



BEB 82

BOLETIN DE EDUCACION BIOQUIMICA

VOLUMEN I

Núm. 3

SEPTIEMBRE 1982

EDITORIAL

LA EVALUACION DE LA INVESTIGACION BIOQUIMICA

La crisis económica por la que atraviesa nuestro país ha incidido en el progreso de diversos programas de investigación, de desarrollo tecnológico y de formación de personal, tal como ocurre por las bajas presupuestales globales o el programa de becas de CONACYT, otras instituciones de apoyo o las propias entidades educativas.

Aunque se ha tratado de impulsar tanto los aspectos básicos como los aplicativos y tecnológicos de la bioquímica, en general la tendencia ha sido hacia las actividades de ciencia básica. Estamos conscientes, por otra parte, de que ante la necesidad de afirmar políticas sociales y de desarrollo, se confiere importancia creciente a las actividades en el campo de la tecnología y la aplicación de los conocimientos. Así, parece inminente la implantación de medidas más racionales para que los recursos disponibles para la investigación se utilicen de la manera más óptima y reorientar nuestra actividad científica en función de los planteamientos y preocupaciones políticas y económicas de nuestro país.

Tanto en las instituciones educativas que realizan investigaciones —UNAM, IPN, etc.— como en ciertos organismos de apoyo como el CONACYT, en los últimos años se ha exigido a los grupos de investigación en forma sistemática y periódica el informe de sus resultados y logros. Detrás de esta acción de seguimiento existe un problema fundamental: ¿es posible evaluar realmente la investigación bioquímica que se realiza en nuestro país?

Un aspecto de la economía que debe tomarse en cuenta es el que si se desea ayudar a un

grupo de investigación; esto sólo puede ocurrir si se disminuye o suprime la aportación a otros grupos lo que obliga a contar con una metodología de evaluación para impulsar y preservar la estabilidad de los grupos productivos.

Otro asunto de la mayor importancia para nuestro país es el de que los costos de la investigación han aumentado de manera incontrolable por el incesante aumento de precios de los instrumentos, equipos y reactivos no fabricados en nuestro país, así como de su conservación y mantenimiento. Es este otro aspecto que nuevamente obliga a restringir la compra de equipo y a seleccionar los grupos y centros beneficiados con estas adquisiciones; es imprescindible, por lo tanto, hacer evaluaciones que permitan prever la importancia futura de los trabajos realizados.

Por esta razón parece importante como una política científica de nuestro país, el desarrollo de técnicas que faciliten el establecimiento de las prioridades de los diversos grupos de investigadores que compiten por los limitados recursos disponibles. Muy a menudo, de hecho, las razones para otorgar el financiamiento se basan en las contribuciones previas del investigador o del grupo de trabajo. Es este un hecho que margina al investigador novel que no forma parte de un grupo establecido. En principio parece obvio que la unidad de análisis para evaluación es el grupo de investigación formado por investigadores de distinto nivel. Un grupo, además de conformar un conglomerado de la estatura científica adecuada para recibir los recursos financieros y de equipo, puede dividir la tarea de la investigación que cada vez se vuelve más multidisciplinaria y menos un problema de un investigador individual que trabaja en su laboratorio personal.

Independientemente de los resultados más o menos promisorios de una investigación bioquímica básica (en el caso de la investigación

COMITE EDITORIAL

ALFONSO CARABEZ TREJO

*Centro de Investigaciones en Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México*

GUILLERMO CARVAJAL

*Escuela Nacional de Ciencias Biológicas
Instituto Politécnico Nacional*

ALBERTO HAMABATA

*Centro de Investigación y Estudios Avanzados
Instituto Politécnico Nacional*

JOSE ANTONIO HOLGUIN HUESO

*Instituto Nacional de Cardiología
"Dr. Ignacio Chávez"
México, D. F.*

JESUS MANUEL LEON CAZARES

*Centro de Investigaciones en Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México*

ENRIQUE PIÑA GARZA

*Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México*

MANUEL L. ROBERT

*Facultad de Química
Universidad Nacional Autónoma de México*

SERGIO SANCHEZ ESQUIVEL

*Instituto de Investigaciones Biomédicas
Universidad Nacional Autónoma de México*

SAUL VILLA TREVIÑO

*Centro de Investigación y Estudios Avanzados
Instituto Politécnico Nacional*

COORDINADOR EDITORIAL

YOLANDA SALDAÑA DE DELGADILLO
*Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México*

CORRESPONSALES

Alfredo Delgado, (Monterrey, N.L.), Luis Rogelio Hernández Montenegro, (Saltillo, Coah.), Carlos Corredor, (Cali, Colombia), Ma. Cristina González de MacSwiney, (Mérida, Yuc.), Humberto Avila Rodríguez, (Durango, Dgo.).

INDICE

BEB Vol. I, Núm. 3 septiembre 1982

EDITORIAL

La Evaluación de la Investigación Bioquímica. J. Laguna 1

ARTICULOS

Algunos aspectos de la Regulación de la 3-Hidroxi-3-Metilglutaril Coenzima A reductasa y su papel en la colesterogénesis hepática. J. C. Díaz Zagoya y M.A. Juárez Oropeza 3

Biografía y Contribuciones Científicas de Sir Hans Krebs. M.V. Ortega 10

Mi Experiencia Personal con Krebs. G. Massieu Helguera 12

OTRAS COMUNICACIONES

Sabático 14

IX Taller de Actualización Bioquímica. Y. Saldaña de Delgadillo 15

Diferenciación Sexual del Sistema Nervioso Central. O. Ramírez Toledano 15

Electroforesis en Geles de Poliacrilamida. Ahorre tiempo y disolventes. J. A. Holguin y J. Mas Oliva 16

Segundo y Ultimo Aviso 16

Los textos de Bioquímica. L. R. Hernández Montenegro 17

Mensaje Bioquímico 18

XIV Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Bioquímica 22

INDICES DE REVISTAS 23

Instrucciones para los colaboradores del Boletín de Educación Bioquímica 32

BOLETIN DE EDUCACION BIOQUIMICA (BEB) es una publicación trimestral auspiciada por la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Registro en Trámite. Correspondencia: Y. Saldaña de Delgadillo, Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina UNAM. Apdo. Postal 70159, Delegación Coyoacán. 04510 México, D. F. México.

tecnológica este asunto es menos crítico, pues los resultados son fácilmente apreciables: desarrollo de un proceso, producción de sustancias, instrumentos, registro de una patente, etc.) se deriva un aspecto importante para nuestro país que es el de los logros educativos. Los bioquímicos se forman alrededor de maestros con experiencia y creatividad, lo que reditúa al establecer en el campo de la investigación o en eventuales tareas industriales. De la misma manera, existe una relevancia en la formación educacional de diversos estudiantes que directa o indirectamente reciben enseñanzas en el campo de la bioquímica, necesarias para sus tareas profesionales como son los médicos, los biólogos, etc.

En vista de lo anterior, consideramos que una contribución importante de los grupos organizados de bioquímica en este país y de la propia Sociedad Mexicana de Bioquímica podría ser la de ayudar a definir en forma sistemática y objetiva los medios y técnicas para evaluar los resultados de la investigación bioquímica básica y tecnológica. De acuerdo con un modelo de insumos-productos se podría identificar en primer término, el asunto de los recursos: conocimientos y técnicas disponibles; recursos humanos y materiales; poder

económico de las instituciones; apoyos financieros para un proyecto determinado; tipo de personal reclutado —nuevos estudiantes—; importancia y naturaleza misma del proyecto, etc.

La evaluación del desarrollo de la investigación podría tener en cuenta los siguientes asuntos: componentes conceptuales, experimentales y técnicos de la investigación; facilidades para la diseminación de los resultados de la investigación; número y calidad del personal de apoyo técnico y administrativo; magnitud de los logros educativos durante la realización del trabajo, etc.

Por fin, en cuanto a los resultados, valorar la esencia misma de la contribución científica si se trata de un avance en nuestro conocimiento; desarrollo de nueva tecnología de investigación; contribución educativa que se traduce en la formación de investigadores o profesionales de experiencia; contribuciones económicas derivadas de los desarrollos tecnológicos que se traducen en ganancias para la industria, el comercio y el desarrollo general del país.

Dr. José Laguna
Centro Universitario de Tecnología
Educativa para la Salud U.N.A.M.

ALGUNOS ASPECTOS DE LA REGULACION DE LA 3-HIDROXI-3-METILGLUTARIL COENZIMA A REDUCTASA Y SU PAPEL EN LA COLESTEROGENESIS HEPATICA

Juan C. Díaz Zagoya y Marco Antonio Juárez Oropeza. Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM, Apdo. Postal 70-159, México, D. F. 04510

Cualquier célula de mamífero es potencialmente capaz de sintetizar colesterol, sin embargo la colesteroénesis es realizada fundamentalmente por las células del hígado, intestino y piel (1). Otros tejidos, como el sistema nervioso central, forman y utilizan el colesterol principalmente en la etapa de maduración, disminuyendo posteriormente su actividad biosintética (2). De cualquier modo, el hígado

ha sido de los órganos más estudiados en su capacidad para sintetizar colesterol, así como en lo referente a sus mecanismos de regulación.

