TP). La energía generada por el paso de electrones en la cadena respiratoria (complejos I, II, III y IV) que termina en la formación de H₂O a partir de O₂ es usada para el bombeo de protones (H⁺) desde la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembranal generando un gradiente de protones y un incremento en el potencial de membrana mitocondrial (ΔΨ_m). La fuerza del flujo de protones al entrar puede acoplarse por el complejo de la ATP sintetasa (F₀/F₁) y permite la formación de ATP con ADP que proviene del citoplasma por el intercambiador ADP/ATP, también llamado transportador de nucleótidos de adenina (TNA) y con fosfato inorgánico (Pi) que llega a la matriz por medio del acarreador de fosfatos (AF) que también aprovecha la energía de entrada de los protones. Los protones también pueden entrar en una forma fútil a partir de los llamados desacoplantes químicos y las proteínas desacoplantes (PD) que permiten el ingreso de H⁺ a la matriz mitocondrial generando calor y reduciendo el ΔΨ_m. El transporte de electrones en la cadena respiratoria inducen también la formación del radical superóxido (O₂•⁻) como producto secundario indeseable que da lugar a daño oxidativo y a una serie de reacciones que pueden generar más especies reactivas de oxígeno y más daño oxidativo. El O₂•⁻ generado puede seguir las siguientes vías: reaccionar con óxido nítrico (NO) para formar peroxinitrito (ONOO⁻); transformarse por la superóxido dismutasa (MnSOD) en peróxido de hidrógeno (H₂O₂); atacar el centro hierro-azufre FeS de la aconitasa liberando hierro ferroso (Fe²⁺). El Fe²⁺ y H₂O₂ pueden reaccionar formando el radical hidroxilo (•OH). Todas estas especies reactivas de oxígeno (O₂•⁻, ONOO⁻, H₂O₂ y •OH) pueden generar daño oxidativo. La mitocondria también tiene defensas antioxidantes, las cuales incluyen la propia MnSOD que reduce al O₂•⁻ a H₂O₂, mismo que es reducido a su vez por la glutatión peroxidasa (GPX) y peroxirredoxina III (PRX III). El glutatión oxidado (GSSG), se transforma en glutatión reducido (GR) por la acción de la glutatión reductasa que emplea electrones del NADPH + H⁺ que a su vez se reduce a partir de su forma oxidada (NADP⁺) gracias a una transhidrogenasa (TH) que toma energía del gradiente de protones y electrones del NADPH + H⁺ (Modificada de referencia 16).

un transporte en contra de gradiente llamado transporte activo secundario (Fig. 1). Evidentemente la entrada de los protones por estos sistemas acoplados disipa el gradiente protomotriz y reducen el potencial de la membrana interna mitocondrial de manera acoplada, lo que permite aprovechar la energía de él derivado, es decir que se puede transformar la energía quimiosmótica en energía química utilizando el gradiente protomotriz (16).

El potencial protomotriz también puede ser disipado de manera fútil, pasando por desacoplantes químicos que con la protonación de la molécula pueden pasar al interior de la matriz y al desprotonarse en su interior hacen las veces de transportadores de protones (lanzaderas) o a través de proteínas desacoplantes que son canales de protones y que generan calor con la entrada de protones a la matriz mitocondrial. Estos desacoplantes reducen el potencial de membrana y el gradiente protomotriz, acelerando la cadena respiratoria, aun cuando toda esta energía no se aprovecha, sino para producir calor (Fig. 1). Algunos de estos sistemas naturales o farmacológicos se han revalorado recientemente por sus posibilidades de participación en la obesidad y en el tratamiento de la misma y de la resistencia a la insulina (17).

Si bien es posible obtener las ERO en varias reacciones oxidativas de la glucólisis y del ciclo de los ácidos tricarboxílicos, sin duda la mayor probabilidad de generar estas especies está en la cadena transportadora de electrones, donde se tiene la energía libre y el potencial redox adecuado para poder reducir parcialmente al oxígeno y con ello generarlas. De manera especial se ha considerado la reacción oxidorreductora del paso de electrones del complejo I o II por la coenzima-Q hacia el complejo III en donde se puede reducir parcialmente al oxígeno y generar el radical $O_2^{\cdot-}$. Esta reacción es sin duda la más frecuente e importante para generar $O_2^{\cdot-}$, sin embargo otros elementos de la cadena respiratoria como son los complejos I, II y III también pueden producirlo (Fig. 1) (16). Otros sistemas de oxidación y la acción de la célula para eliminar al $O_2^{\cdot-}$ terminan por generar otros productos de reducción parcial, otras ERO como el $OH^{\cdot}$ y el H_2O_2 , mismos que si no son eliminados por el sistema amortiguador antioxidante terminan por causar daño oxidativo.

En tal forma es claro que de manera secundaria a la acción fisiológica del metabolismo catabólico y como resultado de productos secundarios indeseables de la oxidación inherente para degradar, obtener y producir energía en el organismo, se genera una cantidad de las ERO, sin necesidad de invocar nada patológico o externo.

Evidentemente el incremento de la actividad

metabólica a cualquier escala, viene aparejada con un incremento proporcional de la cantidad de las ERO formadas de manera secundaria. Sin embargo, cuando esta actividad metabólica se incrementa muy por arriba de las condiciones fisiológicas (estrés metabólico) el incremento de la formación de especies reactivas no se suma sino que se potencia, dado que en condiciones de un incremento notable del potencial de la membrana interna mitocondrial, debido a una acumulación excesiva de protones en el espacio intermembranal, se incrementa la permanencia, tiempo y posibilidad de reducir parcialmente el oxígeno en los diferentes puntos de la cadena respiratoria y no solamente en el complejo IV para formar agua ante la reducción total de oxígeno con la consecuente aparición de concentraciones exponencialmente mayores de $O_2^{\cdot-}$, como subproducto indeseable y que podrá inducir daño oxidativo.

En tal sentido el estrés metabólico, el energético, el respiratorio, el infeccioso, un incremento en la ingesta de nutrientes o una demanda metabólica y óxido-reductora inducida por moléculas endógenas o xenobióticas generarán un incremento en la demanda del metabolismo, incrementando la actividad de la cadena transportadora de electrones y la cantidad de especies reactivas de oxígeno, aumentando la posibilidad de tener daño oxidativo.

Pero no solo las ERO se encuentran involucradas, dentro de esas reacciones de oxidación en cadena se encuentran también involucradas especies reactivas de nitrógeno (ERN), que se pueden producir por algunas enzimas óxido-reductoras o por reacciones de una ERO con componentes que contienen nitrógeno, lo que genera un radical libre o una especie reactiva de un compuesto que contiene nitrógeno.

Además de los mecanismos mencionados para la generación de ROS en la cadena transportadora de electrones, una serie de oxidasas también generan cantidades importantes de ROS, estas enzimas incluyen NADPH y NADH oxidasas, xantina oxidasa y ciclooxygenasas; también hay enzimas generadoras de RNS como la sintasa de óxido nítrico (NOS) que produce óxido nítrico ($NO^{\cdot}$) a partir de arginina; el $NO^{\cdot}$ es una molécula que tiene una participación fisiológica en la célula, pero que al reaccionar con $O_2^{\cdot-}$ produce el radical peroxinitrito ($ONOO^{\cdot}$) que es una especie de nitrógeno altamente reactiva y que al igual que las ROS es capaz de dañar lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, además de consumir al $NO^{\cdot}$, produciendo los efectos nocivos que serán descritos adelante.

Por supuesto que la pregunta ahora es ¿Qué pasa con la producción de las ERO por la cadena transportadora de electrones en la DM?

Aumento de la glucosa en la célula y daño oxidativo en la mitocondria

El incremento de la concentración de glucosa en la célula por si sola impone una presión importante para producir mayor cantidad de las ERO, uno de esos mecanismos involucra a la mitocondria. Como se muestra en la figura 1, el incremento de la glucosa en el citoplasma produce mayor cantidad de equivalentes reductores que ingresan a la mitocondria con las lanzaderas de electrones correspondientes. A su vez, la gran cantidad de piruvato obtenido de la glucólisis puede entrar a la mitocondria por el transportador correspondiente. Una vez dentro de la mitocondria el piruvato se descarboxila dando lugar a más equivalentes reductores y permitiendo obtener la acetil-CoA en grandes cantidades que alimentará al ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ciclo de Krebs), mismo que generará la mayor cantidad de equivalentes reductores ($\text{NADH} + \text{H}^+$ y FADH_2), los cuales alimentarán a la cadena transportadora de electrones en un proceso descrito anteriormente, lo que dará lugar a un incremento de la reducción del oxígeno para formar agua, pero también a la reducción parcial de oxígeno para dar lugar a la formación de $\text{O}_2^{\cdot-}$ y el consecuente daño oxidativo.

Es importante mencionar que debido al incremento de la entrada de glucosa, la célula tiene ahora una presión metabólica inducida por alta concentración de sustrato para alimentar en exceso a la cadena respiratoria pero sin un incremento correspondiente y proporcional en la necesidad de ATP en la célula, lo que hace que el potencial protomotriz se acumule en exceso y la cadena respiratoria pueda generar más $\text{O}_2^{\cdot-}$ que en condiciones de óptimo acople entre la formación de ATP y la función de la cadena respiratoria, en este caso el incremento de la formación de ATP o la función desacoplante pueden reducirla, pero no hay condiciones adecuadas, ya que la célula no tiene necesidades energéticas incrementadas, algunos autores ven aquí la base del incremento del metabolismo anabólico, por ejemplo el ejercicio, que permite desahogar la cantidad de protones acumulados en el espacio intermembranal de la mitocondria y parece justificar el empleo de compuestos desacoplantes o estimulantes del desacoplamiento aunado evidentemente al control de la glucosa en sangre (16).

Auto-oxidación de la glucosa

La glucosa es capaz de auto-oxidarse, lo cual sucede de manera muy abundante en condiciones de mayor concentración de glucosa en la célula. En tal condición la auto-oxidación conduce en primera

instancia a la formación de un enediol, oxidación que se presenta en el radical α -hidroxialdehído de la glucosa (Fig. 2).

El enediol en presencia de metales de transición, como el Fe^{+3} , reacciona con oxígeno y una proteína para producir un producto oxidado llamado 1,4-dideoxiglucosona-proteína lo que resulta en una proteína glicada y capaz de generar una oxidación en cadena que dará lugar a los llamados productos de glicación avanzada AGE (por las siglas del inglés: "advanced glycation and-product"), mismos que serán descritos de manera más amplia en párrafos posteriores. A partir de este compuesto se producen acetaldehídos por oxidación que siguen generando diversos productos oxidados que dañan aún más a la proteína y generan diversas reacciones de oxidación en cadena, terminando con uniones proteína-proteína que generalizan y causan más daño estructural y funcional (18).

La oxidación de estos intermediarios pueden producir la oxidación parcial de oxígeno con la consecuente formación de $\text{O}_2^{\cdot-}$, mismo que con la actividad de la enzima superóxido dismutasa se transforma en H_2O_2 y con metales de transición se puede transformar en $\text{OH}^{\cdot}$, todos los cuales contribuyen a la oxidación de lípidos y proteínas (Fig. 2).

No solo la auto-oxidación de la glucosa puede contribuir al estrés oxidativo, también un exceso de glucosa en las células puede generar compuestos pro-oxidantes por el exceso de la propia glucólisis.

Productos oxidativos de la glucólisis

Ya se ha mencionado antes que el incremento de la concentración de glucosa en la célula induce un incremento en la glucólisis y también en la concentración relativa de sus intermediarios.

Como se presenta en la parte central de la figura 2 el incremento de la glucólisis resulta en la formación de piruvato y con ello se aumenta la producción de acetil-CoA, lo que acelera la producción de cofactores reducidos en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos, y finalmente aumenta la cadena respiratoria y con ello la formación como producto secundario indeseable de $\text{O}_2^{\cdot-}$, mismo que ha sido descrito con detalle en párrafos anteriores.

Sin embargo, la generación de daño oxidativo por la vía de la producción de especies reactivas de oxígeno provenientes de la cadena respiratoria no es el único mecanismo para producir daño oxidativo debido a un incremento de la actividad glucolítica. El incremento de la glucosa también puede generar productos como el glioxal y la 3-deoxiglucosa (oxoaldehídos), mismos que alteran los radicales α -hidroxialdehído de la glucosa de manera oxidativa y que dan por resultado estos compuestos, los que

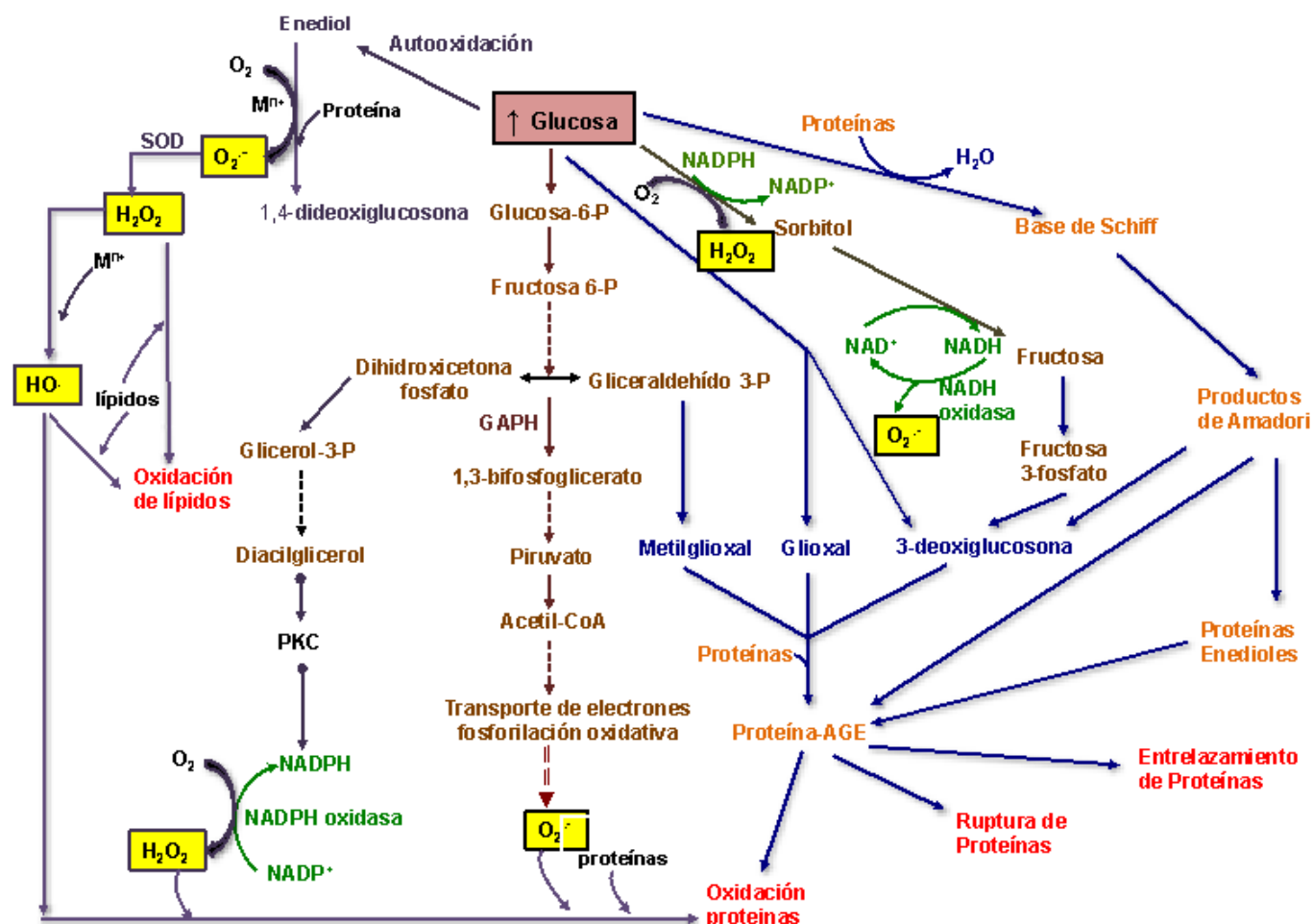


Figura 2. Esquema de algunos mecanismos propuestos para explicar cómo la hiperglucemia contribuye al daño oxidativo. En la parte superior izquierda se muestra el camino de la auto-oxidación de la glucosa por el camino del enediol, que en presencia de metales de transición (Mn^{2+}) forma el radical $O_2^{\cdot-}$, éste a su vez puede dismutarse y formar H_2O_2 que al interactuar nuevamente con (Mn^{2+}) forma el radical $HO\cdot$, todos los cuales inducen oxidación de proteínas y lípidos. En la parte superior derecha se muestra el camino de la glicación de proteínas, en este caso la glucosa se une por un enlace covalente a grupos amino de proteínas, generando productos de Amadori, los cuales al oxidarse forman productos de glicación avanzados (AGE) y en presencia de (Mn^{2+}) generan $HO\cdot$, la interacción de AGE-proteína provocan su entrecruzamiento, la ruptura y la oxidación de proteínas. La glucosa también puede formar productos de Amadori tales como 3-deoxiglucosona y glioxal por oxidación, por el camino del sorbitol (reductor), donde la glucosa es transformada por la acción secuencial de la aldosa reductasa (AR) enzima que gasta $NADPH + H^+$ y la sorbitol deshidrogenasa (SDH) enzima que al sorbitol lo convierte en fructosa con la formación de ($NADPH + H^+$). Molécula que estimula a la NADH oxidasa, con la formación de $O_2^{\cdot-}$. Estos cambios alteran la actividad de enzimas que también emplean el $NADPH + H^+$ como cofactor, tales como la glutatión reductasa y la óxido nítrico sintasa. Así mismo, a partir del gliceraldehído-3P, como se muestra en las vías centrales de la derecha. Estos productos interactúan con proteínas, para dar productos de glicación avanzada en proteínas. A su vez el incremento en dihidroxiacetona-P (vía central a la izquierda), induciendo la formación de diacilglicerol, lo que estimula la proteína cinasa C (PKC) que estimula a su vez a la NADPH oxidasa, lo que genera peróxido de hidrógeno (H_2O_2) que se suman a las especies reactivas formadas por la cadena respiratoria y oxidan en cadena lípidos y proteínas. (Modificado de referencia 35).

reaccionan fácilmente con proteínas para dar los productos de glicación avanzada de manera secundaria, con las consecuencias que serán descritas en la glicación directa, como se esquematiza en la parte derecha de la figura 2 (19).