La colesteroénesis es regulada principalmente a nivel de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMGR, EC 1.1.1.34). Se la ha denominado la enzima limitante de la velocidad de biosíntesis de colesterol. Además de haber sido

identificada en el tejido hepático, esta enzima también ha sido encontrada en otros sistemas celulares: corteza suprarrenal, células de la raíz de los folículos pilosos, fibroblastos, etc.

Diversas condiciones metabólicas, y algunos fármacos, producen efectos importantes sobre la actividad de la HMGR en hígado. Podemos señalar entre ellos el ayuno, las dietas ricas en colesterol, la colestiramina, la diosgenina, el 17β -estradiol y la monacolina K (3-6). Se ha visto que la enzima de tejidos extrahepáticos, como la de intestino, es afectada en menor grado por los factores señalados. También existen grupos de células que han perdido la capacidad de regulación de la colesterogénesis a nivel de la HMGR, como las células leucémicas, las L_2C y las de cierto tipo de hepatomas (7).

La HMGR del tejido hepático se localiza subcelularmente en los microsomas, y puede ser liberada fácilmente de la fracción microsomal por congelamiento y descongelamiento lentos y repetidos. Lo mismo se logra al emplear un amortiguador con tenjendo KCl 4M; en vista de que ninguno de estos dos procedimientos daña la estructura bilaminar de las membranas microsomales y sí libera a la enzima, esto se interpreta como que la proteína enzimática está localizada en el lado externo y superficial de la membrana microsomal (fig. 1). En el tejido nervio-

so la localización principal de la enzima también es microsomal, aunque un 20% de ella se localiza en las mitocondrias (2).

El peso molecular de la HMGR es de 200 mil daltones, estando constituida muy probablemente por 4 subunidades de 50 mil. La vida media de la enzima es corta, no mayor de 2 a 4 horas, lo que hace que su biosíntesis sea un mecanismo importante para el control de la colesterogénesis hepática (8). La biosíntesis de la HMGR en la rata tiene variaciones de tipo o circadiano, presentando actividad máxima durante la noche y mínima en el día; estas variaciones se han correlacionado con sus hábitos alimenticios, ya que la actividad enzimática aumenta en las 6 horas que siguen a la ingestión de alimento. Cuando se invierten experimentalmente los ciclos de iluminación-obscuridad, también se invierte el pico de actividad máxima de la enzima. En cualquiera de las dos situaciones la diferencia entre el pico de actividad máxima, comparativamente con la actividad mínima, es aproximadamente de 10 tantos. También se ha encontrado que además de los cambios en cantidad de enzima sintetizada, existen cambios en el estado de actividad catalítica de la enzima presente (9).

La HMGR hepática se encuentra presente en dos formas, una inactiva que es la más abundante cuando los microsomas se colocan a $4^\circ C$, y otra activa cuyo porcentaje de actividad aumenta al aumentar la temperatura de la preparación microsomal a $37^\circ C$. La forma inactiva es una enzima fosforilada; la forma activa es producida por la acción de fosfatasa que desfosforilan a la enzima. La reductasa es modulada reversiblemente entre estos dos extremos de capacidad catalítica. El complejo $ATP(Mg^{++})$ es el responsable de la inactivación de la HMGR en este proceso cíclico y la fosforilación-desfosforilación reversible, es un proceso que regula la actividad de varias enzimas (tabla I). En casi todos los casos se

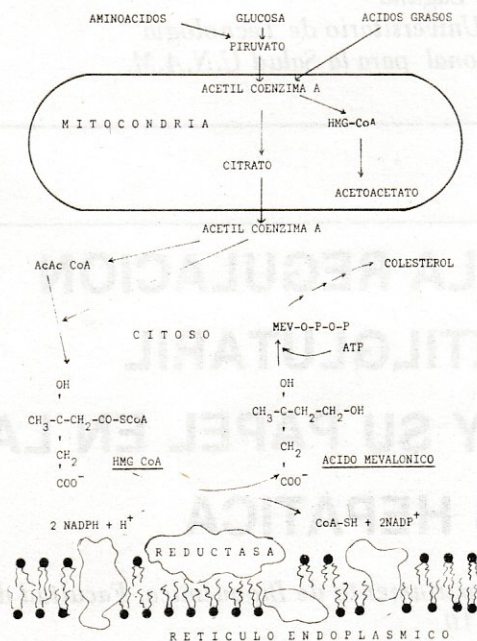


FIG. 1. VIA BIOSINTETICA DEL COLESTEROL Y LOCALIZACION SUBCELULAR DE LA ENZIMA 3-HIDROXI-3-METILGLUTARIL COENZIMA A REDUCTASA. HMG-CoA = Hidroximetil Glutaril Coenzima A; AcAc CoA = Aceto acetil Coenzima A; Mev-O-P-O-P=Mevalonil Pirofosfato; $NADPH + H^+$ = Nicotin Adenin Dinucleótido fosfato reducido; CoA-SH = Coenzima A.

Tomado de Díaz Zagoya, J.C.: "La Regulación de la HMGR en la colesterogénesis hepática y el efecto hipocolesterolemiantes de análogos del colesterol y sustancias derivadas. Facultad de Medicina, UNAM (1982).

TABLA I
ALGUNAS ENZIMAS CUYA ACTIVIDAD ES MODIFICADA POR LA FOSFORILACIÓN-DESFOSFORILACION REVERSIBLE

Activadas por Fosforilación

- Fosforilasa de glucógeno
- Fosfofructocinasa
- Lipasa de triacilglicerol
- Hidrolasa de tirosina
- Polimerasa de RNA dependiente de DNA
- Cinasa de proteína dependiente de AMPe, tipo II
- Cinasa de proteína dependiente de GMPe
- Cinasa de la fosforilasa
- Cinasa del factor 2 de iniciación (procariotes)
- Cinasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa

Inactivadas por Fosforilación

- Sintetasa de glucógeno
- Deshidrogenasa del piruvato
- Cinasa del piruvato
- Factor 2 de iniciación en eucariotes
- Carboxilasa de acetil CoA
- 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa

Tomada de Huberman, A.: "Modificaciones químicas postransduccionales de la proteína y sus efectos biológicos". VIII Taller de Actualización Bioquímica. Oaxtepec, Mor. 1981.

trata de enzimas que son reguladas por efectores alostéricos y están sujetas a control hormonal.

CAMBIOS EN LA ACTIVIDAD DE HMGR EN LA ETAPA NEONATAL

En las ratas lactantes, el pico de actividad máxima de la HMGR hepática se encuentra a la mitad de la fase en que tienen luz los animales, tal vez porque es en esta fase cuando son alimentados por la madre. Por el contrario, después del destete, el pico de actividad máxima cambia y se encuentra en la fase de obscuridad, como en las ratas adultas. Los cambios en la actividad de HMGR, en distintas edades de la vida intra y extrauterina, se pueden apreciar en la figura 2. Solamente después de 4 semanas de vida extrauterina se observaron valores semejantes a los del animal adulto. El incremento agudo que se observa en la actividad enzimática en el día 22, puede ser consecuencia del cambio de dieta al hacerse la ablactación de la rata. Si la ablactación

se hace antes o después de ese día, el cambio en la actividad enzimática se mueve paralelamente. Durante esta etapa de crecimiento y desarrollo de la rata, la biosíntesis de colesterol hepático sigue un patrón de cambio semejante. La administración de cicloheximida evita únicamente el 50% del aumento en la actividad de HMGR que sigue a la ablactación. Esto pone de manifiesto que no sólo hay efecto inhibitor del colesterol dietario en la actividad de la enzima, sino que existen otros factores inhibidores que también se modifican con la ablactación.

ESTEROIDES QUE REGULAN LA HMGR EN FIBROBLASTOS

La inhibición producida por diversos esteroides sobre la colesterogénesis se ha medido en los fibroblastos en cultivo. Algunos esteroides con grupo cetónico en las posiciones 6, 7 o 25, son inhibidores potentes de la enzima, aun más que el colesterol

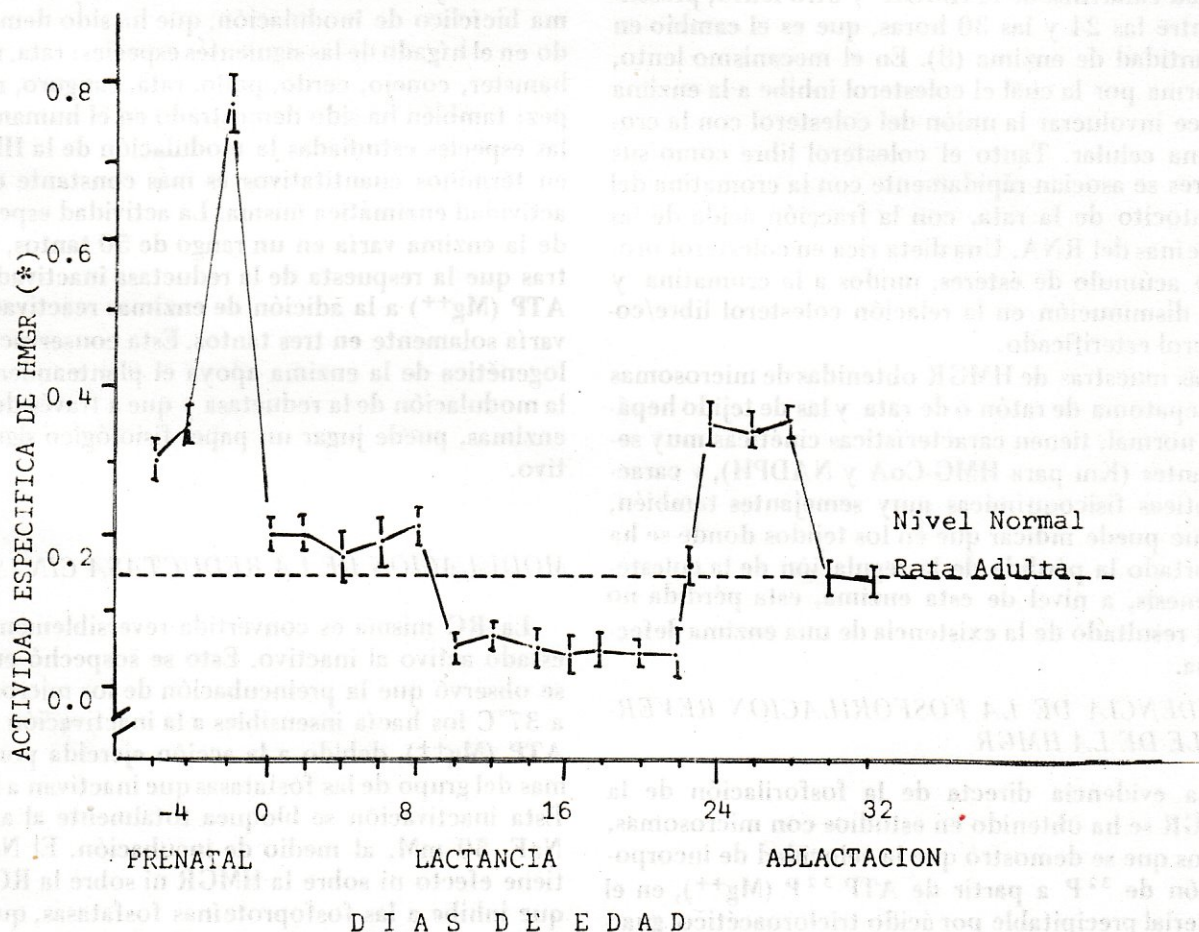


Fig. 2. CAMBIOS EN LA ACTIVIDAD DE HMGR EN LA ETAPA NEONATAL.

Actividad específica (*) = en nM de mevalonato/ min/mg proteína. Tomado de Rodwell, V.W., Nordstrom, J.L. y Mitschelen, J.J.: Regulation of HMG CoA reductase. In *Advances of Lipid Research*, Vol. 14, Academic Press. Edit. Paoletty, R., Kritchevsky, D., (1976), p 1-74.

mismo. La presencia de oxígeno (cetona o hidroxilo) en la posición 3 es necesaria para que se manifieste el efecto regulador. La adición de ésteres de colesterol al medio de cultivo suprime la actividad de HMGR más eficientemente que el colesterol libre. Por otro lado, la adición de lipoproteínas de baja densidad (LDL) suprime importantemente la colesterogénesis, por inhibición de la HMGR, provocando además que se acumulen intracelularmente ésteres de colesterol. De las lipoproteínas probadas, sólo las LDL y aquellas que dan reacción cruzada con anticuerpos contra LDL suprimen la actividad de HMGR. Todos estos resultados sugieren que a nivel celular los ésteres de colesterol pueden jugar un papel importante en el mecanismo de regulación de la HMGR.

MECANISMO DE LA INHIBICION POR COLESTEROL DIETARIO

Se ha propuesto que existen dos efectos del colesterol dietario, uno rápido, observable entre las 4 y las 8 horas, que es la inhibición en el grado de actividad catalítica de la HMGR y otro lento, presente entre las 24 y las 30 horas, que es el cambio en la cantidad de enzima (8). En el mecanismo lento, la forma por la cual el colesterol inhibe a la enzima parece involucrar la unión del colesterol con la cromatina celular. Tanto el colesterol libre como sus ésteres se asocian rápidamente con la cromatina del hepatocito de la rata, con la fracción ácida de las proteínas del RNA. Una dieta rica en colesterol produce acúmulo de ésteres, unidos a la cromatina y una disminución en la relación colesterol libre/colesterol esterificado.

Las muestras de HMGR obtenidas de microsomas de hepatoma de ratón o de rata y las de tejido hepático normal, tienen características cinéticas muy semejantes (K_m para HMG-CoA y NADPH), y características fisicoquímicas muy semejantes también, lo que puede indicar que en los tejidos donde se ha reportado la pérdida de la regulación de la colesterogénesis, a nivel de esta enzima, esta pérdida no es el resultado de la existencia de una enzima defectuosa.

EVIDENCIA DE LA FOSFORILACION REVERSIBLE DE LA HMGR

La evidencia directa de la fosforilación de la HMGR se ha obtenido en estudios con microsomas, en los que se demostró que la velocidad de incorporación de ^{32}P a partir de ATP ^{32}P (Mg^{++}), en el material precipitable por ácido tricloroacético, guarda relación estrecha con el tiempo en que se produce una inhibición de la HMGR. La adición de citosol a la preparación restauró la actividad de HMGR y quitó el ^{32}P que se encontraba unido covalentemente a la enzima.

La enzima inactivante de la HMGR es la reductasa

cinasa (RC), y las enzimas que permiten volver a tener activa a la HMGR son fosfatasa.

PROPIEDADES DE LA REDUCTASA CINASA (RC)

La RC es una enzima del citosol, no dializable, lábil al calentamiento, con peso molecular de 360 a 380 Kdaltones.

La inactivación de la HMGR por nucleótidos, comparando los mono, di y trifosfatos, mostró que sólo el ATP y el GTP inhiben a la enzima, siendo el ATP el más eficiente.

Teniendo la HMGR de hígado de rata, purificada hasta homogeneidad, la enzima es inactivada después de ser incubada por ATP (Mg^{++}), en presencia de RC purificada parcialmente.

La actividad de RC no es afectada por el AMPc u otros mononucleótidos cíclicos, o por el inhibidor de la proteína cinasa, indicando estos resultados que la RC pertenece a la clase de proteínas cinasas independientes de los nucleótidos cíclicos.

La RC junto con la HMGR constituyen un sistema bicíclico de modulación, que ha sido demostrado en el hígado de las siguientes especies: rata, ratón, hamster, conejo, cerdo, pollo, rata, canguro, rana y pez; también ha sido demostrado en el humano. En las especies estudiadas la modulación de la HMGR, en términos cuantitativos es más constante que la actividad enzimática misma. La actividad específica de la enzima varía en un rango de 50 tantos, mientras que la respuesta de la reductasa inactivada con ATP (Mg^{++}) a la adición de enzimas reactivadoras, varía solamente en tres tantos. Esta conservación filogenética de la enzima apoya el planteamiento de la modulación de la reductasa y que a través de estas enzimas, puede jugar un papel fisiológico significativo.

MODULACION DE LA REDUCTASA CINASA

La RC misma es convertida reversiblemente del estado activo al inactivo. Esto se sospechó cuando se observó que la preincubación de los microsomas a $37^{\circ}C$ los hacía insensibles a la inactivación por el ATP (Mg^{++}), debido a la acción ejercida por enzimas del grupo de las fosfatasa que inactivan a la RC. Esta inactivación se bloquea totalmente al agregar NaF 50 mM, al medio de incubación. El NaF no tiene efecto ni sobre la HMGR ni sobre la RC, sino que inhibe a las fosfoproteínas fosfatasa, que desfosforilan a la RC y la transforman en enzima inactiva.

Por otro lado, al agregarse la enzima fosforilasa fosfatasa purificada, obtenida de rata, se aumenta la inactivación de la RC. Entonces, las actividades de HMGR y RC son reguladas por fosforilación re-

versible (Fig. 3). La HMGR es activa cuando se encuentra desfosforilada, mientras que la RC es inactiva en el estado desfosforilado.

REGULACION DEL SISTEMA BICICLICO

La actividad de la HMGR es inhibida por el glucagon y el AMPc, en experimentos *in vivo* y en hepatocitos aislados. La RC es independiente de esos factores, al igual que la reductasa cinasa cinasa

(RCC). El sistema bicíclico de las reductasas es adecuado para que las enzimas fosfatasas lo regulen. Estas enzimas pueden catalizar la desfosforilación de la HMGR y la RC. La inhibición de las fosfatasas produciría una respuesta coordinada, en la cual la actividad de la RC se vería aumentada mientras que la actividad de HMGR disminuiría. Por el contrario, la estimulación de las fosfatasas inhibiría a la RC y aumentaría la actividad de la HMGR como se ve en la figura 3.