También la acumulación de intermediarios tales como la dihidroxiacetona-P y el gliceraldehído-3-P, tienen un papel en este daño oxidativo, como se muestra en la parte central de la figura 2.

La acumulación de dihidroxiacetona-P permite que la misma se transforme a glicerol-3-P por una reducción; la acumulación de este metabolito aumenta la producción de diacilglicerol y al no haber necesidad de formar triglicéridos o fosfolípidos, este intermediario se acumula y puede funcionar como segundo mensajero, el cual al incrementar su concentración estimula la actividad de la cinasa de proteínas (PKC) y con ello la actividad de la NADPH oxidasa, que al oxidar $\text{NADPH} + \text{H}^+$ reduce parcialmente al oxígeno para producir H_2O_2 mismo que es capaz de oxidar proteínas o lípidos y generar con metales de transición reacciones en cadena para generar $\text{OH}^\bullet$ y diversos productos de oxidación en cadena (Fig. 2, parte central) (20).

Por otro lado, el gliceraldehído-3-P se puede oxidar a metilglioxal, y producir un intermediario dicarbonilo que al reaccionar con una proteína generará directamente un AGE, con las consecuencias que serán descritas en párrafos posteriores (19).

La acumulación de glucosa en la célula también puede seguir otras vías metabólicas, vías alternativas que producen la acumulación de metabolitos nocivos y que por sí mismas pueden generar gastos excesivos de poder reductor, tal es el caso de la vía del sorbitol.

Condiciones oxidativas por la vía del sorbitol

El aumento de la concentración de glucosa en la célula genera también el incremento de una vía que produce sorbitol a partir de la reducción de la glucosa (vía de polioles), la acumulación de sorbitol produce incrementos de la osmolaridad intracelular con los consecuentes daños celulares, pero este efecto no es ni con mucho el único mecanismo de daño que genera esta vía, por principio de cuentas esta reducción de glucosa a sorbitol se logra con la oxidación de $\text{NADPH} + \text{H}^+$, reacción que realiza una aldol reductasa, lo que gasta capacidad reductora antioxidante y genera en la reacción la reducción parcial de oxígeno generando H_2O_2 . Pero aun más, la acumulación de sorbitol puede alcanzar altas concentraciones y una vez alcanzado cierto límite se activa una vía que puede convertir el sorbitol en fructosa, a partir de una reacción oxidativa catalizada por la sorbitol deshidrogenasa que forma altas

concentraciones de $\text{NADH} + \text{H}^+$ lo que activa a la enzima NADH oxidasa, que hace perder los electrones del $\text{NADH} + \text{H}^+$ y produce $\text{O}_2^{\bullet-}$, generando un círculo vicioso que hace que se gaste poder reductor tanto del $\text{NADPH} + \text{H}^+$ como del $\text{NADH} + \text{H}^+$ y produciendo H_2O_2 y $\text{O}_2^{\bullet-}$, condicionando un mayor estado oxidativo, menor poder reductor y menor protección antioxidante (20, 21). Disminuyendo la posibilidad de regenerar la forma reducida del glutatión, vitaminas C y E, generalizando una condición caracterizada por una menor capacidad antioxidante de la célula (Fig. 2, parte derecha) (7).

Finalmente la fructosa se transforma en fructosa 3-P ante la imposibilidad de entrar a la glucólisis y la misma es transformada a 3-deoxiglucosona que es una molécula que al unirse a proteínas generará un AGE (19) con los efectos que describen a continuación (Fig. 2, parte derecha).

Glicación de proteínas y AGE

Los AGE, constituyen un grupo complejo y heterogéneo de compuestos formados por azúcares reductores unidos a residuos de proteínas, aminoácidos libres y en menor proporción con bases nitrogenadas de ácidos nucleicos. Sin embargo, los más importantes son los AGE derivados de proteínas. Ante una elevada concentración de glucosa, la misma puede reaccionar con proteínas, a este proceso se le llama glicación de proteínas y se distingue claramente del proceso donde una enzima puede insertar carbohidratos a una proteína, al que se llama glicosilación de proteínas y que tiene fines regulatorios, de identificación y señalización.

La glucosa reacciona frecuentemente con grupos amino libres, pero también puede hacerlo con grupos sulfhidrilo de las proteínas. En el caso de los grupos aminos que reaccionan con glucosa se produce una base de Schiff y la generación de los productos de Amadori que son propiamente las proteínas glicadas; los radicales de carbohidratos unidos a proteínas presentan una serie de reacciones oxidorreductoras dando lugar a radicales en forma de enedíoles-proteína tales como 3-deoxiglucosona-proteína, glioxal-proteína y metilglioxal-proteína (22) (Fig. 2, parte media y derecha).

Todas las reacciones de glicación no enzimática de las proteínas generan diferentes tipos de ERO durante la formación de productos de Amadori y las reacciones que desembocan en AGE (Fig. 2, parte derecha). Algunos ejemplos de AGE estables son carboximetil-lisina-proteína, carboxietil-lisina-proteína y arginin-pirimidina-proteína, sin embargo la cantidad y variedad de productos es muy grande y de muy diversas características químicas (19).

También algunos intermediarios reactivos como

el metilglioxal, el glioxal, la 3-deoxiglucosona y el enediol pueden unirse a proteínas sin necesidad de reacciones enzimáticas a los grupos amino libres de los residuos de arginina y lisina, por lo que no es necesaria la reacción inicial de la glucosa para formar la base de Schiff, aunque esa es la reacción espontánea más frecuente y que termina en AGE (Fig. 2, parte media).

Se han identificado productos de Amadori derivados de la glicación en los tejidos, siendo el más conocido la mal llamada hemoglobina glicosilada, que debería llamarse hemoglobina glicada, ya que sucede en condiciones no enzimáticas. El estudio de los incrementos en la concentración de esta proteína y de otras proteínas glicadas puede interpretarse como incrementos prolongados y sostenidos de la concentración de la glucosa en el ambiente de la proteína, teniendo valor diagnóstico y pronóstico. Otras proteínas glicadas que se identifican y pueden tener valores diagnósticos y pronósticos pueden ser: albúmina, lipoproteínas, factor de Von Willebrand y colágena, entre otras (22).

Los AGE producen una alteración funcional irreversible de la proteína, la mayoría de las veces reduciendo la actividad, las funciones, las propiedades estructurales y las interacciones proteína-proteína. Los AGE pueden causar oxidación secundaria de las proteínas, ya sea de proteínas cercanas o una auto-oxidación de la AGE-proteína. También se generan rupturas de proteínas y entrelazamiento de proteínas por medio de aductos que comparten el propio producto de glicación como elemento de enlace (proteína-AGE-proteína) o generando el enlace proteína-proteína por las alteraciones inducidas en los residuos de aminoácidos de las proteínas afectadas por los AGE, todo lo cual termina afectando la función y evidentemente la estructura de todas las proteínas involucradas (Figura 2, sección derecha).

Daños moleculares, celulares y tisulares en la DM por las ERO

Como se ha mencionado, la sobreproducción del $O_2^{\cdot-}$ producida por la auto-oxidación de la glucosa, la vía del sorbitol, la glicación, los AGE, el gasto excesivo de cofactores reducidos ($NADH + H^+$) y $NADPH + H^+$) y el incremento de la actividad de la cadena transportadora de electrones inducida por altas concentraciones de glucosa, genera daño oxidativo a proteínas, lípidos, ácidos nucleicos y reducción de las defensas antioxidantes, la capacidad redox de la célula y la capacidad amortiguadora antioxidante (Fig. 3), todo lo cual puede contribuir en diferentes formas al desarrollo de las diferentes manifestaciones de la enfermedad del paciente con DM (23).

Como se mostró anteriormente el daño oxidativo

a las proteínas tiene una bioquímica muy compleja, incluye fenómenos de nitración, carbonilación, oxidación, ruptura y el entrelazamiento. En términos generales, la modificación oxidativa de las proteínas incrementa también su susceptibilidad a la proteólisis, lo que implica una más rápida ubiquitinación y degradación en el sistema proteosómico. La cantidad de carbonilos proteínicos es el marcador más ampliamente utilizado para medir la oxidación de las proteínas y se ha sugerido como un marcador confiable de estrés oxidativo en pacientes con DM (24), encontrando que el contenido de carbonilos proteínicos en sangre se correlaciona de manera positiva con las complicaciones de la DM (25, 26). En los diabéticos, una de las proteínas que puede sufrir daño oxidativo es la propia insulina, provocando cambios químicos y estructurales en dicha hormona y con la pérdida de su actividad biológica. Se ha demostrado que el tejido adiposo humano en presencia de insulina oxidada no utiliza la glucosa con la misma eficiencia que ante la insulina nativa; el estrés carbonílico también puede afectar los receptores de insulina y a las moléculas que están implicadas en la respuesta celular a la estimulación de la insulina, generando o incrementado la resistencia periférica a la insulina (27).

El incremento de los ERO en general y del $O_2^{\cdot-}$ en particular generan un aumento de la actividad de proteína cinasa C (PKC), activando señales intracelulares de estrés metabólico y oxidativo, caracterizado por incrementos en las actividades de NF- κ B, p38, MAPK, Jak/STAT, las cuales activan diferentes vías metabólicas, encienden genes y provocan una respuesta masiva y de largo plazo. Esta condición genera un incremento de la concentración de $NO^{\cdot}$ al estimular a la síntesis correspondiente. La señalización intracelular de estrés y el incremento de $NO^{\cdot}$ inducen a su vez el incremento de diferentes citocinas, tales como ET1, resultando en la activación de las NADPH y NADH oxidasas, con reducciones adicionales del poder reductor y de la capacidad antioxidante total. Todo lo anterior termina incrementando en un círculo vicioso las concentraciones de ERO y en particular de $O_2^{\cdot-}$, que al reaccionar con el $NO^{\cdot}$ en exceso da por resultado el peroxinitrilo ($ONOO^{\cdot}$) que también es un potente oxidante, generando sistemas de daño y haciendo perder $NO^{\cdot}$ y sus efectos benéficos al sistema circulatorio. Así mismo el $O_2^{\cdot-}$ en células endoteliales puede pasar a H_2O_2 por la acción de catalasa, el cual induce apoptosis y angiogénesis patológica, con consecuencias en la arquitectura y la función vascular (Fig 3).

El $NO^{\cdot}$ es producido a partir de arginina por la enzima $NO^{\cdot}$ -sintasa del endotelio (eNOS). El $NO^{\cdot}$ actúa en las células del músculo liso de los vasos sanguíneos induciendo vasodilatación por su unión

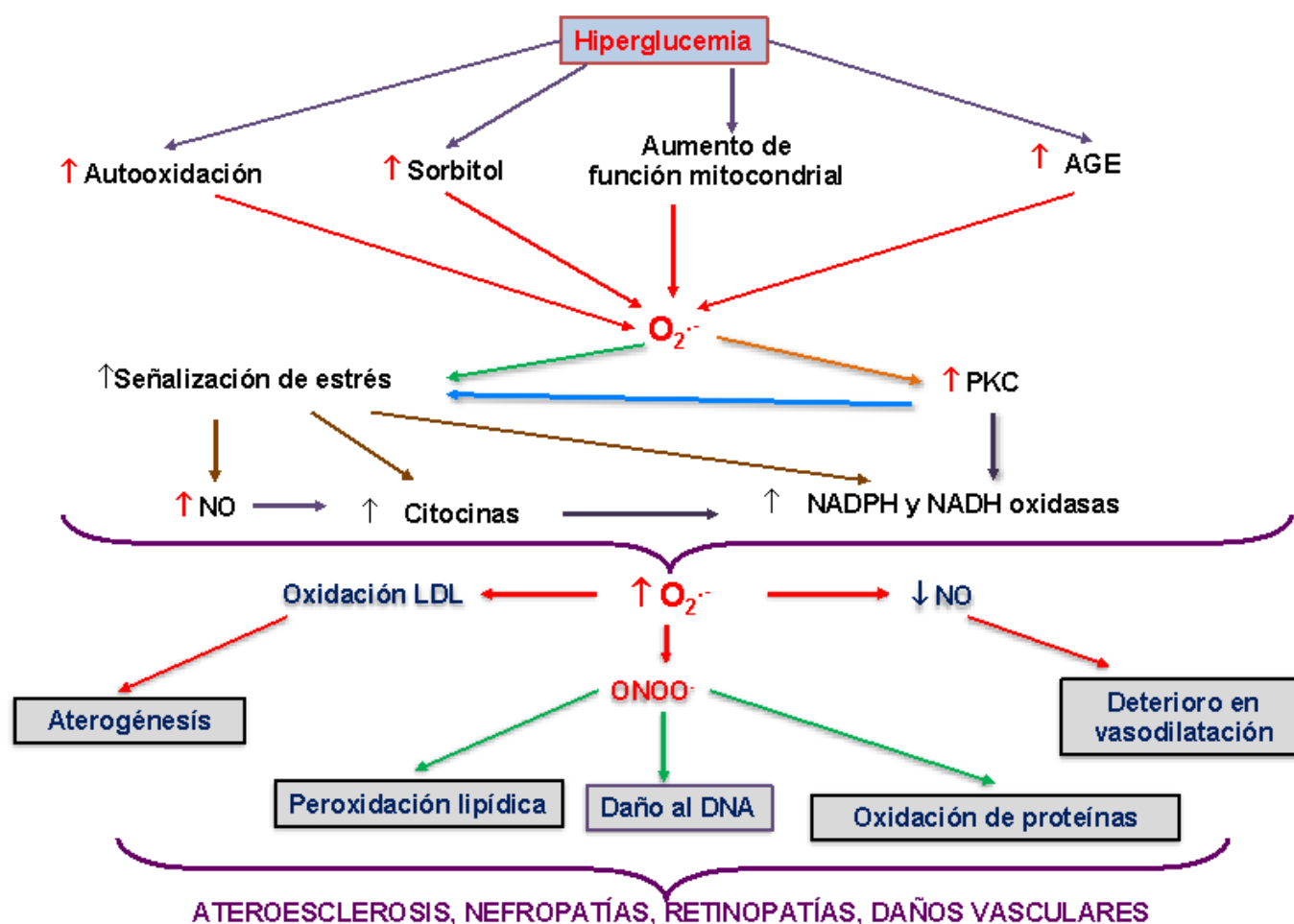


Figura 3. Modelo que propone la secuencia que relaciona la generación de especies reactivas en la diabetes con los daños vasculares, renales y neurológicos. La hiperglicemia puede conducir a un incremento en las vías de la auto-oxidación, el sorbitol, los productos de glicación avanzada y la cadena respiratoria, todas ellas llevan a generar al radical $O_2^{\bullet-}$ radical que estimula la actividad de PKC, las vías de señalización de estrés lo cual induce una mayor síntesis de óxido nítrico (NO) y por lo tanto un aumento en citocina, de estrés, lo que finalmente contribuye junto con la propia señalización de estrés y la PKC a incrementar la actividad de las NADPH y NADH oxidasas. El incremento de la actividad de estas enzimas y produce un incremento adicional de $O_2^{\bullet-}$ que dan por resultado un aumento en el radical peroxinitrito ($ONOO^{\bullet}$) que ocasiona daño oxidativo a lípidos, proteínas y DNA. El daño a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) por el radical $O_2^{\bullet-}$ acelera los procesos de aterogénesis; así mismo, la disminución del NO biodisponible por su interacción con $O_2^{\bullet-}$ puede ocasionar un deterioro de la respuesta vascular de dilatación. La suma de estos procesos da por resultado la generación de daños vasculares, aterosclerosis, nefropatías, neuropatías y retinopatías. (Modificado de referencia 28).

con la guanilato ciclasa, ejerciendo también efectos antiproliferativos, inhibiendo la adhesión plaquetaria y leucocitaria al endotelio vascular, protegiendo a la circulación micro y macrovascular. Sin embargo se requiere un balance muy preciso de NO ya que un exceso puede inducir daño oxidativo y una reducción causa vasoconstricción y daño vascular (28).