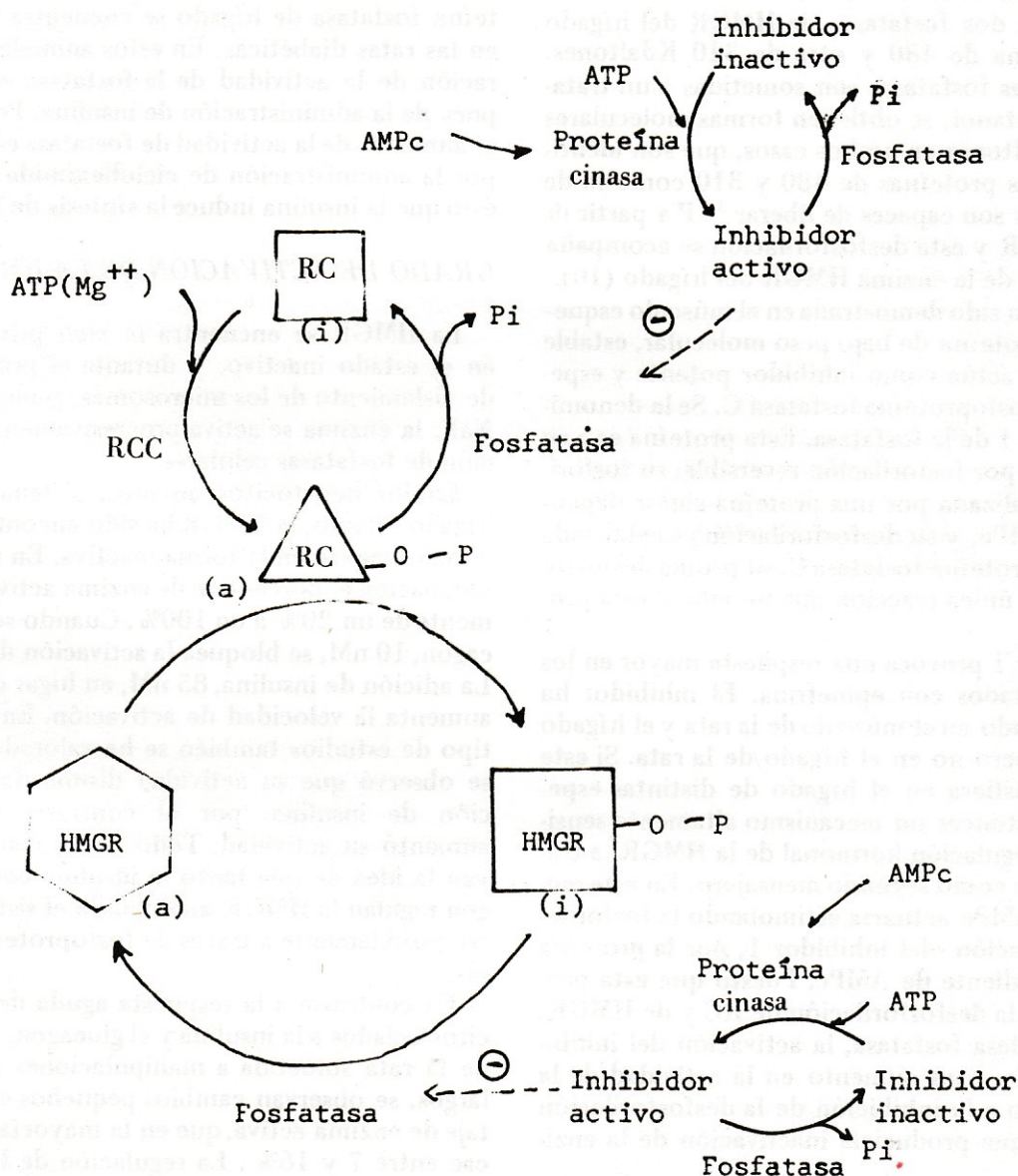


FIG. 3. FACTORES CONOCIDOS QUE REGULAN LA FOSFORILACION-DESFOSFORILACION DE LA HMGR. RC = Reductasa cinasa; RCC = Reductasa cinasa cinasa; (i) = formada inactiva; (a) = forma activa.

La posibilidad de que la desfosforilación de la HMGR y la RC sea realizada por la fosfoproteína fosfatasa de hígado, está de acuerdo con el hecho de que esta enzima acepta una variedad de sustratos fosforilados, como la glucógeno sintetasa d, la fosforilasa cinasa a y la lipasa de adipocitos, entre otras enzimas. Surge entonces la pregunta: ¿Una misma enzima fosfoproteína fosfatasa desfosforila una serie de enzimas clave en el metabolismo del glucógeno y los lípidos? Esta enzima común ha sido denominada fosfoproteína fosfatasa 1 o fosfoproteína fosfatasa C. Recientemente han sido aisladas y purificadas dos fosfatasas de HMGR del hígado de la rata, una de 480 y otra de 310 Kdaltones. Cuando ambas fosfatasas son sometidas a un tratamiento con etanol, se obtienen formas moleculares de 35 mil daltones en ambos casos, que son idénticas. Tanto las proteínas de 480 y 310 como la de 35 Kdaltones son capaces de liberar ^{32}P a partir de ^{32}P de HMGR y esta desfosforilación se acompaña de activación de la enzima HMGR del hígado (10).

También ha sido demostrada en el músculo esquelético una proteína de bajo peso molecular, estable al calor, que actúa como inhibidor potente y específico de la fosfoproteína fosfatasa C. Se la denominó inhibidor 1 de la fosfatasa. Esta proteína es a su vez regulada por fosforilación reversible; su fosforilación es catalizada por una proteína cinasa dependiente de AMPc, y su desfosforilación es catalizada por la fosfoproteína fosfatasa C. su propia desfosforilación es la única reacción que no inhibe esta proteína.

El inhibidor 1 provoca una respuesta mayor en los animales tratados con epinefrina. El inhibidor ha sido encontrado en el músculo de la rata y el hígado del conejo, pero no en el hígado de la rata. Si este inhibidor existiera en el hígado de distintas especies, sería entonces un mecanismo altamente sensible para la regulación hormonal de la HMGR, a través del AMPc como segundo mensajero. En este mecanismo el AMPc actuaría estimulando la fosforilación y activación del inhibidor 1, por la proteína cinasa dependiente de AMPc. Puesto que esta proteína inhibe la desfosforilación de RC y de HMGR, por la fosforilasa fosfatasa, la activación del inhibidor 1 llevaría a un aumento en la actividad de la RC, acoplado a la inhibición de la desfosforilación del HMGR que produciría inactivación de la enzima (Fig. 3).

Existe otra forma posible de regulación del sistema por el glucagon y el AMPc. Si la fosforilasa fosfatasa actuara como una fosfoproteína fosfatasa general, entonces se produciría una competencia de varios sustratos por la actividad de fosfatasa disponible. Al aumentar el nivel de uno o más de los sustratos fosforilados, la actividad de la fosfatasa disminuiría para los otros sustratos. Y puesto que

la proteína cinasa dependiente de AMPc cataliza la fosforilación, bien sea directa o indirectamente, de la fosforilasa b, la fosforilasa cinasa y la glucógeno sintetasa I, se esperaría que un aumento del AMPc incrementa las formas fosforiladas de estas enzimas. El aumento en la competencia por la fosfatasa disponible llevaría a una inactivación de la HMGR, por un mecanismo semejante al descrito para la interacción del inhibidor 1 de la fosfatasa con el sistema.

La insulina también juega un papel regulatorio en el sistema bicíclico. La actividad de la fosfoproteína fosfatasa de hígado se encuentra disminuida en las ratas diabéticas. En estos animales la recuperación de la actividad de la fosfatasa es lenta después de la administración de insulina. Por otro lado el aumento de la actividad de fosfatasa es bloqueado por la administración de cicloheximida, sugiriendo esto que la insulina induce la síntesis de la fosfatasa.

GRADO DE ACTIVACION DE LA HMGR *in vivo*

La HMGR se encuentra *in vivo* principalmente en el estado inactivo, y durante el procedimiento de aislamiento de los microsomas, generalmente sin NaF, la enzima se activa progresivamente por la acción de fosfatasas celulares.

En los hepatocitos aislados, al igual que en el hígado intacto, la HMGR ha sido encontrada predominantemente en la forma inactiva. En una hora de incubación el porcentaje de enzima activa pasa fácilmente de un 20% a un 100%. Cuando se agrega glucagon, 10 nM, se bloquea la activación de la enzima. La adición de insulina, 85 nM, en lugar de glucagon, aumenta la velocidad de activación. En este mismo tipo de estudios también se ha valorado a la RC y se observó que su actividad disminuía por la adición de insulina; por el contrario el glucagon aumentó su actividad. Todos estos resultados apoyan la idea de que tanto la insulina como el glucagon regulan la HMGR modulando el sistema bicíclico, posiblemente a través de fosfoproteínas fosfatasas.