Por su parte el $ONOO^{\bullet}$ puede generar nitración de los canales de potasio inhibirlo y reducir su respuesta de vasorrelajación; también se ha relacionado el in-

cremento de los niveles de nitrotirosina con la apoptosis de miocitos, células endoteliales y fibroblastos en modelos experimentales de DM. Así mismo, el $ONOO^{\bullet}$ causa ruptura del DNA y activa a las polimerasas de reparación en diversas células, disminuyendo su viabilidad una inhibición de los efectos antiproliferativos del NO . Adicionalmente, el $ONOO^{\bullet}$ oxida a la tetrahydrobiopteridina, que es un cofactor de la eNOS, induciendo un desacoplamiento de la enzima, la cual produce O_2 en lugar del NO (28, 29).

Las ERO también son capaces de oxidar las lipoproteínas plasmáticas, tanto a la apolipoproteína como los lípidos que la componen, provocando alteraciones en su función, su concentración plasmática, su síntesis y su degradación. La alteración de la lipoproteína de alta densidad (HDL) y la de muy baja densidad (VLDL) puede afectar el transporte reverso del colesterol y la aclaración de los triacilglicéridos plasmáticos, respectivamente. Las modificaciones oxidativas de la LDL le confieren un mayor poder aterogénico a la misma, todo lo cual contribuye e incrementa las dislipidemias características de la diabetes. Las LDL-oxidadas no son reconocidas por los receptores LDL y pueden hacer que los receptores de macrófagos las identifiquen y formen una precipitación en el endotelio generando placas ateroscleróticas (30).

Otro blanco frecuente del ataque de los agentes pro-oxidantes son los lípidos de las membranas de las células en general, alterando la fluidez y su estructura, afectando finalmente su función, ocasionando lipoperoxidación y ruptura de células e inflamación. En el caso del riñón esta lipoperoxidación compromete la integridad de la membrana basal y del epitelio, originando la pérdida de la función glomerular y tubular (31).

Todo los mecanismos anteriormente descritos resultan por la oxidación de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, un estado patológico en la vasodilatación y una condición aterogénica; participando directa o indirectamente en los procesos ateroscleróticos, las nefropatías, las retinopatías, diversos daños micro y macrovasculares y alteraciones de la inervación central y periférica, propios de la DM y sus complicaciones (Fig. 3).

Estos eventos son la génesis molecular propuesta del desarrollo, progresión y consecuencias de las complicaciones cardiovasculares, estas complicaciones están caracterizadas por disfunción endotelial y aterosclerosis acelerada, las cuales se asocian frecuentemente con la morbi-mortalidad de la DM y en las mismas han sido asociados los mencionados mecanismos que se inician, se propagan o resultan en alteraciones de la producción de las ERO o fallas en la insuficiente protección antioxidante contra el estado oxidativo (Fig. 3).

En tal sentido se ha propuesto que la DM es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular, según lo descrito y de igual forma las complicaciones micro vasculares están claramente asociadas con nefropatía y retinopatía propias de la DM. Así mismo, las alteraciones macrovasculares resultan en enfermedades vasculares ateroscleróticas, tales como la enfermedad coronaria arterial, las enfermedades cerebrovasculares y las alteraciones vasculares periféricas, todas ellas claramente

asociadas con las causas de muerte en la evolución crónica de la enfermedad diabética (8).

Oxidases y antioxidantes en la *diabetes mellitus*

El estrés energético, osmótico y oxidativo en la DM puede inducir una respuesta generalizada tendiente a reparar o a matar a la célula por apoptosis, en esta condición tiene un papel central la NADPH oxidasa, esta enzima consiste de cinco subunidades y está asociada a la membrana es la mayor fuente de $O_2^{\cdot-}$ en condiciones de estrés (7).

Utilizando inhibidores de eNOS, NADPH oxidasa, xantina oxidasa y de la cadena transportadora de electrones de la mitocondria se ha demostrado que la producción de $O_2^{\cdot-}$ en pacientes con DM es predominantemente mediado por la enzima NADPH oxidasa. La actividad de NADPH oxidasa es significativamente mayor en tejido vascular obtenido de pacientes con DM y existen notables evidencias que la PKC activada por $O_2^{\cdot-}$ y por diversas citocinas en el paciente con DM es capaz de activar la NADPH oxidasa. Por lo cual no existen dudas de la participación de la NADPH oxidasa en el estrés oxidativo en pacientes con DM (32).

La incubación con angiotensina II (AngII) también ha demostrado que incrementa los niveles de ERO a través de la estimulación de NADPH oxidasa. La AngII ha sido implicada en la regulación arriba del receptor tipo lectina de las LDL-oxidadas (LOX-1) que es un receptor específico para LDL-oxidadas. La inhibición de la generación de AngII por inhibidores de la enzima convertidora de AngII (ACE1) y bloqueadores del receptor de AngII (ARB) ha demostrado que se puede atenuar estos procesos dañinos; sin embargo, se ha demostrado que el $O_2^{\cdot-}$ compite con tales efectos, es decir induce la generación de AngII (28).

Así mismo la DM tiene múltiples y complejos efectos sobre las concentraciones y la actividad de las enzimas antioxidantes; por ejemplo en el corazón donde la DM causa cardiomiopatía y falla cardíaca crónica, la expresión de la superóxido dismutasa (SOD) y de la glutatión peroxidasa (GPx) está disminuida, mientras que la catalasa (CAT) se incrementa en modelos de DM experimental. En pacientes con DM y falla cardíaca crónica, las tres enzimas disminuyen su expresión en el músculo cardíaco y el entrenamiento con un ejercicio adecuado puede incrementar la expresión y la actividad de estas enzimas antioxidantes (28).

También se ha observado que en pacientes con DM y falla renal crónica las concentraciones de isoprostano en plasma se correlacionan negativamente con el estatus antioxidante y la severidad

de la enfermedad. La modulación de las enzimas antioxidantes en el órgano blanco se ha propuesto que puede disminuir las complicaciones de las enfermedades cardíacas y renales, disminuyendo la posibilidad de tener insuficiencia renal crónica e insuficiencia cardíaca (33).

Todo lo anterior ha sugerido que la reducción del *status* antioxidante se relaciona con un proceso y evolución negativa de la diabetes y que la posibilidad de producirse complicaciones a etapas más tempranas es una constante. Sin embargo no se ha podido distinguir si estas complicaciones son las causantes de un estado de mayor estrés oxidativo y con ello de mayor oxidación y menor capacidad antioxidante o si la condición previa con oxidación y baja capacidad antioxidante es la responsable de las complicaciones subyacentes.

Múltiples esquemas de tratamiento se han ensayado en modelos experimentales y en pacientes con DM, los resultados son variables y a veces contradictorios (34, 35). El uso de antioxidantes convencionales se ha ido sustituyendo por oxidantes cada vez más de origen natural, sin concentraciones específicas y con estructuras y composiciones inespecíficas; como los obtenidos de plantas, alimentos, infusiones y aceites (36), en buena parte tratando de buscar extender su uso en tiempos muy prolongados y la aceptación y economía en el uso de los pacientes, en cadenas más largas de tiempo, empleándolos incluso antes de la presentación de las fases crónicas o las propias complicaciones de la enfermedad. Sin embargo, considerando el tipo de enfermedad crónico degenerativa, esto mismo ha generado un problema y un compromiso importante a su aplicación y evaluación en estudios epidemiológicos de gran alcance. Aún así los trabajos realizados son alentadores y una parte de ellos indican que es posible proponer que la evidente asociación de daño oxidativo asociado a la DM encuentra una contraparte terapéutica en el tratamiento antioxidante, aunque seguramente falta un buen tramo de camino para lograr conocer que parte del tratamiento, en qué momento indicarlo y por cuánto tiempo el tratamiento antioxidante

puede tener cabida en el terapéutica estándar de la DM y sus complicaciones.

Perspectivas

Existen evidencias que correlacionan la generación, la presencia y el daño oxidativo inducido por las ERO; además de poder entender cada vez de manera más precisa y bioquímicamente coherente de los mecanismos de formación y acumulación de las ERO y la producción de daño oxidativo y sus consecuencias. Así como, los resultados con tratamientos antioxidantes en diversos modelos han demostrado efectos benéficos sobre los problemas cardiovasculares y renales inducidos por la evolución de la DM. Sin embargo, se debe reconocer que el análisis global multivariado no ha sido capaz de mostrar los efectos benéficos de los antioxidantes convencionales en pacientes diabéticos, ya que los resultados del tratamiento son muy limitados tanto en efectos, como en tiempos de intervención con respecto a la enfermedad crónico degenerativa como lo es la DM y todas sus complicaciones crónicas que al igual que la enfermedad son multivariadas y de largo tiempo de evolución. Todo lo cual debilita la asociación causa-efecto de la DM como enfermedad oxidativa. A pesar de que se ha demostrado en pacientes que los agentes antioxidantes pueden contribuir a una eficacia terapéutica global y reducción de complicaciones, la misma requiere reforzar sus características de significancia estadística en poblaciones más grades, por mayores tiempos y con menores variables. El hecho es que al momento la "American Heart Association" indica que no hay suficiente evidencia experimental, mecanística y epidemiológica para justificar el uso de antioxidantes para reducir la enfermedad cardiovascular en la DM. Posteriores investigaciones tendrán que ser realizadas para entender la fisiopatología del daño oxidativo y el papel de la terapia antioxidante en la DM, lo que permitirá conocer su verdadera capacidad de reducir los mortales efectos crónicos de la DM.



REFERENCIAS

1. ADA (American Diabetes Association) (2013) Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 36, Supplement 1, January. U.S.A. pp. 64-74.
2. IDF Diabetes Atlas, International Diabetes Federation (2012). <http://www.diabetesatlas.org>
3. ENSANUT. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2012. Salud Pública México 2012.
4. Golbidi S, Ebadi SA, Laher I (2011) Antioxidants in the treatment of Diabetes. *Curr Diabetes Rev* 7(2): 106-125.
5. Forbes, JM, Cooper, ME (2013) Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev* 93(1): 137-188.
6. Kaul K, Tarr J M, Ahmad SI, Kohner EM, Chibber R (2012) Introduction to diabetes mellitus. *Adv Exp Med Biol* 771:1-11.
7. Quintanar-Escorza, MA y Calderón-Salinas, JV (2009) La capacidad antioxidante total. Bases y aplicaciones. *REB* 28(3):89-101.
8. Kaneto H, Katakami N, Matsuhisa M, Matsuoka TA (2010) Role of Reactive Oxygen Species in the Progression of Type 2 Diabetes and Atherosclerosis. *Mediators Inflamm* 2010: Article ID 453892, 1 pages, doi:10.1155/2010/453892.
9. Likidililid A, Patchanans N, Peerapatdit T, Sriratanasathavorn C. (2010) Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in erythrocytes of type 2 diabetic patients. *J Med Assoc Thai* 93(6):682-693.
10. Takayanagi R, Inoguchi T, Ohnaka K (2011) Clinical and experimental evidence for oxidative stress as an exacerbating factor of diabetes mellitus. *J Clin Biochem Nutr* 48 (1): 72-77.
11. Srivatsan R, Das S, Gadde R, Manoj-Kumar K, Taduri S, Rao N, Ramesh B, Bajarani A, Shah Kaajal, Kamireddy S C, Priyatham G, Kamatha A, Rao A (2009) Antioxidants and lipid peroxidation status in diabetic patients with and without complications. *Arch Iran Med* 12:(2) 121-127.
12. Lam CS, Benzie IF, Choi SW, Chan LY, Yeung VT, Woo GC (2011) Relationships among diabetic retinopathy, antioxidants, and glycemic control. *Optom Vis Sci* 88(2): 251-256.
13. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S, Yokota, T (2011) Oxidative stress in cardiac and skeletal muscle dysfunction associated with diabetes mellitus. *J Clin Biochem Nutr* 48(1): 68-71.
14. Singh DK, Winocour P, Farrington K (2011) Oxidative stress in early diabetic nephropathy: fueling the fire. *Nat Rev Endocrinol* 7(3): 176-184.
15. Calderón-Salinas JV, Muñoz-Reyes EG, Guerrero-Romero M, Rodríguez-Moran M, Bracho-Riquelme RL, Carrera-Gracia MA, Quintanar-Escorza, MA. (2011) Eryptosis and oxidative damage in type 2 diabetic mellitus patients with chronic kidney disease. *J Mol Cell Biochem* 357(1-2):171-179.
16. Green K, Brand MD, Murphy MP (2004) Prevention of mitochondrial oxidative damage as a therapeutic strategy in diabetes. *Diabetes* 53 1:S110-8.
17. Naudi A, Jove M, Ayala V, Cassanye A, Serrano J, Gonzalo H, Boada J, Prat J, Portero-Otin M, Pamplona R (2012) Cellular dysfunction in diabetes as maladaptive response to mitochondrial oxidative stress. *Exp Diabetes Res* 2012:696215.
18. Yamagishi S (2011) Role of advanced glycation end products (AGEs) and receptor for AGEs (RAGE) in vascular damage in diabetes. *Exp Gerontol* 46(4): 217-224.
19. Thornalley PJ, Langborg A, Minhas HS (1999) Formation of glyoxal, methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in the glycation of proteins by glucose. *Biochem J*. 344 Pt 1:109-116.
20. Das Evcimen N, King GL. (2007) The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacol Res* 55(6): 498-510.
21. Hashim Z, Zarina S (2012) Osmotic stress induced oxidative damage: possible mechanism of cataract formation in diabetes. *J Diabetes Complication* 26(4): 275-279.
22. Goh SY, Cooper ME (2008) Clinical review: The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 93(4):1143-1152.
23. Whiting PH, Kalansooriya A, Holbrook I, Haddad F, Jennings PE (2008) The relationship between chronic glycemic control and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci* 65(2):71-74.
24. Chevion M, Berenshtein E, Stadtman ER (2002) Human studies related to protein oxidation: Protein carbonyl content as a marker of damage. *Free Radical Research*. 33 Suppl:S99-108.

25. Beisswenger PJ, Drummond KS, Nelson RG, Howell SK, Szwegold BS, Mauer M (2005) Susceptibility to diabetic nephropathy is related to dicarbonyl and oxidative stress. *Diabetes* 54(11):3274-5281
26. Miyata T (2002) Alterations of non-enzymatic biochemistry in uremia, diabetes and atherosclerosis ("Carbonyl stress") *Bulletin et memoires d l'Académie Royale de Medecine de Belgique*; 157(3-4): 189-196.
27. Pessler D, Rudich A, Bashan N (2001) Oxidative stress impairs nuclear proteins binding to the insulin responsive element in the GLUT 4 promoter. *Diabetologia* 44(12): 2156-2164.
28. Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, Ergul A (2005) Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. *Cardiovasc Diabetol* 29;4(1):5.
29. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB (2003) Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol* 17(1):24-38.
30. Aronson, D, Rayfiel, EJ. (2002) How hyperglycemia promotes atherosclerosis: Molecular mechanisms. *Cardiovascular Diabetology* 1:1.
31. Giacco F, Brownlee M (2010) Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 107(9):1058-1070.
32. Guzik TJ, Mussa S, Gastaldi D, Sadowski J, Ratnatunga C, Pillai R, Channon KM (2002) Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 105(14): 1656-1662.
33. Polidori MC, Praticó D, Savino K, Rokach J, Stahl W, Mecocci P (2004) Increased F2 isoprostane plasma levels in patients with congestive heart failure are correlated with antioxidant status and disease severity. *J Card Fail* 10(4):334-338.
34. Sheikh-Ali M, Chehade JM, Mooradian AD (2011) The antioxidant paradox in diabetes mellitus. *Am J Ther* 18(3):266-278.
35. Singh PP, Mahadi F, Roy A, Sharma P (2009) Reactive oxygen species, reactive nitrogen species and antioxidants in etiopathogenesis of diabetes mellitus type-2. *Indian J Clin Biochem* 24(4):324-342.
36. Tabatabaei-Malazy O, Larijani B, Abdollahi M (2012) A systematic review of in vitro studies conducted on effect of herbal products on secretion of insulin from Langerhans islets. *J Pharm Pharm Sci* 15(3):447-466.