En contraste a la respuesta aguda de los hepatocitos aislados a la insulina y el glucagon, en el hígado de la rata sometida a manipulaciones por tiempos largos, se observan cambios pequeños en el porcentaje de enzima activa, que en la mayoría de los casos cae entre 7 y 16%. La regulación de la HMGR en tiempos largos ocurre a través de la inducción y represión de la biosíntesis de la enzima.

Por otro lado, la inyección de mevalonato a las ratas provoca una disminución de la actividad de HMGR del 85%, en 40 minutos, disminución que es muy grande para poder ser explicada a través de la inhibición de la síntesis de reductasa, cuya vida media es de 2 a 4 horas (10).

EVIDENCIA DE QUE EXISTEN SITIOS SECUNDARIOS DE REGULACION

Además del sitio limitante de la velocidad de la colesterogénesis hepática, que es la HMGR, existen otros sitios secundarios de regulación que han podido ser demostrados bajo condiciones experimentales especiales. En la rata adulta macho, la inyección de 17β -estradiol, durante 3 días, a dosis de 10 mg/Kg de peso corporal, produce cambios en la colesterogénesis hepática. Empleando como precursores acetato ^{14}C o farnesil pirofosfato ^{14}C no hay cambios en su incorporación a colesterol; por el contrario la incorporación de mevalonato- ^3H a colesterol está aumentada dos tantos en los animales tratados con estradiol. Estos resultados parecen indicar que en la vía metabólica de síntesis de colesterol, un paso entre mevalonato y farnesil pirofosfato está aumentado en su actividad en los animales tratados con estradiol (11), posiblemente el paso catalizado por la pirofosfomevalonato descarboxilasa. Esta misma enzima se inhibe en los animales que son sometidos a dietas ricas en colesterol por tiempos prolongados, por ejemplo de un año; la inhibición no es aparente con tratamientos dietarios de duración corta. Así que todos estos datos hablan de la existencia de sitios de regulación secundarios, cuyo papel fisiológico no es bien comprendido.

RESUMEN Y CONCLUSION

La velocidad de biosíntesis del colesterol hepático, en los mamíferos, está regulada principalmente por el sistema bicíclico del que forma parte la HMGR. La regulación se realiza tanto a nivel de la síntesis de enzima como a través de la fosforilación reversible de la enzima.

Existen casos en los que las células han perdido dicha capacidad reguladora, como en algunos hepatomas, en la hipercolesterolemia familiar tipo IIa, etc.

La investigación detallada de cómo se regula la HMGR brindará una base firme para el entendimiento de lo que sucede tanto en condiciones fisiológicas como patológicas, en lo referente al metabolismo del colesterol.

Actualmente se sabe que la HMGR es regulada por un mecanismo de fosforilación-desfosforilación, en respuesta a varios estímulos entre los que se incluyen factores hormonales, fármacos, efectores alostéricos, etc.

Parece haber evidencias de que la regulación de la HMGR está interrelacionada con la regulación de otras enzimas pertenecientes a diferentes vías metabólicas, de tal manera que la célula tiende a economizar señales de cambio, ahorrando tiempo y productos, cuando una vía metabólica se encuentra funcionando óptimamente. No hay duda de que es necesario investigar más la regulación de la HMGR, para que las observaciones ayuden a aclarar los datos que aun se encuentran oscuros.

REFERENCIAS

1. Díaz Zagoya, J.C., Castañeda Adriano, H. y Ramírez Robles, S.: El metabolismo del colesterol. Estudio de un caso de hiperbetalipoproteinemia familiar. En Temas Bioquímicos de Actualidad, Publicaciones UNAM, editores E. Piña, A. Peña, V. Chagoya y J. Martuscelli, México, D.F., (1978), p 15-29.
2. Patel, T.B. y Clark, J.B.: Rat brain 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. Subcellular distribution and cold lability. J. Neurochem. 36: 1281-1284, (1981).
3. Shefer, S., Hauser S., Lapar, V. y Mosbach, E.H.: HMG CoA reductase of intestinal mucosa and liver of the rat. J. Lipid Research 13: 402-412, (1972).
4. Abul-Hajj, Y.J.: Effect of oestrogens on β -hydroxy- β -methylglutaryl coenzyme A reductase activity and cholesterol levels. Steroids 37:601-607, (1981).
5. Díaz Zagoya, J.C., Hurtado, M.E. y González, J.: Alteration of cholesterol synthesis in the rat as induced by 4-methyl-5-hydroxy-valeric acid. Experientia 32: 1138-1140, (1976).
6. Endo, A.: Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent that specifically inhibits 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. J. Antibiotics XXXIII: 334-336, (1980).
7. Sainte-Marie, J.C., Authier, M.H., Cayzac, M. y Philippot, J.R.: Plasma lipoproteins on leukemic guinea pigs (L₂C) can regulate cholesterol biosynthesis by lymphocytes of normal guinea pigs. Eur. J. Biochem. 117: 219-224, (1981).
8. Ingebritsen, T.S. y Gibson, D.M.: Reversible phosphorylation of hydroxymethylglutaryl CoA reductase. In Molecular Aspects of Cellular Regulation. Vol. 1: Recently Discovered Systems of Enzyme Regulation by reversible phosphorylation. P. Cohen, editor. Elsevier-North-Holland, Amsterdam, (1980), p 63-93.
9. Arévalo, R.E., Hardgrave, J.E. y Scallen, T.J.: The *in vivo* regulation of rat liver 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. Phosphorylation of the enzyme as and early regulatory response following cholesterol feeding. J. Biol. Chem. 256: 571-574, (1981).
10. Edwards, P.A., Lemongello, D. y Fogelman, A. M.: Purification and properties of rat liver 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. Biochim. Biophys. Acta 574: 123-135, (1979).
11. Díaz Zagoya, J.C., Juárez Oropeza, M.A. y Mandoki, J.J.: Alteration of cholesterol synthesis in rat liver as induced by estradiol 17β . Abstracts VII International Biophysics Congress y III Pan-American Biochemistry Congress, Mexico. (1981), p 313.

BIOGRAFIA Y CONTRIBUCIONES CIENTIFICAS DE SIR HANS KREBS

Manuel V. Ortega

Centro de Investigación de Estudios Avanzados del I.P.N.

Apdo. Postal 14-740, 07000, México, D. F.

Nos hemos reunido hoy para rendir homenaje a la memoria de un investigador excepcional. Un investigador que revolucionó los conceptos del metabolismo intermediario. Y lo hizo no una vez, lo que ya sería notable. Lo hizo dos veces, lo que podría considerarse como imposible. Además, su trabajo se realizó en la "época heroica" de la bioquímica. No había isótopos radiactivos. La cromatografía era una práctica rara y exótica de laboratorio, en su fase más primitiva. Ni quien pensara en fraccionar a la célula y usar independientemente las fracciones aisladas. No había casas comerciales que surtieran enzimas, coenzimas y cofactores puros. Si se querían usar "piridín-nucleótidos", como entonces se les llamaba al NAD y al NADP, el propio investigador tenía que aislarlos y purificarlos. Lo mismo si se deseaba utilizar ATP. No había ultracentrífugas ni contadores de radioactividad, ni microscopios electrónicos de barrido, pero había inteligencia, dedicación, ingenio, diligencia, había esa chispa creadora, necesaria para cualquier avance substancial en el desarrollo conceptual de la ciencia.

Ese hombre lo hizo, se adelantó en décadas a lo que se conocía en su época. Tuvo la visión necesaria no sólo para descubrir nuevos hechos, sino, tanto o más importante, para ligar, relacionar, unir hechos ya conocidos que aislados no tenían gran significado, pero que, correlacionados, daban respuesta a grandes preguntas, resolvían problemas fundamentales.

Ese hombre que abrió nuevos horizontes en la bioquímica, que, indirectamente, obligó a los biólogos a pensar en "tercera dimensión" para poder visualizar las moléculas que intervienen en los procesos vitales, que estableció la racionalidad de los procesos cíclicos en los organismos vivos, se llamó Hans Adolf Krebs.

Los datos biográficos de Krebs, como los de cualquier otro hombre notable, se llevan unas cuantas líneas. Nace el 25 de agosto de 1900 en Hildesheim, Alemania, hijo de un médico, escoge esa profesión y recibe su Doctorado en Medicina de la Universidad de Hamburgo en 1925. Continúa su preparación en el antiguo Instituto Kaiser Wilhelm de Ber-

lín, bajo la dirección de Warburg y Meyerhoff. Tiene como compañeros de investigación a Ochoa, Hill y Lipmann. Trabaja como profesor en la Universidad de Friburgo, en donde, en 1932, en colaboración con Kurt Henseleit rompe, por primera vez, los conceptos bioquímicos existentes al demostrar la existencia de un proceso cíclico del metabolismo. Se trató del ciclo de la urea.