IMPORTANCIA DE LAS PECTINAS EN LA DINÁMICA DE LA PARED CELULAR DURANTE EL DESARROLLO VEGETAL*

Alexis Salazar Iribe y Alicia Gamboa de Buen

Departamento de Ecología Funcional, Instituto de Ecología, Universidad Nacional Autónoma de México. México, Distrito Federal, México. Correo E: agamboa@ecologia.unam.mx

RESUMEN

La importancia de las pectinas en diversos procesos del desarrollo vegetal ha sido ampliamente estudiada recientemente. Las características de la pared celular, tal como rigidez o relajación, dependen en gran medida del grado de metil esterificación de las pectinas. En particular, los constantes cambios estructurales de uno de los componentes de la pectinas, los homogalacturonanos, a consecuencia de la actividad de pectin metil esterases y poligalacturonasas y de las proteínas que inhiben estas enzimas, generan cambios locales en las características mecánicas de la pared celular que son fundamentales para el desarrollo vegetal. Estos procesos han sido ampliamente descritos durante el crecimiento del polen y en la formación de primordios en el meristemo apical de *Arabidopsis thaliana*.

PALABRAS

CLAVE:

Arabidopsis thaliana, pared celular, pectinas.

ABSTRACT

Recently, the important role of pectins in plant development has been widely studied. Cell wall characteristics, such as stiffness or loosening, depend on dimethyl esterification grade of pectins. In particular, the constant structural changes of one of the components of pectin, the homogalacturonans, by the activity of of pectin methyl esterases and polygalacturonases and their respective inhibitors, promote local changes in mechanical properties of the cell wall that are fundamental for plant development. These processes have been widely described during pollen growth and primordial formation in the apical meristem of *Arabidopsis thaliana*.

KEY WORDS:

Arabidopsis thaliana, cell wall, pectins.

INTRODUCCIÓN

La pared celular es una estructura semirrígida y dinámica que rodea a la célula vegetal y define la morfología distintiva de la planta. Esta estructura está involucrada en el mantenimiento del tamaño, de la forma, el crecimiento y el desarrollo de la planta y confiere protección a los eventos adversos del ambiente incluyendo la invasión de patógenos y predadores, la deshidratación y los daños mecánicos (1). El material de la pared celular es también de gran importancia para la nutrición humana y representa el reservorio más importante de carbono en la naturaleza, además de formar parte de los procesos de flujo de carbono en todos los ecosistemas.

La pared celular en crecimiento está compuesta por un esqueleto de microfibrillas de celulosa

embebidas en una matriz gelatinosa formada por pectina, hemicelulosa, enzimas y proteínas estructurales (Fig. 1). La celulosa está formada por una serie de cadenas de glucosa de enlace β -1-4 que interactúan a través de puentes de hidrógeno formando una microfibrilla cristalina. En la pared celular primaria, los xiloglucanos son los elementos principales de la hemicelulosa. Los xiloglucanos no sólo se unen fuertemente a la superficie de la celulosa sino que también pueden ser retenidos dentro de la red de microfibrillas a través de un enlace covalente o por una reacción de transglicosilación. Por otro lado, las pectinas se caracterizan por ser un grupo heterogéneo de polisacáridos ricos en ácido galacturónico que conforman hasta un 35% de la pared celular primaria de las dicotiledóneas y de las monocotiledóneas, con excepción de la familia Poaceae, cuyas paredes solo presentan entre un 2

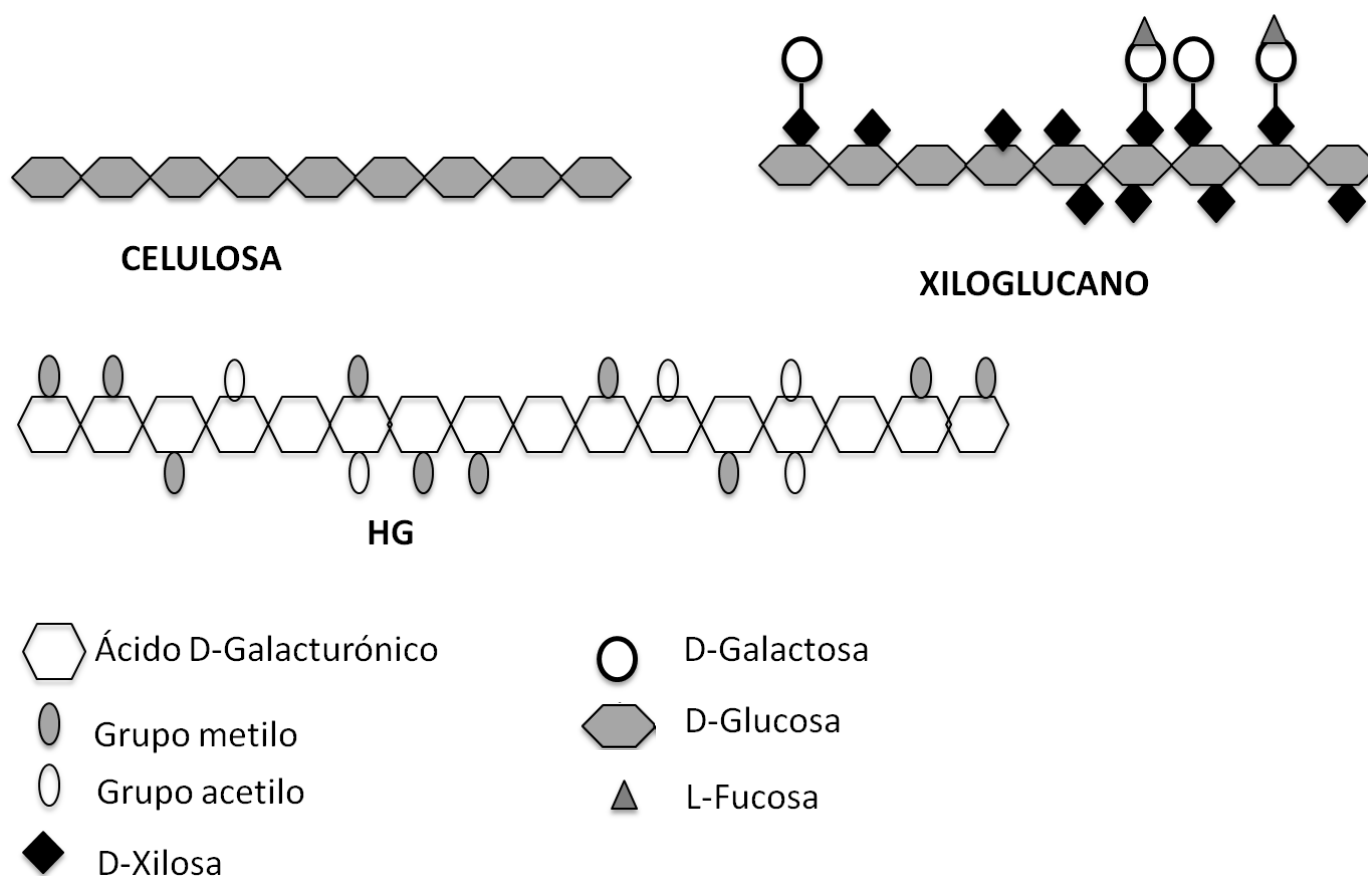


Figura 1. Estructura de los polisacáridos principales de la pared celular de plantas. La celulosa está constituida por una cadena de glucosas unidas a través de un enlace β -1-4. Las hemicelulosas constituyen un grupo de polisacáridos formados por una cadena principal de glucosas unidas con enlace β -1-4 con ramificaciones. La galactosa, fucosa y xilosa son los residuos que se presentan en el caso de los Xiloglucanos. Las pectinas son un grupo heterogéneo de polisacáridos ricos en ácido galacturónico que pueden estructuras muy complejas. Los más sencillos y abundantes son los homogalacturonanos, que son cadenas de ácido galacturónico y presenta modificaciones como metilaciones y acetilaciones.

y un 10% de pectinas. En particular, las pectinas pueden presentar modificaciones importantes que les permiten tener un papel crítico en las propiedades biomecánicas de la pared celular influyendo sobre su porosidad, permeabilidad y elasticidad, entre otras (1, 2).

Características de las Pectinas

Las pectinas son un extenso grupo de polisacáridos complejos que son sintetizados en el aparato de Golgi y son transportados a la pared celular por vesículas secretoras. Las pectinas se clasifican en: homogalacturonanos (HGs), ramnogalacturonanos I (RGIs) y ramnogalacturonanos II (RGIIs) y en algunas especies particulares también se pueden encontrar xilogalacturonanos y apiogalacturonanos. Las pectinas son sintetizadas en el cis-Golgi, posteriormente son metilesterificadas en su carboxilo C-6 en

el Golgi medio por las pectin metiltransferasas (PMT) y modificadas por la adición de cadenas laterales al esqueleto en el trans Golgi, dando lugar a RGI, RGII y xilogalacturonanos. Estas cadenas laterales pueden estar formadas por residuos de galactosa, arabinosa, ramnosa, fucosa, ácido glucurónico, apiosa y/o xilosa. Los residuos de apiosa presentes en RGII son fundamentales para la interacción con boro y consecuente formación de dímeros (2). La complejidad de la estructura de las cadenas laterales de RGI y RGII determina que sean necesarias al menos 53 diferentes actividades enzimáticas. Las enzimas biosintéticas requeridas incluyen glicosiltransferasas y otras enzimas como son las metiltransferasas, acetiltransferasas y feruloiltransferasas. Las glicosiltransferasas (GTs) constituyen la mayor parte de las enzimas biosintéticas de pectinas y están especializadas en la transferencia de un residuo glicosil desde un nucleótido azúcar donador hacia

el extremo no reductor de un aceptor oligo o polisacárido (4-3). Estos polisacáridos están presentes en las paredes de todos los tipos celulares pero su abundancia relativa y los detalles en su estructura difieren. Los estudios más detallados con respecto a las diferencias en la estructura de la pared celular se han realizado en los diferentes tipos celulares de la semilla, en las células meristemáticas y en el proceso de crecimiento del tubo polínico. Por otro lado, la lámina media entre las paredes celulares de las células adyacentes es rica en HGs que participan en su adhesión (1,2).

Los HGs son las pectinas más abundantes y los principales componentes con carga de la pared celular. La carga parcialmente negativa de las cadenas de ácido poligalacturónico interactúa con moléculas de carga positiva como poliaminas, cationes y proteínas. Estas interacciones participan activamente en los cambios de las propiedades de la pared celular durante su ensamblaje y remodelación en los diferentes tipos celulares a través del desarrollo vegetal (3-4).

Proteínas que Interaccionan y/o Modifican a los Homogalacturonanos

La estructura fina de la matriz de pectina es modificada extensamente *in muro* durante el desarrollo y en respuesta a requerimientos funcionales locales por la acción de enzimas modificadoras incluyendo pectin metil esterasas (PMEs), que remueven el grupo metilo del ácido galacturónico, y las poligalacturonasas (PGs) que degradan a las pectinas demetil esterificadas al hidrolizar el enlace α -1,4 del ácido galacturónico (3) (Fig. 2).

Cuando las pectinas son demetil esterificadas pueden ocurrir diversos procesos que incluyen la relajación o el aumento en la rigidez de la pared, la alteración en la adhesión celular y la generación de fragmentos de oligogalacturónidos (OGAs) (Fig. 3). Los residuos con carga negativa del ácido galacturónico pueden interactuar con diferentes moléculas. Por un lado, se favorece la hidratación de la pared y, en consecuencia, se incrementa su relajación y por otro lado la interacción de un mínimo de nueve re-

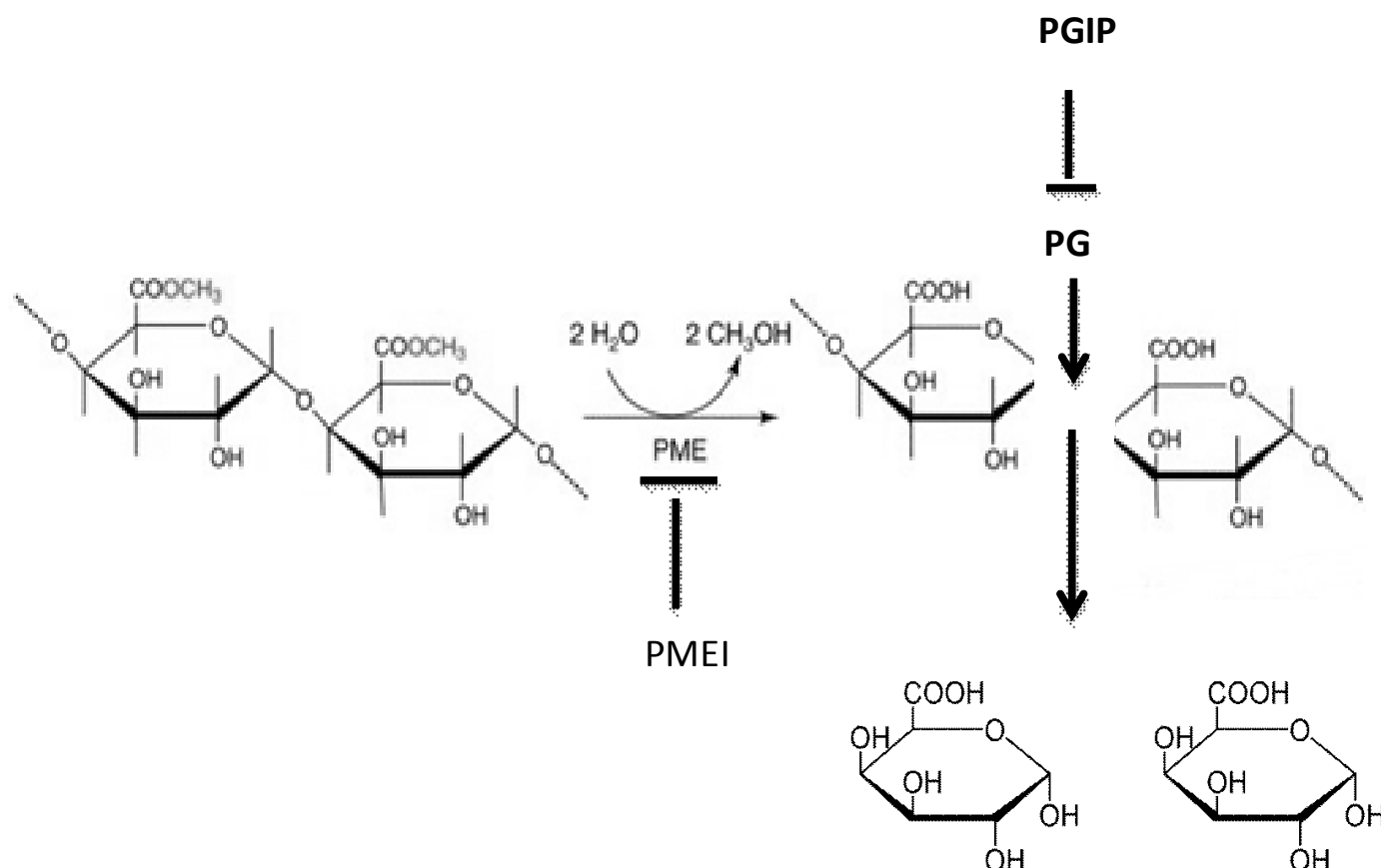


Figura 2. Modificación de los Homogalacturonanos. Las enzimas Pectin metil esterasas (PMEs) remueven el grupo metilo del ácido galacturónico. La actividad de estas enzimas es inhibida por las interacción con las proteínas específicas denominadas proteínas inhibidoras de PME (PMEI). La pectina desmetil esterificada es el sustrato de las Poligalacturonasas (PGs), que hidrolizan el enlace α -1,4 del ácido y promueven su degradación. La actividad de las PG es inhibida por la proteínas específicas denominadas inhibidores de PG (PGIP).

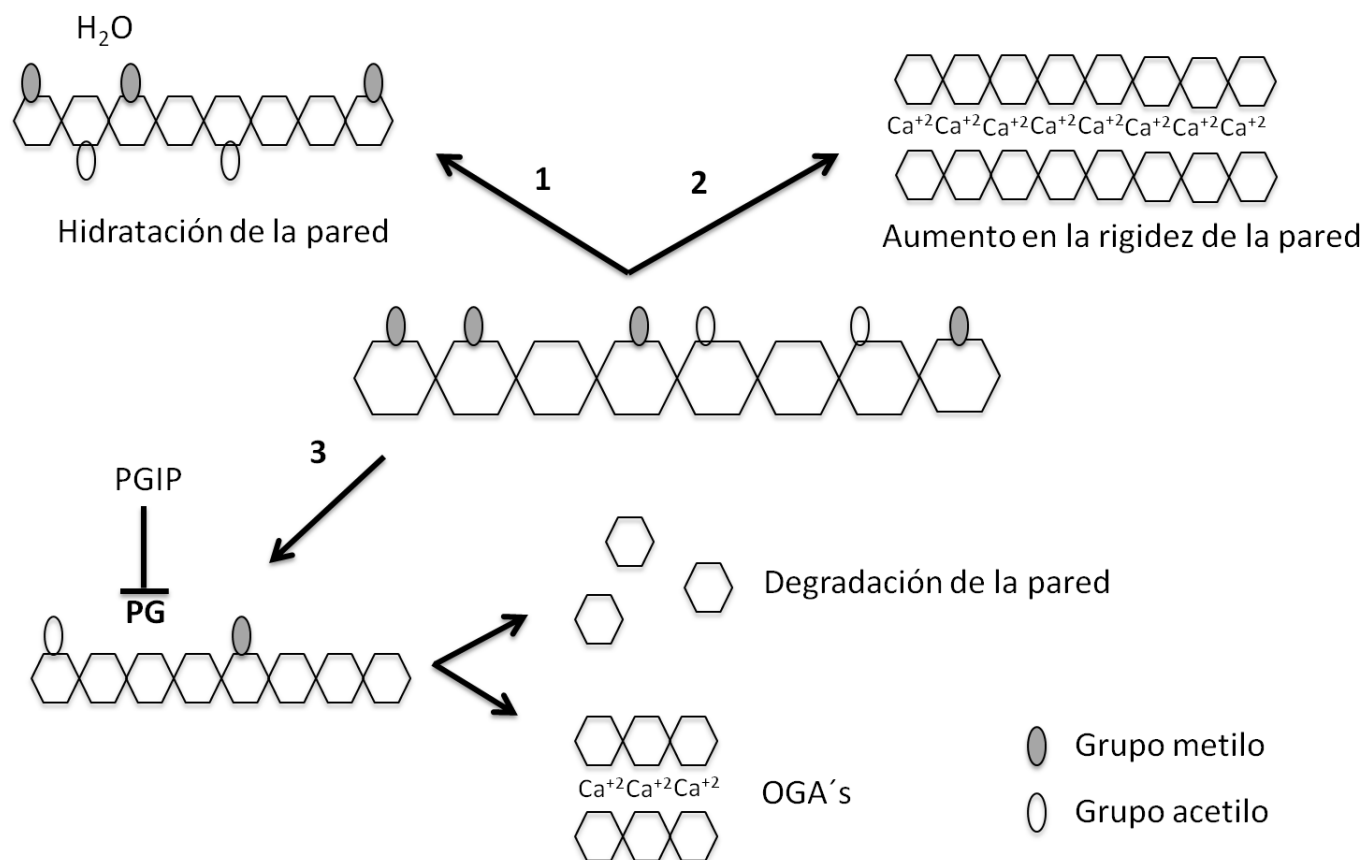


Figura 3. Función de los Homogalacturonanos con un Bajo Grado de Esterificación. La demetil esterificación de los Homogalacturonanos (HGs) promueve 1) la relajación de la pared celular como consecuencia de la hidratación, 2) un aumento en la rigidez de la pared celular como consecuencia de la interacción de dos moléculas de HGs a través de iones calcio, 3) la degradación de la pared celular por las poligalacturonasas (PGs) y/o la formación de oligogalacturonanos (OGAs) involucrados en señalización.

sídiuos de ácido galacturónico con calcio (Ca^{+2}) promueve la formación de las estructuras denominadas "egg-box" que causan un aumento en la rigidez de la pared al establecerse una interacción entre dos moléculas de HG adyacentes. La formación de OGAs activos, con posibles funciones en señalización, es dependiente de los distintos patrones de esterificación del HG y de la actividad de las PGs (4,5).

Función de las Pectin metil esterasas y sus inhibidores

En *Arabidopsis thaliana* han sido reportados 66 genes que podrían codificar para enzimas con actividad de pectin metil esterasas (PME's) algunos de los cuales se expresan específicamente en ciertos órganos y tejidos y otros de manera generalizada. Las PMEs de plantas presentan un dominio catalítico muy conservado y en *Arabidopsis*, el 70% de los miembros de la familia presentan un dominio inhibitorio. Se ha sugerido que la función inhibitoria de

este dominio se lleva a cabo durante el transporte hacia la pared celular (6).

La importancia de las PMEs en el desarrollo vegetal y su posible función como reguladoras del crecimiento y la reproducción han sido ampliamente documentadas en diferentes especies de plantas. Dado que, como consecuencia de su actividad, la pared celular puede incrementar su rigidez o relajarse (Fig. 3), el cambio en la actividad de las PMEs puede causar efectos diferentes durante el desarrollo vegetal que pueden ser difíciles de interpretar. En *Arabidopsis* se ha demostrado que la *PME35* está involucrada en el mantenimiento de la fortaleza mecánica para el soporte de la planta. En algunas especies de eucalipto se ha sugerido que el mantenimiento de las propiedades de la madera involucra la participación de los genes *PME6* y *PME7*. El proceso de deshidratación de la madera está fuertemente influido por el grado de hidratación de la pared celular resultado de la actividad de las PMEs sobre las pectinas. Por otro lado, la mutación de *PME*

QUARTET1 (*QRT1*) causa la esterilidad masculina de *Arabidopsis*. Para que se lleve a cabo la liberación del polen es necesaria la actividad coordinada de *QUARTET 1* y de *QUARTET 3*, la poligalacturonasa que lleva a cabo la degradación del material de la pared celular que conecta la microspora en una tétrada de polen. Asimismo, en Chile se ha descrito una PME que se expresa específicamente en las anteras, posiblemente esté involucrada en el desarrollo del polen. Sin embargo, mutantes de otras PMEs no presentan fenotipos claros. Por ejemplo, se ha descrito que la mutante nula de *AtPME3* puede presentar raíces cortas o una mayor cantidad de raíces adventicias según el grupo que la describa (3).

La interacción de la PME con proteínas que inhiben su actividad, conocidas como inhibidores de pectin metil esterasas (PMEI's), contribuye a la modulación del grado de metil esterificación de la pectina en la pared celular durante diferentes procesos del desarrollo (Fig. 2). Los genes que codifican para PMEIs también se expresan diferencialmente durante el desarrollo vegetal. El gen *AtPMEI2* que codifica para el inhibidor de la actividad de *AtPPME1*, se expresa específicamente en el polen de *Arabidopsis*. En tabaco, la acumulación del ortólogo de *AtPMEI2* en el ápice del tubo polínico regula la estabilidad de la pared celular, inhibiendo la actividad local de *AtPPME1* (7). Por otro lado, recientemente se ha reportado que el inhibidor *AtPMEI5* está involucrado en la germinación de la semilla de *Arabidopsis*. Las semillas que sobreexpresan esta proteína muestran un alto grado de metil esterificación de los HG's de la pared de sus células y presentan una mayor capacidad germinativa y menor sensibilidad al ácido abscísico (ABA) posiblemente en función de la alteración de las células del endospermo micropilar (8).

El estricto control del grado de metil esterificación del HG localmente a lo largo de la pared celular, mediado por las PME's y sus reguladores, es fundamental en diferentes aspectos del desarrollo vegetal. Durante la germinación del polen, el tubo polínico crece y se sintetiza nueva pared celular. Las pectinas con alto grado de metil esterificación se ubican en la región del ápice, donde la concentración de las PMEIs es más alta, y las pectinas poco metil esterificadas están presentes a lo largo del tubo, zonas en las que se lleva a cabo un mayor depósito de celulosa (9). Este depósito de las microfibrillas de celulosa debe ser en paralelo a los microtúbulos en regiones de la pared con un bajo grado de esterificación de las pectinas. Por otro lado, la relajación local de la pared celular del tracto de transmisión del estilo del carpelo, resultado de la baja metil esterificación de las pectinas, facilita el crecimiento de los tubos polínicos en la matriz celular del tejido femenino (9, 10).

Las zonas meristemáticas están compuestas por dos regiones; la región central donde hay poca proliferación celular, y la región periférica donde las células se dividen rápidamente y se forman los nuevos órganos (primordios). El incremento local de la actividad de PME en alguna región de la zona meristemática promueve la formación de primordios de nuevos órganos y la actividad local de inhibidores de PMEs impide su formación. Esta regulación estricta del grado de esterificación de HGs determina las propiedades mecánicas de la pared celular sugiriendo una señal mecánica en el proceso de diferenciación de las células meristemáticas (3). Recientemente se ha demostrado la relación entre las auxinas, el bajo grado de esterificación de las pectinas y la rigidez de la pared celular en la formación de nuevos órganos en el meristemo apical de *Arabidopsis*. La reducción de la rigidez de la pared de las células de la región periférica causada por las auxinas requiere de una disminución en la esterificación de las HGs. La presencia de dominios en la pared celular con un bajo grado de esterificación de pectinas es suficiente para inducir el primordio pero no para el desarrollo completo del órgano, proceso estrictamente dependiente de auxinas (11).

Función de las poligalacturonasas y sus inhibidores

Las poligalacturonasas (PGs) están directamente involucradas en los procesos de separación celular que incluyen desde la placa de abscisión de las hojas y frutos hasta la separación de las microsporas durante el desarrollo del polen y la emergencia de la raíz lateral a través de diferentes tipos celulares de la raíz. En *Arabidopsis*, se han reportado 69 genes que podrían codificar para PGs que presentan diferentes patrones de expresión espacio-temporal. En general, las diferentes PGs se expresan en zonas de los tejidos en los que es necesario que tenga lugar una correcta separación celular. Estos eventos de separación que dan lugar a la abscisión de los órganos o a la dehiscencia son fundamentales para el desarrollo vegetal, especialmente durante los procesos reproductivos. Algunos ejemplos son los procesos relacionados con polinización, maduración del fruto y dispersión de las semillas (12).

La regulación de la actividad de las PGs está mediada por unas proteínas de la familia de proteínas con regiones repetidas ricas en leucina (LRR, Leucine Rich Repeat) que inhiben *in vitro* su actividad (PGIPs, Fig. 2). Aunque no se conoce el mecanismo de inhibición, los estudios de interacción *in vitro* sugieren que las PGIP's pueden unirse a la pectina y competir con las PGs. El estudio de estos inhibidores se ha dirigido principalmente hacia su

participación en defensa ya que inhiben la actividad de las PGs producidas por diferentes organismos patógenos. Sin embargo, la participación de estas proteínas también ha sido demostrada en diferentes aspectos importantes del desarrollo vegetal incluyendo la floración. La PGIP FOR1 de *Oryza sativa* es un elemento importante en el mantenimiento del primordio floral y la PGIP FLOR1 de *Arabidopsis* está involucrada en la transición de meristemo vegetativo a floral (13).

Localización subcelular de las proteínas moduladoras de pectina

En general, los mecanismos que controlan la secreción y la posterior acumulación de las proteínas en la pared celular no han sido clarificados. Para proteínas relacionadas con la modulación de la pectina se han descrito diferentes mecanismos de secreción y acumulación en la pared. PMEs, PMEIs, PGs y PGIPs han sido descritas en diferentes proteomas de pared celular de células de diferentes tejidos en diferentes especies de plantas. Únicamente el dominio catalítico de las PMEs ha sido detectado en estos proteomas, pero se ha determinado que el dominio inhibitorio es indispensable para su secreción y posterior localización en la pared celular. En el caso de las PMEIs, se ha reportado que la PME11 es una proteína que se ancla a la cara externa de la membrana mediante un Glicosil fosfato inositol (GPI) que juega un papel fundamental en su localización y permanencia en la pared celular. La localización intracelular de diferentes PGIP's, posiblemente localizadas en vesículas, ha sido ampliamente reportada pero recientemente se ha demostrado que, en ausencia de PGs, PGIP2 se internaliza vía endosomas sugiriendo su localización transitoria en la pared celular (14).

Detección de los cambios en el patrón de metil esterificación de las pectinas durante el desarrollo vegetal

Durante el desarrollo de la planta, los diferentes tipos celulares pueden presentar cambios en los patrones de metil esterificación de las pectinas en dominios discretos de la pared celular. Estos patrones dependen de factores de regulación de la actividad de las PMEs tales como el pH, disponibilidad de iones, grado de metil esterificación del sustrato, concentración de celulosa y diferencias potencialmente intrínsecas en modo de acción de las isoformas respectivas (1,10). Estos dominios pueden ser determinados por anticuerpos específicos; JIM5 para las pectinas demetil esterificadas como se muestra en la Figura 4 y JIM7 con un alto

grado de metil esterificación. Con esta herramienta se ha podido determinar una localización heterogénea tanto a nivel celular como de tejido. Aunque el marcaje con estos anticuerpos muestra únicamente una instantánea de la dinámica del grado de esterificación de las pectinas durante un proceso, esta información generada dentro del contexto fisiológico permite un mayor conocimiento del proceso. Con estas herramientas, los cambios en la actividad de las diferentes enzimas y proteínas que regulan el grado de metil esterificación de la pectina obtenidos en las plantas transgénicas pueden ser estudiadas localmente para facilitar la interpretación de los diferentes fenotipos.

Participación de las pectinas durante la división celular

A lo largo del ciclo de vida, las plantas presentan zonas específicas de alta proliferación celular principalmente en las regiones apicales del tallo (Stem Apical Meristem, SAM) y de la raíz (Root Apical Meristem, RAM), involucradas en la formación de nuevas células y el inicio de la formación de órganos. El proceso de división celular en plantas implica la formación de nueva pared celular (placa celular), que en *Arabidopsis* se lleva a cabo en aproximadamente 50 minutos, en el sitio de división cortical. Este sitio de división se establece a partir de un rearrreglo drástico de los microtúbulos que forman la banda de la preprofase (PPB), el huso mitótico y el fragmoplasto. Al inicio de la mitosis, los microtúbulos se despolimerizan y se rearreglan formando la PPB alrededor del núcleo. La placa celular se forma mediante la fusión de vesículas dirigidas desde la red del trans golgi (Trans Golgi Network, TGN) hacia el fragmoplasto y se ensambla durante la telofase (15). El fragmoplasto está compuesto de dos discos opuestos de microtúbulos cortos y filamentos de actina y con la placa celular se expande centrífugamente hacia la periferia de la célula a medida que avanza la citocinesis. Finalmente, la placa celular se une a la pared celular de la célula madre para completar la citocinesis (16). Desde etapas tempranas de su formación, la placa celular presenta un alto contenido de pectinas y, a diferencia de las paredes celulares primarias, contiene calosa y carece de celulosa.