En 1933 abandona Alemania por razones políticas y de sobrevivencia y se establece en Inglaterra, en la Universidad de Cambridge. En 1935 se cambia a la Universidad de Sheffield en donde permanece hasta 1954. Fue durante su estancia en Sheffield cuando en 1937, demostró el papel del ácido cítrico en las oxidaciones biológicas cerrando así un segundo ciclo de actividades bioquímicas, el justamente conocido "Ciclo de Krebs".

Posiblemente en ese momento, cuando sus geniales observaciones daban cuerpo, consistencia y significado a las hechas por otros varios distinguidos bioquímicos, entre ellos Szent-Györgyi y Ochoa, no se tenía una idea clara de la importancia de ese ciclo. Faltaban, además, otras piezas fundamentales para completar la unión entre la fase anaerobia del metabolismo de carbohidratos y la fase aerobia del metabolismo no sólo de esos compuestos, sino además, de ácidos grasos y aminoácidos. Fue pues, de poética justicia, que el responsable de encontrar una de las piezas más importantes faltantes del rompecabezas, el llamado "acetato activo", ahora más popularmente conocido como "acetil-coenzima-A", haya sido Fritz Lipmann. Los antiguos colegas del Kaiser Wilhelm trabajando independientemente, con un oceano de por medio, resolvían ese problema fundamental. Fue también de justicia poética que ambos, Krebs y Lipmann, recibieran conjuntamente el Premio Nobel en Medicina y Fisiología en 1953. El reconocimiento internacional a su trabajo, los honores y distinciones recibidas no le inhibieron

Ponencia presentada en el auditorio de la Facultad de Medicina, UNAM. El 3 de marzo de 1982, en el homenaje póstumo a Sir Hans Krebs; organizado por la Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C.

en su capacidad y dedicación al estudio y a la investigación. En 1954 fue nombrado Profesor de Bioquímica en la Universidad de Oxford, en donde continuó hasta su jubilación.

El valor inestimable de la investigación de Hans Krebs reside tanto en la importancia de sus descubrimientos para explicar y entender el metabolismo intermediario, como en que ellos rompieron con las barreras establecidas y abrieron campos nuevos, antes ignorados o simplemente sospechados.

La existencia de reacciones biológicas que marchaban formando ciclos, de tal manera que uno de los componentes originales se regeneraba al final de la marcha, permitiendo así que sólo otro de los reactantes originales fuera metabolizado y desapareciera, era prácticamente inconcebible. Fue el trabajo de Krebs el que demostró que este mecanismo metabólico era factible. La respuesta de la naturaleza para resolver el problema de la máxima productividad con el menor gasto, quedó así resuelta en forma por demás elegante. En el ciclo de la urea, la ornitina no se consume. Es la base a la cual se unen amonio y bióxido de carbono para formar urea, la que es liberada regenerándose la ornitina. En el ciclo de Krebs, el ácido oxalacético es eterno. A él se condensa acetato y después de toda una serie de reacciones es que ese acetato se ha oxidado a bióxido de carbono y agua y el oxalacetato es regenerado.

Después de Krebs no sorprende hablar, por ejemplo, de los ciclos AMP-PRPP-histidina-AICAR-AMP o tiorredoxina reducida-nucleótido-desoxirribonucleótido-tiorredoxina oxidada-tiorredoxina reducida. Y como ellos, otros muchos.

Pero los resultados colaterales de los hallazgos de Krebs fueron y son impresionantes por su importancia. En la energética, al establecerse sin la menor duda la realidad del ciclo de Krebs, se derivó de inmediato el estudio del destino de los electrones liberados en la oxidación del acetato, conduciendo esto a la visualización de la fosforilación oxidativa. En metabolismo intermediario se produjo la investigación masiva de los procesos anabólicos, catabólicos y anapleróticos del ciclo de Krebs. Las conversiones, transformaciones, síntesis y degradaciones de las familias de los ácidos oxalacético y alfa-cetoglutarico, fueron descubiertas, investigadas y entendidas. El metabolismo y la producción del propionato encontraron su encaje lógico dentro del ciclo. Las reacciones anapleróticas para que el ciclo pudiera cumplir con sus funciones anabólicas y catabólicas fueron una consecuencia natural.

En el estudio de la correlación entre actividad enzimática y organelos celulares, se dió un impulso notable de esclarecer las relaciones entre las actividades mitocondriales y las del resto del protoplasma. Se entendieron así nuevos mecanismos de con-

trol y regulación metabólica intracelular.

Finalmente, el dilema de la síntesis asimétrica y el problema del reconocimiento por las enzimas de moléculas simétricas para dar compuestos asimétricos y viceversa, fueron necesariamente enfocados para poder explicarlos. Fue un físico, Ogston, quien dió la respuesta acertada usando para ello un modelo equivocado. Desde esa época no es permisible que el bioquímico ignore lo relacionado con estereoespecificidad y que no pueda pensar en "tercera dimensión".



SIR HANS KREBS DURANTE EL SIMPOSIO INTERNACIONAL DE ENZIMAS EN 1966. MEXICO, D. F.

Así pues, la importancia de un hallazgo aislado debe valorarse por el impacto que tenga sobre todo un conjunto de conocimientos, acciones, doctrinas o dogmas. Los hallazgos de Krebs, en sí de una gran importancia, adquieren su valor real al contemplar el efecto que tuvieron sobre la bioquímica de su época y la que de ella se desarrolló. En este sentido su trabajo fue verdaderamente revolucionario: afectó, para siempre, el desarrollo científico, el conocimiento bioquímico y las relaciones entre varias áreas de la ciencia. Es perfectamente válido volver a decir que en Hans Krebs existió la chispa creadora y la visión que le permitieron cambiar una parte de nuestro universo.

MI EXPERIENCIA PERSONAL CON KREBS

GUILLERMO MASSIEU HELGUERA

*Departamento de Neurociencias. Centro de Investigación y Estudios Avanzados del I.P.N.
Apdo. Postal 14-740, 07000, México, D. F.*

1933 es el año de la ascensión de Hitler al poder en Alemania, también es la fecha en que Krebs abandona su país de origen para trasladarse a Inglaterra en calidad de refugiado. Desde este momento se incorpora a la vida científica inglesa, principiando sus labores de investigación y estudio en Cambridge.

Dos años más tarde, en 1935, se establece en la Universidad de Sheffield, en donde se dedica al campo de estudio del metabolismo celular, enunciando en 1937 el ciclo de los ácidos tricarboxílicos.

Pasados veinte años de su arribo a Inglaterra, Krebs obtiene el premio Nobel de Medicina y Fisiología correspondiente al año 1953, por sus dos grandes investigaciones: la primera sobre la formación de la urea, realizada en Freiburg, Alemania en 1932 y la segunda sobre el ya mencionado ciclo de los ácidos tricarboxílicos, efectuado en Sheffield, Inglaterra, en 1937.

Es hasta 1954 que Krebs llega a la Universidad de Oxford para incorporarse al quehacer científico de esta famosa casa de estudios fundada en el siglo XII.

Importante momento de articulación, el de Oxford y Krebs, en el desarrollo de la investigación científica para el progreso del mundo. Gran parte de los descubrimientos realizados en el campo de las ciencias exactas a lo largo de la historia han surgido del seno de la Universidad de Oxford desde el origen de su existencia, su fundación para el estudio científico en plena Edad Media.

Las primeras preocupaciones de la Universidad de Oxford apuntaron hacia el estudio de la metodología científica. Ahí por ejemplo, trabajó Grosseteste el precursor de las investigaciones sobre ciencias matemáticas y físicas. Entre sus seguidores del siglo XIII, ubicamos a Roger Bacon, investigador pionero del campo de la óptica. Encontramos a personajes como Ockham, Bradwardine, Heytersbury, Swinehead y otros que, junto con Buridau y Oresme en París, establecieron las bases del concepto dinámico de la inercia de la cinemática de la caída de los cuerpos y del uso en física de relaciones funcionales expresadas por medio de ecuaciones algebraicas y gráficas. Todos ellos empezaron a escapar de la en-

tonces intocable armazón aristotélico-taoísta que abolía prácticamente la observación y la experimentación directas en el estudio de la realidad.

Nuevamente en el siglo XVII encontramos a Oxford constituido en un gran centro científico. Bástenos mencionar los nombres de Boyle, y sus investigaciones sobre la mecánica y la combustión de los gases, Hooke y Haley, entre otros muchos.

En los últimos años, ya en el siglo XX y tomando al azar un ejemplo, fue precisamente en Oxford donde Flemming y Florey principalmente, llevaron adelante las investigaciones básicas que cristalizaron en el descubrimiento de la penicilina, un laurel más para la ciencia británica.

No sólo en las ramas exactas de la ciencia ha sobresalido Oxford, también en el campo de las humanidades ha impulsado a pensadores tan importantes como Erasmo de Rotterdam, Juan Colet, Guillermo Grocyn y Tomás Moro.