Dentro de los genes que se requieren para el proceso de citocinesis en células vegetales se encuentran los necesarios para la síntesis de los polisacáridos de la placa celular que constituirá la nueva pared celular. Aunque durante muchos años se asumió que las vesículas secretoras con polisacáridos recién sintetizados eran la única fuente, recientemente se ha sugerido la contribución de

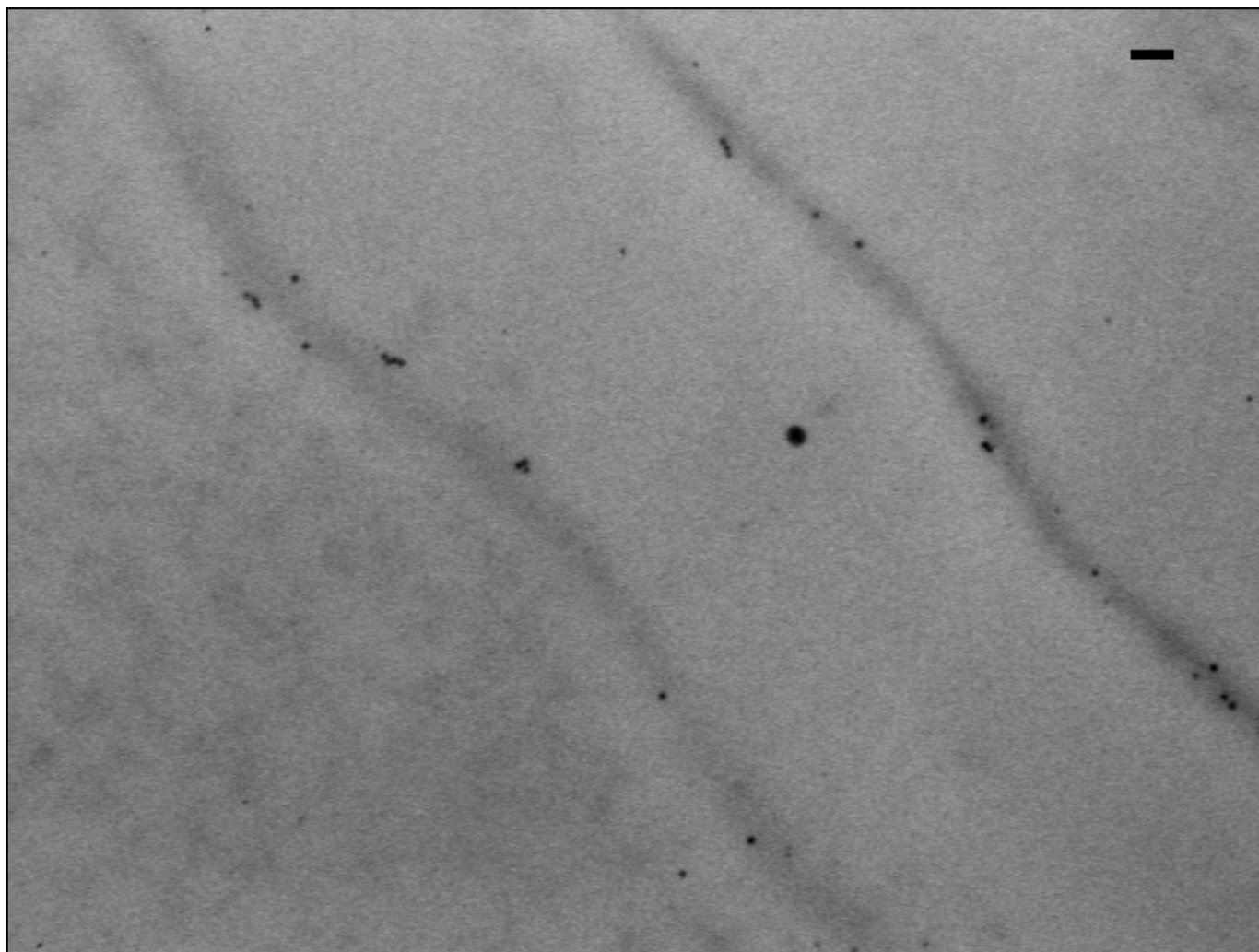


Figura 4. Inmunolocalización de pectinas desmetil esterificadas en células meristemáticas de raíces de *Arabidopsis thaliana*. La micrografía electrónica presenta la inmunolocalización de JIM5 en la pared celular de células meristemáticas. C, citoplasma; PC, pared celular; LM, lámina media; EI, espacio intracelular. Los puntos son artefactos de la cámara fotográfica. La barra corresponde a 100nm.

la vía endocítica a la formación de la placa celular. Material de la superficie celular incluyendo proteínas de membrana plasmática, componentes de la pared celular y marcadores de endocitosis aplicados de manera exógena, son rápidamente endocitados y liberados en la placa celular en formación (17). La utilización de anticuerpos contra pectinas con diferente grado de esterificación y de mutantes con defectos en el proceso de endocitosis ha permitido determinar que éstas pueden ser internalizadas activamente en células del ápice de la raíz. ARF-GEF-GNOM (ADP rybosilation factor-GTP exchange factor) es una GTPasa de la familia ARF involucrada en el proceso de endocitosis. Se ha descrito que esta proteína se localiza en endosomas que reciclan pectinas. Por otro lado, las células del mutante *gnom/emb30*, presentan paredes celulares abe-

rrantes debido a que las pectinas están localizadas de manera anormal (18).

En particular, las pectinas demetil esterificadas están en mayor cantidad durante la formación de la placa celular (17). Sin embargo, es necesario generar más información para entender la participación de este tipo de pectinas en los procesos que se llevan a cabo en formación de la placa celular y la reestructuración de la pared de la célula madre durante la división celular.

Un evento fundamental durante la deposición de la placa celular es la formación de plasmodesmos primarios (PD's). Los PD's son estructuras intercelulares que forman un continuo citoplásmico entre las células vecinas. Estas estructuras complejas regulan el paso de moléculas entre las células, dependiendo del tejido, estado de desarrollo y na-

turalidad de las moléculas. Estas moléculas, además de iones y carbohidratos, pueden ser proteínas como factores de transcripción y diferentes tipos de ARNs. Los PD's primarios se forman durante la división celular cuando nueva membrana plasmática y pared celular depositada es adherida a componentes del retículo endoplásmico que ha sido atrapado en el fragmoplasto. Los PD's están ubicados en regiones de la pared celular enriquecida con pectina y presenta de manera particular glucanos solubles (β -1,3-glucano ó calosa) depositados en la región del cuello del PD. Estas regiones de la pared celular, con las características particulares que le confieren una gran capacidad de respuesta, son fundamentales para la función de los PDs (19).

Señalización y Mantenimiento de la Integridad de la Pared celular

Las células vegetales necesitan mantener la integridad funcional de la pared celular durante el proceso de morfogénesis. Durante el desarrollo vegetal, la pared celular presenta cambios en su estructura que pueden debilitarla y generar señales que indiquen a la célula la posibilidad de un daño. Por otro lado, estos cambios en la estructura también podrían hacer más susceptibles a las células y presentar un mayor daño durante la interacción con los patógenos y en condiciones ambientales adversas. Estas señales pueden ser físicas, tal como se ha descrito para las levaduras, o químicas como los OGAs derivados de pectinas, y pueden inducir cambios en la expresión de diferentes genes involucrados en el mantenimiento de la integridad de la pared celular. Recientemente, se ha sugerido

que los receptores de los OGAs son las proteínas cinasas asociadas a pared (Wall-Associated Kinases, WAK) que están involucradas tanto en la regulación de la elongación de la pared como en respuestas de defensa a patógenos. Se considera que las WAKs son receptores potenciales involucrados en la señalización para el mantenimiento de la integridad de la pared celular. Por otro lado, la interacción del dominio extracelular de las WAKs con regiones de HG que interaccionan con calcio sugiere que este tipo de proteínas puede estar involucrado en sensor cambios en la estructura de la pectina antes de su degradación y generación de los OGAs (3).

Perspectivas

En los últimos años se han generado una gran cantidad de datos que demuestran la importancia de la regulación del grado de metil esterificación de las HG. En general, se ha establecido que la actividad de PME's y su regulación por las proteínas inhibidoras (PMEIs) son fundamentales para controlar el grado de esterificación en diferentes regiones de la pared celular, proceso que es determinante en diferentes etapas del desarrollo de la planta. Sin embargo, no se ha generado suficiente información para establecer la función de la gran cantidad de isoformas y la especificidad de su regulación por PMEIs. Asimismo, un aspecto fundamental para comprender la importancia de las modificaciones en la estructura de las pectinas durante el desarrollo vegetal está relacionado con la participación de otras familias de proteínas que podrían estar involucradas en este proceso.



REFERENCIAS

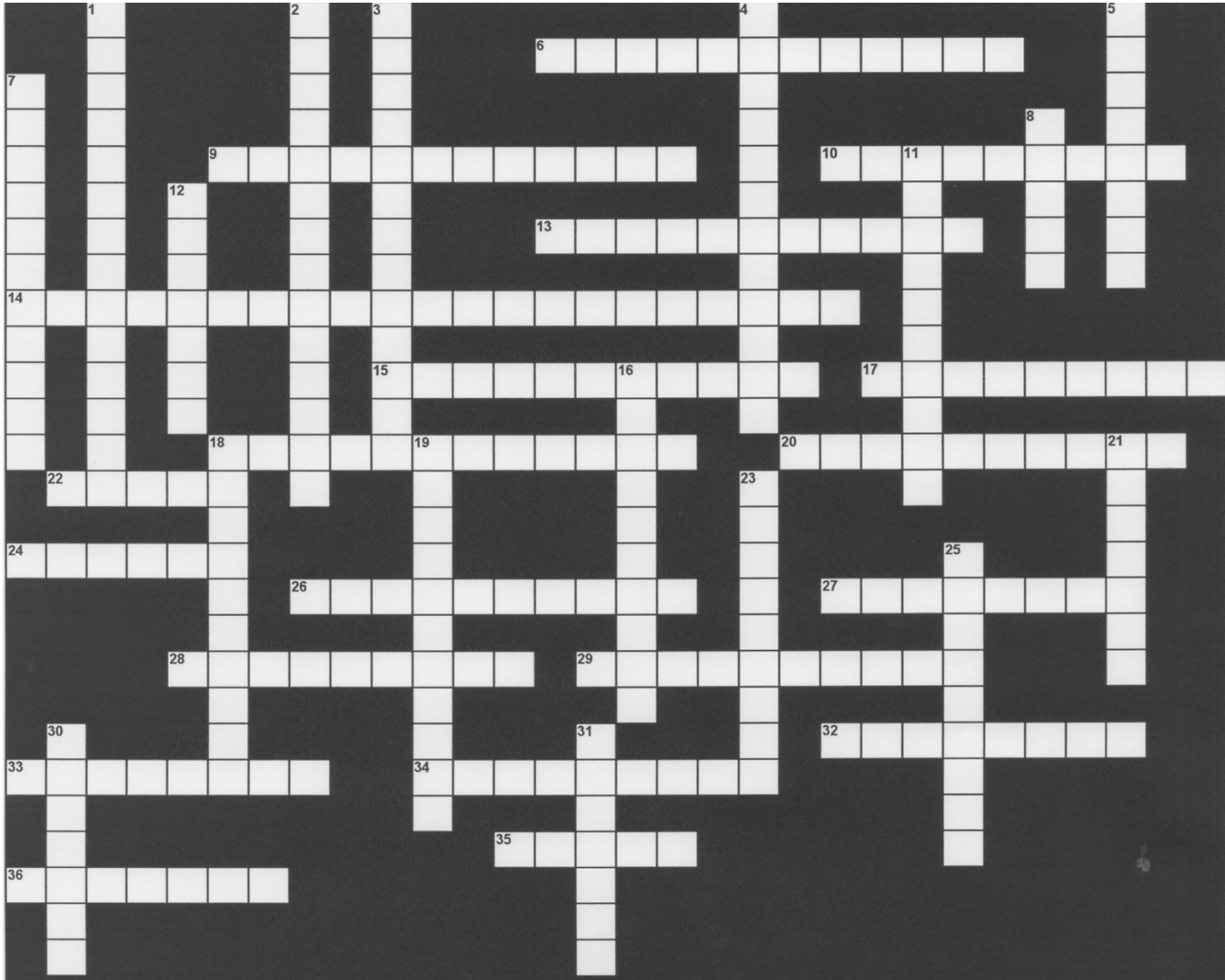
- Willats WGT, Knox JP, Mikkelsen JD (2006) Pectin: new insights into an old polymer are starting to gel. *Trends Food Sci Tech* 17:97-104.
- Carpita N, Gibeaut DM (1993) Structural models of primary cell walls in flowering plants -consistency of molecular structure with the physical properties of the walls during growth. *Plant J* 3:1-30.
- Wolf S, Hématy K, Höfte H (2012) Growth control and cell wall signaling in plants. *Annu Rev Plant Biol* 63:7.1-7.27.
- Ridley B, O'Neil MA, Mohnen D (2001) Pectins: structure, biosynthesis, and oligosaccharide-related signalling. *Phytochem* 57:929-967
- Mohnen D (2008) Pectin structure and biosynthesis. *Curr Opin Plant Biol* 11:266-277.
- Pelloux J, Rustérucchi C, Mellerowicz EJ (2007) New insights into pectin methylesterase structure and function. *Trends Plant Sci* 12:267-277.
- Röckel N, Wolf S, Kost B, Rausch T, Greiner S (2008) Elaborate spatial patterning of cell-wall PME and PME1 at the pollen tube tip involves PME1 endocytosis, and reflects the distribution of esterified and de-esterified pectins. *Plant J* 53:133-143.
- Müller K, Levesque-Tremblay G, Bartels S, Weitbrecht K, Wormit A, Usadel B, Haughn G, Kermode A R. (2013). Demethylesterification of cell wall pectins in *Arabidopsis thaliana* plays a role in seed germination. *Plant Physiol* 161:305-316.
- Chebli Y, Kaneda M, Zerzour R, Geitmann A (2012) The cell wall of the *Arabidopsis* pollen tube -spatial distribution, recycling, and network formation of polysaccharides. *Plant Physiol* 160: 1940-1955.
- Yoneda A, Ito T, Higaki T, Kutsuna N, Saito T, Ishimizu T, Osada H, Hasezawa S, Matsui M, Demura T. (2010) Cobtorin target analysis reveals that pectin functions in the deposition of cellulose microfibrils in parallel with cortical microtubules. *Plant J* 64:657-667.
- Braybrook SA, Peaucelle A (2013) Mechano-chemical aspects of organ formation in *Arabidopsis thaliana*: The relationship between auxin and pectin. *PLOS One* 8(3): e57813.
- Ogawa M, Kay P, Wilson S, Swain SM (2009) *Arabidopsis* dehiscence zone polygalacturonase 1 (ADPG1), ADPG2, and QUARTET 2 are polygalacturonases required for cell separation during reproductive development in *Arabidopsis*. *Plant Cell* 21:213-233.
- Tortii S, Formara F, Vincent C, Andres F, Nordström K, Göbel U, Knoll D, Schoof H, Coupland G (2012) Analysis of the *Arabidopsis* shoot meristem transcriptome during floral transition identifies distinct regulatory patterns and a leucine-rich repeat protein that promotes flowering. *Plant Cell* 24:444-462.
- De Caroli M, Lenucci MS, Di Sansebastiano GP, Dalessandro G, De Lorenzo G, Piro G (2011) Protein trafficking to the cell wall occurs through mechanisms distinguishable from default sorting in tobacco. *Plant J* 65: 295-308.
- Jurgens G (2005) Cytokinesis in higher plants. *Annu Rev Plant Biol* 56:281-29.
- Rasmussen CG, Humphries JA, Smith LG (2011) Determination of symmetric and asymmetric division planes in plant cells. *Annu Rev Plant Biol* 62:387-409.
- Dhonukshe P, Baluska F, Schlicht M, Hlavacka A, Samaj J (2006) Endocytosis of cell surface material mediates cell plate formation during plant cytokinesis. *Dev Cell* 10:137-150.
- Geldner N, Anders N, Wolters H, Keicher J, Kornberger W, Muller P, Delbarre A, Ueda T, Nakano A, Jürgens G (2003) The *Arabidopsis* GNOM ARF-GEF mediates endosomal recycling, auxin transport, and auxin-dependent plant growth. *Cell* 112:219-230.
- Burch-Smith TM, Zambryski PC (2012) Plasmodesmata paradigm shift: regulation from without versus within. *Annu Rev Plant Biol* 63- 22.

CRUCIBIOQ[®]

LA CÉLULA

Yolanda Saldaña Balmori y Héctor Javier Delgadillo Gutiérrez

Correo E: balmori@laguna.fmedic.unam.mx; hdelga@correo.xoc.uam.mx



HORIZONTALES

- 6** Orgánulo muy complejo de doble membrana, en sus crestas poseen enzimas que están encargadas de la oxidación final de las moléculas alimenticias y liberan la energía para el trabajo en forma de ATP.
- 9** Proceso anaeróbico realizado por algunas bacterias o levaduras que genera productos

con oxidación incompleta como el etanol o el ácido láctico; éste último también se produce cuando un individuo realiza una gran actividad muscular y no hay suficiente oxígeno para completar la oxidación, lo que ocasiona fatiga muscular.

- 10** Presentes en algunas células bacterianas, son pequeñas moléculas de DNA circular que en alguna región de éste, pueden codificar la resistencia a los antibióticos, lo que conduce a que la célula sintetice una proteína que impida la acción del antibiótico.