Tan sólo en 1973, por no abundar más, dos profesores oxonianos obtuvieron el Premio Nobel, John Hicksen en el campo de la economía y Rodney R. Porter en el campo de la medicina y la fisiología por sus estudios sobre los anticuerpos.

El anterior recorrido de la historia y desarrollo de Oxford bosqueja el ambiente cultural al que Krebs se integraría: gran tradición humanística y científica, como hemos visto. En síntesis, la fecha de 1954 no sólo significa el ingreso de Krebs a la estructura oxoniana de "colleges", sino también y fundamentalmente, el impulso decidido de la bioquímica en dicha institución.

Fue en esta época y lugar donde conocí al profesor Krebs, momento en el que me encontraba incorporado al Departamento de Nutrición Humana, gozando de una beca otorgada por el Consejo Británico y realizando un trabajo de investigación en colaboración y bajo la dirección del Dr. Sinclair.

En vísperas de mi regreso a México y a la llegada

Ponencia presentada en el auditorio de la Facultad de Medicina el 3 de marzo de 1982, en el homenaje póstumo a Sir Hans Krebs, organizado por la Sociedad Mexicana de Bioquímica. A.C.

de Krebs a Oxford, éste fue nombrado Director del laboratorio dejando de ser el Departamento de Nutrición Humana una estructura autónoma para integrarse al Departamento de Bioquímica. En estas circunstancias lo conocí y aprovechando la situación le pedí una entrevista. En el transcurso de la conversación, sostenida en casa de Mr. Cardiff, un amigo común, le manifesté mi profundo interés por colaborar con él, en alguna ocasión futura, debido a mis inquietudes en el campo de la neuroquímica, tema que le apasionaba desde aquel entonces.

Tiempo después, hacia el año de 1963, teniendo la oportunidad de gozar de mi año sabático, no titubeé en empezar a comunicarme con el Dr. Krebs para indagar si era posible hacer realidad mis objetivos de casi una década atrás. Aproveché esta ocasión para enviarle mis publicaciones sobre el tema del metabolismo de los aminoácidos en el cerebro.

En su contestación me respondía que estaba interesado en que yo me integrase a su equipo de colaboradores, advirtiéndome que la Universidad de Oxford no podría ofrecerme recursos financieros durante mi estancia y que era necesario que le enviase un proyecto de mis actividades de investigación a desarrollar durante 1964 para su aprobación, en caso de que convergieran los objetivos del Departamento de Bioquímica con los míos.

En febrero de 1963 recibí carta del Dr. Krebs en la que se me informaba de la aceptación del proyecto sobre el ciclo de los ácidos tricarboxílicos y su relación con el recorrido del ácido gamma amino butírico (GABA) en cortes de cerebro de rata, tema que se articulaba directamente con las líneas de investigación que el maestro desarrollaba en ese entonces.

Haber recibido esta carta y la consecuente aceptación de mi plan de trabajo se convertían en el punto más importante de mi formación académica: realizar el sueño de trabajar con el exponente más importante de la bioquímica de la época. Todo esto constituía para mí un reto personal y científico. Por fin me encontraría trabajando en las mejores condiciones para la investigación.

Ya instalado en Oxford y comenzando a tomar contacto con el laboratorio, me percaté de los cambios sustanciales implementados por el profesor Krebs en el laboratorio y el Departamento de Bioquímica, en comparación con lo apreciado durante mi primera visita, diez años atrás, en 1954-1955. Los laboratorios se encontraban perfectamente equipados y sobre todo, existían grandes facilidades para obtener los elementos adicionales de trabajo.

El Departamento de Bioquímica de la Universidad de Oxford se encuentra enclavado en un moderno edificio de siete pisos, que contrasta con la arquitectura medieval de los colegios que lo circundan. Las instalaciones del Departamento se caracte-

rizan por la abundancia y lo moderno del equipo de laboratorio y por otro lado el ambiente académico resultaba de primer orden: excelencia tecnológico-científica. Por otra parte, existe una vinculación estrecha entre la investigación y la enseñanza, incluyendo al estudiantado en general, a través del clásico sistema tutorial que tradicionalmente opera en Oxford y en Cambridge.

Recuerdo que el Dr. Krebs solía comparar el laboratorio de la Universidad de Sheffield, de escasos recursos financieros y teóricos, con el bien estructurado laboratorio con que contaba Oxford. Aunque suene paradójico, debemos hacer memoria de que fue precisamente en Sheffield en donde el profesor Krebs desarrolló el ciclo del ácido cítrico, trabajo que contribuyó esencialmente a que conquistara el Premio Nobel de 1953, demostrándonos ésto que el valor fundamental en el quehacer científico es el factor humano y no los medios tecnológicos. La capacidad y perseverancia del Dr. Krebs resultan ser un ejemplo sobresaliente al respecto.

Los logros y avances de investigación realizados por el Departamento de Bioquímica se apoyaban firmemente en las labores desarrolladas por la Unidad de Microbiología que se encontraba a cargo del Dr. Woods, quien lamentablemente muriera el mismo año, en 1964; expresando el Dr. Krebs, por este motivo, que resultaría una difícil tarea suplirlo. Así, la correcta articulación de las distintas instancias de estudio e investigación garantizan el rango académico sobresaliente del quehacer científico oxoniano.

El sistema laboral oxoniano se caracteriza por su organización vertical y diferenciación de campos y funciones. El profesor Krebs transgredía este tipo de normas organizativas, creando un ambiente de trabajo agradable y cordial, manifestado en la no división de funciones entre técnicos y profesionales de la investigación, dándoles crédito en cada uno de los proyectos realizados, ofreciéndoles oportunidades de superación académica.

El cuerpo de académicos que trabajaban con el Dr. Krebs se distinguía por su notable preparación y por su juventud. Características que confirman un doble proceso: la retroalimentación académica del maestro y la formación profesional de jóvenes investigadores dedicados al quehacer científico. Entre ellos se contaban los investigadores Miller, Eggleston, Hems, Newsholme, Turner y Gascoyne. Precisamente con el Dr. Miller, brillante investigador norteamericano, trabajé durante mi estancia en Oxford bajo la dirección del propio Dr. Krebs. Desafortunadamente nuestro trabajo no pudo salir a la luz, pese a los esfuerzos de sus participantes. Se puede resumir su contenido de la siguiente forma: estudio de algunos aspectos del metabolismo del tejido cerebral, especialmente el papel que juegan algunos aminoácidos en los procesos liberadores de

energía y algunos de los factores que pueden afectar la interdependencia metabólica de tales aminoácidos, el ciclo de los ácidos tricarboxílicos y el sistema acetato-beta-hidroxibutirato.

La referida vinculación entre la investigación y la enseñanza se concretaba en la realización de seminarios, sobre el desarrollo de las investigaciones llevadas a cabo por los diferentes departamentos. En mi caso particular, al entrar al Departamento de Bioquímica, el Dr. Krebs me honró profundamente al



H. A. KREBS, 1935.

invitarme a participar en dichos seminarios.

Tiempo después, en el año de 1966 se organizó en México el Simposio Internacional sobre los Aspectos Enzimáticos de la Regulación Metabólica, al que fuera invitado el Premio Nobel Hans Krebs, quien participó en dicho evento en forma entusiasta y de total entrega. El profesor pronunció la conferencia de clausura del evento, con el título de: "El Papel del Estado de Oxido-reducción del NAD (Nicotín-Adenín Dinucleótido) en la Regulación de

los Procesos Metabólicos". Esta ponencia demostró no sólo su capacidad creadora en el quehacer científico, sino también su actualización sobre los avances de la materia.

En esta época me encontraba a cargo de la Dirección General del Instituto Politécnico Nacional, por lo cual invité al Dr. Krebs a conocerlo y recuerdo muy bien que al entrar a mi oficina exclamó con cierta ironía: "Willie, debes ser un hombre muy importante para tener esta oficina tan grande".

Durante su estancia en México, mi esposa y yo llevamos al profesor Krebs con su esposa, a visitar la ciudad de Puebla. En el transcurso del recorrido, a la altura de los volcanes, el maestro me pidió que detuviera el automóvil para admirar el paisaje y recolectar flores silvestres, que fueron guardadas cariñosamente en su billetera, diciéndome que pasarían a formar parte de su colección, pues ésta era una de sus aficiones preferidas.

Por el año de 1979, mi esposa y yo nos encontrábamos en Europa y aprovechamos la oportunidad para visitar al profesor Krebs en Oxford. Por esas fechas, trabajaba en los laboratorios del Hospital Redcliffe. Lo encontramos instalado en un diminuto cubículo, atestado de libros y carente de espacio, en donde apenas hubo lugar para acomodarnos. Al observar este panorama, rápidamente vino a mi memoria la anécdota ocurrida en mi oficina del Politécnico Nacional. Nos recibió muy afectuosamente y charlamos de infinidad de asuntos. Al término de la visita, se empeñó en acompañarnos a la salida de la institución. En compañía de mi esposa se adelantó, pues me entretuve en saludar a uno de sus colaboradores, pero él regresó velozmente subiendo las escaleras, haciendo gala de su agilidad y buena condición física. Sorprendente detalle en un hombre de cerca de 80 años de edad, que se obstinaba en asombrar al mundo hasta el final de su vida, conservando no únicamente un excelente estado de salud, sino, ante todo, ejerciendo todas sus capacidades intelectuales intactas y vitales.