- 13** Es el proceso mediante el cual la célula introduce partículas o moléculas englobándolas mediante una invaginación de la membrana plasmática formando una vesícula.
- 14** Mecanismo mediante el cual los diferentes orgánulos mantienen en un sistema cerrado, las concentraciones de los componentes necesarios para su funcionamiento.
- 15** Células sanguíneas, no tienen núcleo, ni mitocondrias, las estructuras maduras tienen forma de discos bicóncavos, la energía para su funcionamiento proviene de la glucólisis anaeróbica y de la vía del fosfogluconato, su principal función es el transporte del oxígeno hacia los diferentes tejidos del cuerpo.
- 17** Son orgánulos de una sola membrana y contienen a las enzimas digestivas intracelulares, ya que gracias a ellos se degradan las moléculas y estructuras que han dejado de funcionar, de esta manera participan en la defensa de la célula.
- 18** Presentes en organismos autótrofos, pueden tener tres membranas, una externa que es permeable, la intermedia es selectiva y controla el movimiento molecular y la interna o membrana tilacoide es en donde se encuentran las proteínas y pigmentos que permiten convertir la energía luminosa en energía química al sintetizar a los carbohidratos mediante la fotosíntesis.
- 20** Son estructuras durmientes por las que algunas bacterias Gram positivas pueden mantenerse cuando las condiciones ambientales no les son propicias; en este estado pueden sobrevivir en la presencia de detergentes, desinfectantes, radiaciones gamma, luz ultravioleta, temperaturas altas, etc. durante mucho tiempo.
- 22** Orgánulo formado por una serie de sacos membranosos que se encarga de fosforilar o glicosilar a los lípidos y las proteínas producidas dentro de la célula como una etapa previa a su expulsión, la que es realizada por las vesículas de secreción que los transportan fuera de la célula por exocitosis.
- 24** Rige todas las funciones de la célula, es el componente fundamental de los eucariotes, posee una doble membrana y se comunica con el resto de la estructura a través de poros.
- 26** En este grupo quedan incluidos los protozoarios unicelulares, la mayoría de las algas y plantas, hongos y animales multicelulares; estos organismos están constituidos por células muy complejas que miden de 10 a 100 μm , en ellas hay diversos orgánulos con funciones muy específicas, por ejemplo en las mitocondrias de la célula animal se lleva a cabo la mayor parte del metabolismo aeróbico, o en los vegetales los cloroplastos participan en la fotosíntesis.
- 27** Presente en las células procariotas, contiene al cromosoma bacteriano y a los complejos que regulan la síntesis de DNA y la expresión de los genes.
- 28** Organismos unicelulares, tienen una gran diversidad bioquímica que les permiten desarrollar múltiples funciones, algunos representantes son patógenos para el humano ocasionando enfermedades como el cólera o la tuberculosis, mientras que otros como los actinomicetos pueden producir antibióticos; así mismo, otros participan en la transformación de nitrógeno molecular en amoníaco en las plantas, etc.
- 29** Son formadas en la médula ósea a partir de células pluripotenciales, tienen una función fagocítica de bacterias y productos de desecho de los tejidos, además participan en la respuesta innata a las infecciones; según el órgano donde actúen reciben diversos nombres: osteoclasto en hueso, microglia en sistema nervioso central, células de Kupffer en hígado, histiocito en tejido conjuntivo, etc.
- 32** Sistema endoplásmico constituido por canales, cisternas y túbulos, su forma y abundancia dependen de las funciones y la especialización de la célula; puede ser liso o rugoso, el liso interviene en la síntesis de la mayoría de los lípidos que forman parte de todas las membranas de la célula y el rugoso está cubierto de los ribosomas y produce proteínas.
- 33** Presente tanto en la célula como en los orgánulos, está constituida por fosfolípidos y proteínas, es una barrera que regula el transporte selectivo de moléculas, iones y agua mediante una serie de sistemas de transporte; también hay moléculas de colesterol que le proporcionan rigidez y una cadena corta de carbohidratos que pueden contribuir a la unión entre las células.
- 34** Son las entidades subcelulares especializadas en una función muy específica lo que le da una mayor eficacia a los procesos celulares; tienen una membrana que permite la compartimentalización de los metabolitos para sus funciones.
- 35** En los vegetales esta estructura celular está constituida por celulosa, en las bacterias por peptidoglicanos mientras que las células animales no la poseen.
- 36** Filamento largo helicoidal que a las bacterias les ayuda a su desplazamiento, es propulsado por un motor rotatorio que utiliza la energía proveniente de un gradiente electroquímico; está constituido aproximadamente por 20 proteínas y la velocidad de su giro es de 200 a 1000 rpm.

VERTICALES

- 1** Es una red de tubos que producen y transportan material dentro de las células eucariotas, estructura formada por túbulos ramificados limitados por membrana y sacos aplanados que se extienden por toda el citoplasma y se conectan con el núcleo.
- 2** Mecanismo por el cual las células de una especie sufren modificaciones y dan lugar a otro tipo especializado de células dentro del mismo organismo.
- 3** Forma parte del citoplasma de las células eucariotas, es una red estructurada de naturaleza proteínica constituida por microtúbulos, microfilamentos y fibras intermedias que proporcionan a la célula animal y vegetal la forma y la posibilidad de movimiento.
- 4** Moléculas fosforiladas que forman parte de la bicapa de la membrana, son anfipáticos ya que poseen una porción de la molécula con carácter hidrofóbico y la otra es hidrofílica lo que la hace selectivamente permeable a determinadas sustancias a través de ella, mientras que otros como los fosfolípidos, actúan como segundos mensajeros.
- 5** Las presentes en los vegetales son espacios en forma de burbuja en las que se almacena agua, aceites, almidones y sales le dan rigidez o turgencia a la célula y pueden llegar a ocupar hasta un 80% del volumen total de la célula.
- 7** Constituyen aproximadamente el 80% de las células del órgano que tiene gran capacidad de regeneración, en las membranas plasmáticas de dos células contiguas hay un canalículo por el que fluye la bilis, tienen múltiples funciones como son: síntesis y almacenamiento de proteínas, metabolismo de carbohidratos y lípidos y catabolismo de toxinas y fármacos.
- 8** En el proceso de la comunicación intercelular, son las células que responden a una hormona de una manera específica, al reconocer señales químicas.
- 11** Células redondeadas de 50-200 μm , hasta un 95% de su peso son lípidos, se localizan en la epidermis y el peritoneo, los hay de dos tipos: los blancos contienen triacilglicéoles y ésteres de colesterol que ocupan la mayor superficie, su núcleo está aplanado y localizado en la periferia celular, almacenan gran cantidad de energía para el organismo; mientras que los pardos son característicos del estado fetal y de algunos animales que hibernan, su principal función es termogénica.
- 12** Proteínas que atraviesan de lado a lado la membrana son específicas para el transporte de un ión determinado y se abren o cierran en respuesta a una señal.
- 16** Localizados en el núcleo, en ellos se encuentra el material genético organizado, en estas estructuras los genes se encuentran alineados, están constituidos por DNA asociado a dos tipos de proteínas, las histonas (que son ricas en arginina y lisina) y no histonas (con un porcentaje semejante de aminoácidos básicos y ácidos).
- 18** Estructura celular semilíquida que da forma a la célula, en la que se encuentran suspendidos los orgánulos, en este compartimento se encuentran las enzimas que participan en vías como la glucólisis, gluconeogénesis, glucogenólisis, síntesis de ácidos grasos, entre otras.
- 19** Los organismos que constituyen este grupo son unicelulares, no tienen núcleo y su estructura es muy sencilla; miden de 1 a 10 μm de diámetro; se clasifican en tres categorías: los cocos que son esféricos, los bacilos que son alargados y los espirilos que son helicoidales.
- 21** Son anucleadas, tienen un solo cromosoma celular, no son sensibles a agentes antimicrobianos, son llamadas extremófilas debido que sobreviven a temperaturas muy altas o muy bajas, con una alta salinidad y a presiones elevadas; dadas estas características se emplean en procesos de biorreparación degradando contaminantes en los desechos tóxicos.
- 23** Pequeñas estructuras distribuidas en el citoplasma y en el retículo endoplásmico, en ellos ocurre la producción de proteínas para la célula.
- 25** Presentes en algas y plantas, se forman a partir de las necesidades dadas por la diferenciación celular, son de dos tipos: los leucoplastos que almacenan almidón o proteínas y los cromoplastos que son los responsables del color de las hojas, flores y frutos.
- 30** Estructuras vivas muy complejas que representan la unidad fundamental de la vida, poseen múltiples funciones, son de tamaño pequeño; en los procariotes contiene de 3,000 a 6,000 compuestos distintos, a diferencia de que las de los eucariotes poseen aproximadamente 100,000 moléculas diferentes.
- 31** Indispensable para la sobrevivencia de cualquier organismo; en la célula eucariota la mayor parte se transforma en la mitocondria cuando el transporte de electrones la liberan, misma que se utiliza para el transporte de protones desde la matriz hacia el espacio intermembranal, generando un gradiente electroquímico que propicia la síntesis de ATP.

UN ACOPLAMIENTO α -MENTE INESPERADO: KDEL-R SE UNE A PROTEÍNAS G

Augusto Ortega Granillo¹, Eva Carolina Soto Tinoco², Jessica Abigail Feria Pliego³

¹Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

²Departamento de Neuropatología Molecular, Instituto de Fisiología Celular, UNAM.

³Departamento de Biología Celular y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

KDEL-R es un receptor conocido por su participación en el transporte retrógrado de chaperonas del aparato de Golgi al retículo endoplásmico. Su unión a estas proteínas, activa la familia de cinasas Src. Gracias al trabajo reportado por Giannotta et al., 2012, ahora se sabe que este receptor está acoplado a proteínas G, específicamente a $G\alpha q/11$.

La comunicación entre organelos celulares a través de tráfico de membranas, es un sistema dinámico altamente regulado. En este proceso, está involucrado el movimiento de proteínas desde el retículo endoplásmico hacia el aparato de Golgi. Aquí, éstas se procesan y son enviadas a su destino, ya sea la membrana plasmática u otros organelos.

Se han propuesto dos modelos que explican el control del tráfico vesicular. El primero es dependiente de la concentración de los cargos, así como de su auto-ensamblaje con complejos moleculares. El segundo depende de circuitos de señalización que regulan las tasas de transporte para mantener la homeostasis. Sin embargo, se cree que un escenario más real sería la integración de ambos mecanismos.

Está reportado que el receptor KDEL (KDEL-R) participa en la regulación del tráfico a través del aparato de Golgi. En el modelo planteado por Pulvirenti, se propone que el aparato de Golgi actúa como sensor del tráfico proveniente del retículo endoplásmico (1). La señal primaria relacionada con el tráfico está dada por el arribo de chaperonas al aparato de Golgi. Estas proteínas se unen al receptor mediante el motivo conformado por los aminoácidos KDEL. Esta unión activa a cinasas de la familia de Src, lo cual provoca una cascada de fosforilación. Consecuentemente, el transporte interno se activa y las proteínas chaperonas son transportadas de regreso al retículo endoplásmico.

La estructura cristalográfica de KDEL-R se des-

conoce. Sin embargo, análisis *in silico* sugieren que el plegamiento de KDEL-R es análogo al de un receptor de siete dominios transmembranales acoplado a proteínas G (GPCR) (2). Estos estudios fueron el punto de partida para la investigación realizada por Salles y colaboradores.

En este trabajo, evaluaron la interacción entre KDEL-R y proteínas G de distintas familias. Se encontró que el receptor coimmunoprecipita únicamente con $G\alpha q/11$, que activa la vía de recambio de fosfoinosítidos/ Ca^{2+} . Al estimular el tráfico vesicular utilizando proteínas fusionadas con el péptido KDEL, se encontró que $G\alpha q/11$ se activa. Además, se observó que pulsos de tráfico hacia el aparato de Golgi incrementan el número de proteínas G que interactúan con los receptores. En el sistema anterior, las cinasas de la familia Src, que participan en el tráfico vesicular, no se activan al silenciar la expresión de $G\alpha q/11$ y los cargos no llegan a su destino (2).

La interacción de $G\alpha q/11$ con KDEL-R es ahora identificada como una pieza clave en la regulación del tráfico vesicular (Fig 1). Tradicionalmente, sólo se habían encontrado receptores funcionales acoplados a proteínas G en la membrana plasmática, por lo que encontrar este tipo de receptor activo en el aparato de Golgi, revela un mecanismo novedoso de regulación del transporte vesicular. Por lo anterior, la caracterización de receptores acoplados a proteínas G funcionales en otros compartimentos intracelulares, es una historia que recién comienza.

Referencias

1. Pulvirenti T, Giannotta M, Capestrano M, Capitani M, Pisanu A, Polishchuk RS, San Pietro E, Bezoussenko GV, Mironov AA, Turacchio G, Hsu VW, Salles M, Luini A (2008) A traffic-activated Golgi-based signalling circuit coordinates the secretory pathway. *Nat Cell Biol* 10: 912–922.

2. Giannotta M, Ruggiero C, Grossi M, Cancino J, Capitani M, Pulvirenti T, Consoli GML, Geraci C, Fanelli F, Luini A, Sallese M. (2012) The

KDEL receptor couples to $G\alpha_{q/11}$ to activate Src kinases and regulate transport through the Golgi. EMBO J. 1; 31(13): 2869-81. 

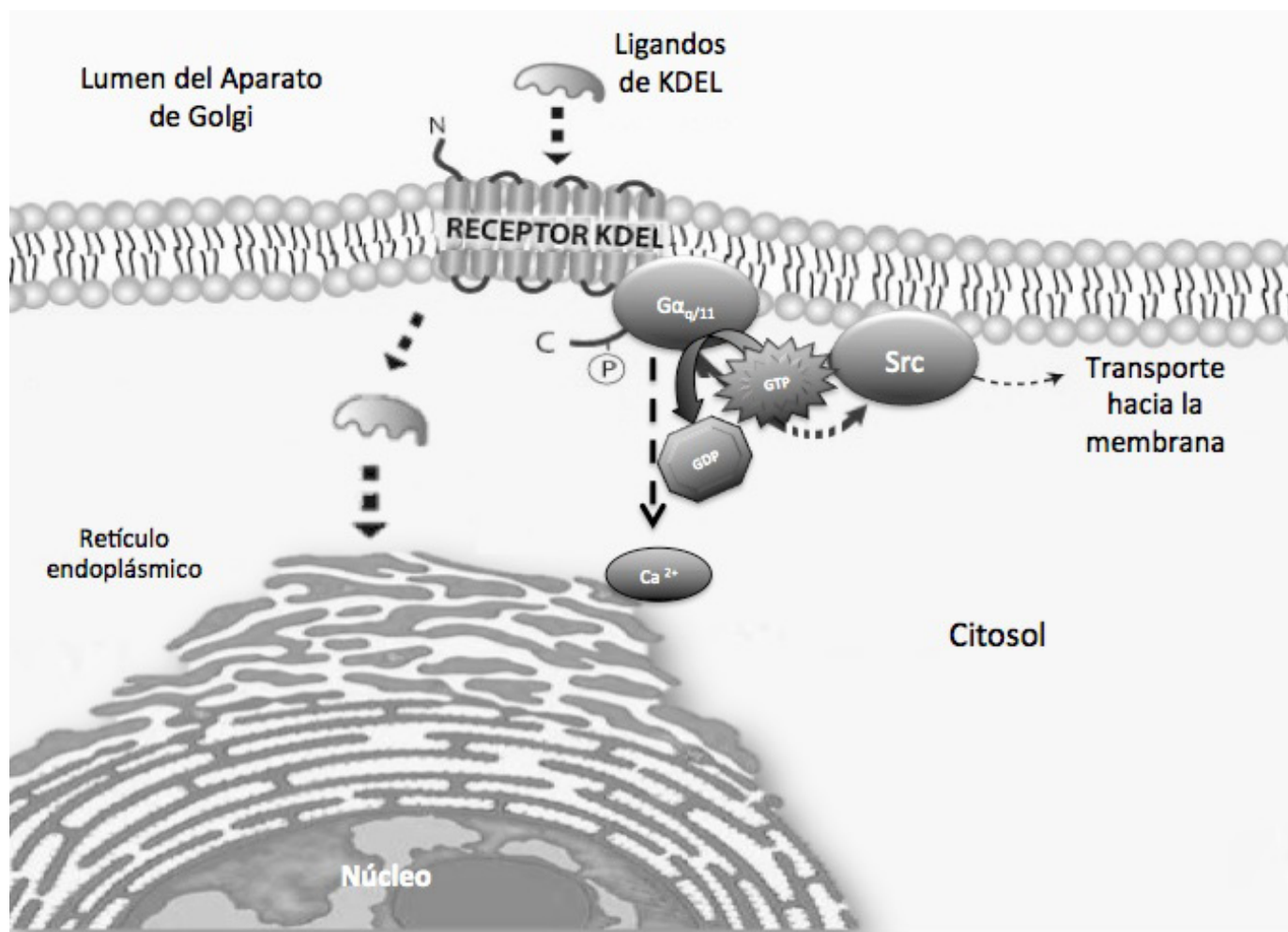
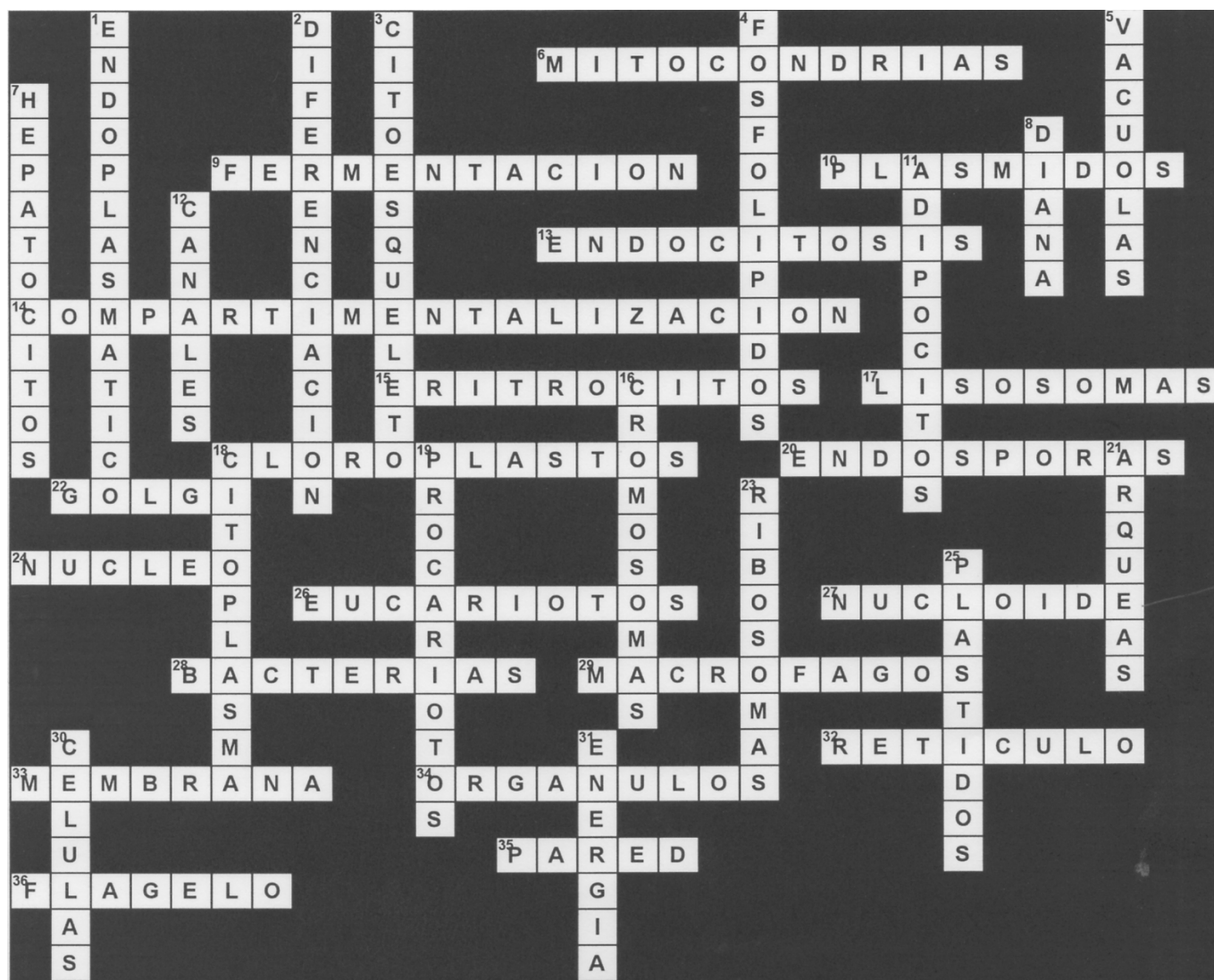


Figura 1. Modelo del funcionamiento de KDEL-R como un receptor acoplado a $G\alpha_{q/11}$.

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ[®] LA CÉLULA

Yolanda Saldaña Balmori y Héctor Javier Delgadillo Gutiérrez
Correo E: balmori@laguna.fmedic.unam.mx; hjdelga@correo.xoc.uam.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 experiencia docentes y fortalecer la enseñanza de la Bioquímica

CONVOCA

A LOS PROFESORES A PARTICIPAR EN EL XXI CONGRESO NACIONAL DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA

Que se llevará a cabo los días 1 y 2 de agosto de 2013 en el Auditorio Fernando Ocaranza de la Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad Universitaria. México D. F

El Congreso de la Asociación tiene como meta fortalecer la enseñanza de la Bioquímica y compartir las experiencias docentes, forma parte de las actividades de la Semana de Educación Bioquímica que junto con el XL Taller de Actualización Bioquímica se realiza con el apoyo del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM.

El eje temático central es **Evaluación educativa** que estará integrado por las participaciones de los profesores en las que expongan los métodos de evaluación que se ponen en práctica al enseñar Bioquímica en los diversos niveles educativos y profesionales del país, además de otros temas relacionados con la enseñanza.

Se invita a participar en este Congreso, al profesorado en general que imparte docencia en las diversas áreas en las que la Bioquímica forma parte de sus programas a participar.

BASES

- 1.- Podrán participar los(as) profesores(as) que imparten Bioquímica o áreas afines del nivel medio, medio superior, superior y posgrado.
- 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.- Todos los participantes en un trabajo deberán inscribirse al Congreso y asistir al evento, otorgándose el reconocimiento personal respectivo como ponente y asistente, siempre y cuando se cumpla con el requisitos de pago de la inscripción al Congreso.

4.- Para participar como ponente, se deberá enviar a más tardar el **20 de Junio de 2013**:

a.-El resumen del trabajo a presentar debe ser enviado a la dirección electrónica esther.revuelta@yahoo.com.mx el cual deberá estar elaborado de acuerdo al formato indicado en esta convocatoria (punto No. 8), con un máximo de 4 autores por trabajo; existe la posibilidad de aprobar un máximo de 5 trabajos para su presentación.

b.- Para profesores: el comprobante de pago bancario al Congreso (escaneado, cuidando de que el sello del banco esté en el anverso) por \$1000.00 (un mil pesos 00/100 MN) por participante y/o autor.

c.-Para estudiantes:

-Podrán asistir como ponentes al integrarse en trabajos que sean presentados por al menos un profesor participante en el Congreso, requiriendo el envío escaneado de identificación oficial que lo avale como alumno.

-Comprobante de pago bancario al Congreso (escaneado, cuidando que el sello del banco esté en el anverso) por \$500.00 (quinientos pesos 00/100 MN) por participante y/o autor.

La aportación incluye: para Socios, su inscripción como asistente y la renovación anual y para no Socios, su inscripción como asistente

5.- Las opciones de pago para participar como asistente únicamente son: Pago bancario de \$1000.00 (un mil pesos 00/100 MN) para profesores y \$500.00 (quinientos pesos 00/100 MN) para alumnos.

6.- El pago puede realizarlo en:

A.- Sucursal Bancomer al número de cuenta: 0133718123 a nombre de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica A.C. Enviando copia del voucher a la dirección electrónica esther.revuelta@yahoo.com.mx o a e-mail: ampbxampb@gmail.com (Conservar su voucher 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 oficial por dicho concepto.

C.- Las personas que sin ser ponentes asistan al Congreso y no hayan realizado su pago con anterioridad, podrán hacerlo en efectivo los días 1 y 2 de Agosto de 2013 en la mesa de Recepción del Congreso.

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

8.- Para registrar ponencias orales y carteles se deberán enviar por escrito vía correo electrónico a la dirección: email: esther.revuelta@yahoo.com.mx el resumen del trabajo deberá tener una extensión de 3 a 5 cuartillas de acuerdo a las especificaciones siguientes:

Documento elaborado en Word versión 2003, 2007, letra Arial 12, interlineado 1.5 con 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

Indicar preferencialmente el tipo de presentación deseada: oral o cartel. Se notificará la modalidad de acuerdo a disponibilidad de espacios.

- 9.- Las presentaciones corresponderán a lo establecido en los Ejes Temáticos a tratar en este Congreso.

EJES TEMÁTICOS DEL CONGRESO:

- a.- *Evaluación (concepto y tipos).*
- b.- *Métodos de evaluación.*
- c.- *Evaluación por competencias.*
- d.- *Otros.*

- 10.- 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.
- 11.- El registro se llevará a cabo a partir de la publicación de esta convocatoria hasta el 20 de junio de 2013, se les otorgará el orden de presentación conforme la recepción de los trabajos.
- 12.- Los trabajos serán revisados y en su caso, aceptados por el Comité Científico del Congreso, dándose a conocer el resultado del 25 de junio al 10 de julio de 2013.
- 13.- 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. Tel. celular 044 55 16 83 97 32 Correo E: 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. Correo E: torresmerino_manuel@yahoo.com.mx
- Marivel Rojas. Facultad de Medicina. UNAM. Tel 55 (55) 56 23 21 70 Correo E: amp_ac@bq.unam.mx



ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA, A.C.

CONVOCA A LA COMUNIDAD ACADÉMICA NACIONAL A PARTICIPAR EN EL

XXI CONGRESO NACIONAL DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA

1 y 2 DE AGOSTO DE 2013

**A LLEVARSE A CABO EN EL AUDITORIO DOCTOR FERNANDO OCARANZA DE LA FACULTAD DE MEDICINA,
UNAM en CIUDAD UNIVERSITARIA**

TOPICO CENTRAL: "EVALUACIÓN EDUCATIVA"

Tópicos selectos en Bioquímica: Conferencias
magistrales

EJES TEMATICOS PARA PRESENTACIONES ORALES:

- A.-EVALUACIÓN, CONCEPTO Y TIPOS**
- B.-METODOS DE EVALUACIÓN**
- C.-EVALUACIÓN POR COMPETENCIAS**
- D.-OTROS.**

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, en compartir:

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

PARTICIPA, ASISTE, COMPARTE TU EXPERIENCIA

FECHA LÍMITE PARA INSCRIPCIÓN DE TRABAJOS: 20 DE JUNIO de 2013, formato en Word (2003, 2007), envío por correo electrónico. Ver Convocatoria

Informes e inscripciones:

María Esther Revuelta Miranda. Tel 044 55 16 83 97 32, e-mail: esther.revuelta@yahoo.com.mx

Juan Manuel Torres Merino. 044 55 20 86 26 11, e-mail: ampbxampb@gmail.com

Maribel Rojas. Tel (55) 56 23 21 70, e-mail: amp_ac@bq.unam.mx



LA SOCIEDAD MEXICANA DE BIOQUÍMICA, A.C.

**Con base en el Artículo Sexagésimo Séptimo
de sus estatutos vigentes**

CONVOCA A TODOS LOS SOCIOS NUMERARIOS:

A presentar propuestas de candidaturas de socios numerarios para ocupar los puestos de Vicepresidente (uno), Subsecretario (uno) y Miembros de la Comisión de Admisión (cuatro) para el bienio 2013-2015. Las propuestas que realice la membresía deben hacerse llegar por escrito del 1 de abril al 31 de mayo a la Mesa Directiva actual (bienio 2011-2013) y estar firmadas (de puño y letra), acompañadas de un breve resumen curricular del candidato propuesto (una cuartilla) y de un escrito donde éste exprese su aceptación a participar en las elecciones. La propuesta o propuestas podrán ser enviadas desde un correo electrónico registrado en el directorio actualizado de la SMB o bien:

Enviar las propuestas por correo o mensajería a:

Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C.
Atención: Sra. Guadalupe Ramírez
Oficina SMB en el Instituto de Fisiología Celular, UNAM
Apdo. Postal 70-600
04510 México D.F.

por correo electrónico a: infosmb@ifc.unam.mx

La recepción de propuestas se cerrará durante la Asamblea General Ordinaria convocada para el día 6 de junio de 2013 a las 17:00 hrs en el Auditorio Antonio Peña Díaz del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM.

La convocatoria completa puede ser consultada en el portal de la SMB en la siguiente dirección:

<http://www.smb.org.mx>

Atentamente
Mesa Directiva 2011-2013

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

La REB es una revista dedicada a la divulgación, difusión, discusión, análisis y presentación de resultados derivados de investigaciones originales en temas relevantes en el campo de la bioquímica y áreas afines. La Revista está dirigida a investigadores, profesores y estudiantes de posgrado, licenciatura y educación media superior. Los trabajos que se someten a evaluación para su posible publicación no deben de haberse presentado total o parcialmente en otras publicaciones.

Se aceptan únicamente contribuciones originales con estricto contenido científico en forma de artículos de investigación, de revisión, de crítica, de análisis y otras comunicaciones que tengan que ver con diversas formas de estimular el aprendizaje de la bioquímica y sirvan de apoyo a investigadores, profesores y alumnos, tanto en aspectos de investigación, académicos y de actualización.

I. Los artículos se deben ajustar a los siguientes lineamientos editoriales:

- 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 departamento, institución, ciudad, estado y 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) Resumen. Se deberán incluir dos resúmenes, uno en idioma español y uno en inglés (Abstract) de no más de 350 caracteres.
- 3) Palabras clave. Se deberá proporcionar de tres a seis palabras clave en idioma español y en inglés.
- 4) Texto. El artículo deberá ser escrito en el procesador de textos "Word", con una extensión máxima recomendada 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.
- 5) 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 para los artículos:

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, Ann Arbor, Michigan, USA, 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. 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 pueden presentarse en colores, con fondo y sombreado. Las tablas deben de estar en "Word" sin formatos especiales y 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 después de la

reducción. En caso de emplear figuras previamente publicadas, deberá darse el crédito correspondiente y en su caso 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 y entre paréntesis (Fig. 2). Las tablas siempre llevarán la primera letra a mayúscula y entre paréntesis (Tabla 2).

7) Abreviaturas. Las abreviaturas seguirán las normas de la IUPAC, aquellas específicas o poco comunes deberán definirse entre paréntesis, la primera vez que se utilicen.

II. Otras comunicaciones incluyen: resúmenes de artículos científicos interesantes, relevantes o significativos, información científica o académica de interés general, avisos de reuniones académicas y cursos, problemas teóricos, ejercicios prácticos, juegos didácticos con orientación educativa, bolsa de trabajo o comentarios de artículos publicados previamente en la REB, cartas al editor, entre otras. Éstas deberán seguir los siguientes lineamientos:

- 1) El contenido deberá ser desarrollado en forma resumida y de una manera explícita.
- 2) Se aceptará un máximo de 10 referencias que se citarán entre paréntesis en el texto, como se indica en el inciso I-5. Se podrán incluir figuras o tablas, 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 lo menos por tres revisores seleccionados por el Comité Editorial a quienes se les enviará el trabajo con los autores en anónimo y quienes en todo momento

permanecerán anónimos para los autores y entre ellos; los revisores opinarán sobre la relevancia del trabajo en un lapso no mayor a un mes. Las correcciones y sugerencias de los revisores serán enviadas con anonimato entre ellos al Editor en Jefe. El resultado de la evaluación puede ser: rechazado, enviado para correcciones o aceptado. Una vez obtenida una evaluación global, el Editor en Jefe enviará las evaluaciones al autor responsable para que corrija e incorpore en el manuscrito las diferentes observaciones o en su caso, indique su opinión a observaciones que considere discutibles en los dictámenes de los revisores. El manuscrito corregido por los autores deberá ser devuelto a la Revista, en un lapso no mayor a 30 días naturales; de otra forma se considerará como un manuscrito enviado por primera vez. De ser necesario el Comité Editorial podrá enviar nuevamente el manuscrito corregido a los revisores para tener una nueva ronda de revisión, todo ello continuando con el anonimato. 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 indicar plenamente su adscripción con teléfono, dirección electrónica y postal para comunicaciones posteriores. En el texto del mensaje enviado se deberá 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. En el mismo texto se debe de aclarar que el trabajo no ha sido enviado a otra revista en su forma total o parcial, para su evaluación o que el mismo está en proceso de publicación en otra revista o en otro tipo de publicación. De igual manera se debe de aclarar que no existe conflicto de intereses entre los autores que envían el trabajo.