Todo lo dicho trata de bosquejar exclusivamente un retrato personal de uno de los personajes más sorprendentes de nuestro siglo, a quien siempre le deberé gran parte de mi formación académica.

Descanse en paz Sir Hans Krebs.

S A B A T I C O

El Dr. Enrique Piña Garza, quien ha sido Jefe del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, U.N.A.M. y uno de los fundadores del BEB, se encuentra disfrutando de un periodo sabático. Durante este lapso el Dr. Piña trabajará con el proyecto "Mecanismo de Acción del Glucagon en el Hepatocito", en el Instituto de Química Clínica del Hospital Estatal en Munich, Alemania. En su ausencia, el puesto de Jefe del Departamento de Bioquímica será cubierto por el Dr. Juan C. Díaz Zagoya, profesor e investigador del mismo sitio.

IX TALLER DE ACTUALIZACION BIOQUIMICA

De la manera más atenta se les comunica que del 3 al 8 de octubre próximo tendrá lugar el IX Taller de Actualización Bioquímica en la Escuela de Medicina de la Universidad de Durango.

Esta reunión desde sus inicios, ha servido para que algunos profesores e investigadores en determinada área de la Bioquímica, presenten al resto de los asistentes a la reunión los avances mas significativos en su campo, aquellos que ya se encuentran en las revistas científicas, pero que aún no están en los libros de texto, además de lo obtenido por su propio trabajo en el laboratorio. Esto ha sido sumamente provechoso pues la Bioquímica es una ciencia que como todos sabemos se encuentra en continua evolución.

El Taller está dedicado a todos los profesores que a nivel de licenciatura enseñan la Bioquímica en las escuelas de Medicina, Ciencias Químicas, Biología, Odontología, Veterinaria, Enfermería, Agronomía, así como en las escuelas profesionales o programas modulares en donde queda incluida la Bioquímica.

Los temas que se desarrollarán durante este Taller son los siguientes: Fotosíntesis anoxigénica por la M. en C. Abigail Rayas Vera y el Dr. Carlos Gómez Lojero, Elementos transponibles en procariontes por la Dra. Carmen Gómez Eichelmann, El colifago lambda como vehículo de clonación por el Dr. Edmundo Calva M., Movilidad de las proteínas de la superficie celular por los Dres. Jesús Calderón y Eva E. Avila, Anticuerpos monoclonales por el Dr. Esteban Celis Flam, Las hormonas esteroides y su aplicación en el control de la fertilidad en el humano por los Drs. Vicente Díaz Sánchez, Josué Garza Flores, Ma. del Carmen Onega y Catalina Cuéllar, Los plásmidos Ti como vectores moleculares para la transformación de células vegetales en cultivo por los Dres. Alejandra Vázquez, Luz del Carmen Castellanos y Manuel Robert, Bioquímica y Fisiología de *Entamoeba* por los Dres. Angel Arroyo Begovich y Angel Zaráin Herzberg y El Transporte de Iones en Sistemas Biológicos por el Dr. Antonio Peña

Díaz.

En la acostumbrada área didáctica de la reunión se llevará a cabo el "Taller de evaluación de la clase teórica", conducido por el licenciado Fernando Beltrán del Centro Universitario de Tecnología Educativa para la Salud, U.N.A.M., así como las presentaciones del Dr. Jesús Manuel Rodríguez de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Nutrición, Crecimiento y Desarrollo. Materia curricular de la licenciatura de Médico-Cirujano y del Dr. Jesús Rubén Garcilaso de la Universidad de Sonora, Evaluación de los cursos de Bioquímica en la Universidad de Sonora.

Con el contenido tanto Bioquímico como didáctico se está preparando el volumen V de "Mensaje Bioquímico", documento que es de utilidad para el trabajo durante el Taller y de documentación y revisión bibliográfica después de la reunión.

El departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, U.N.A.M. organizador del evento, le invita a participar en él ya que esta actividad tiene razón de ser, en cuanto de servicio a los profesores del País y al mismo tiempo le solicita llevar consigo el material didáctico que usted haya diseñado o utilice y que sea un instrumento que facilite el aprendizaje de algún concepto teórico de la Bioquímica, ya sea cartel, mapa, esquema, audiovisual, programa de computadora, etc., pues con ello se montará la "II Muestra de Material Didáctico para la Enseñanza de la Bioquímica".

Deseamos contar con el mayor número de profesores de Bioquímica durante el Taller y desde estas líneas le estamos invitando a que se comunique con nosotros al teléfono 548-39-57 para efectuar su inscripción y con el Dr. Humberto Avila Rodríguez al teléfono 92-181-2-80-09 en Durango Dgo. para sus reservaciones.

Yolanda Saldaña de Delgadillo
Facultad de Medicina, U.N.A.M.

DIFERENCIACION SEXUAL DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El dimorfismo sexual de fenotipos, funciones, reconocimiento y comportamiento, refleja una se-

cuencia de adaptaciones evolutivas notables a través del espacio y del tiempo.

La diferenciación sexual de patrones reproductivos y de conducta es afectada en gran medida por las hormonas producidas en las gónadas. En muchos vertebrados superiores, una parte integral de estos procesos es la inducción "organizadora" permanente y esencialmente irreversible de circuitos neurales específicos de sexo (núcleos dimórficos sexuales), con localización encefálica característica de cada especie (MacLusky y Naftolin, (1980) Science 211, 1294-1303). Tal inducción ocurre durante los llamados "periodos críticos" del desarrollo y de la diferenciación del sistema nervioso central. Por otra parte, la dinámica de la liberación endógena de catecolaminas del tejido estriado del cerebro de la rata (estimulado *in vitro* por la anfetamina), no está en función de efectos "organizadores" por la exposición neonatal a los andrógenos. Se ha demostrado que dicha liberación endógena se desarrolla postpuberalmente y es dependiente del sexo, de la región del tejido nervioso y de las hormonas involucradas (Becker y Ramírez, (1981), Neuroendocrinology 32, 168-173).

Confirmando lo expuesto por el Dr. Drucker-Colin en el primer número del B.E.B., acerca de los trasplantes cerebrales, cabe mencionar que en la Universidad de California en Los Angeles, Arendash y Gorski realizaron con éxito el año pasado, el trasplante bilateral del tejido pre-óptico dimórfico sexual de la rata macho neonata, en el área pre-óptica de la rata hembra también neonata, utilizando metodología estereotáctica. Estos estudios, mostraron que el trasplante revertió dramáticamente el comportamiento sexual, en la edad adulta de las ratas hembras receptoras. El cambio de comportamiento sexual indica un adecuado desarrollo de las conexiones anatomofuncionales entre las neuronas del tejido trasplantado y las del tejido huésped.

El conocimiento integrador acerca del desarrollo del sistema nervioso central se ha incrementado hoy notablemente, con la aportación de datos obtenidos en las diversas disciplinas que participan en las neurociencias. Como ejemplo merece citarse la participación sobresaliente de la Bioquímica y de la Biología del Desarrollo, en el esclarecimiento de la existencia de receptores citoplasmáticos a esteroides determinados, en células "blanco" periféricas y/o del sistema nervioso, en regiones específicas del embrión y no ubicuamente repartidas en todo el tejido derivado de alguna capa blastodérmica.

La relación entre estructura y función de regiones específicas del sistema nervioso se entiende cada vez mejor, gracias en parte, a las técnicas de clonación y compartimentalización embrionaria, median-

te el uso de la enzima peroxidasa del rábano (HRP), ampliamente utilizada como marcador de células embrionarias presuntas de regiones específicas en el sistema nervioso. Dicho marcador reúne los requisitos de: a) no alterar el desarrollo normal celular; b) no difundir a las células vecinas; c) ser transmitido clonalmente (sólo a la descendencia de las células marcadas originalmente) y d) ser detectado en es-
dios muy posteriores del desarrollo

No sorprende por tanto, que los receptores citosólicos de alta afinidad a esteroides específicos, se encuentren localizados preferentemente en el diencéfalo y en estructuras nerviosas aledañas, todas ellas filogenéticamente primitivas en el encéfalo de los vertebrados. Las conexiones neuro-endócrinas de dicha región con las funciones reproductivas primarias y de apareamiento mediante "el reflejo de lordosis" en la rata hembra, la llamada sexual en las ranas o la vocalización en las aves canoras macho, son sobradamente conocidas. Incluso en estos casos se ha llegado a conocer el nivel de la regulación de la expresión genética, en la síntesis de proteínas específicas de las células involucradas, que participan en vías metabólicas ligadas a eventos pre y post-sinápticos.

Oscar Ramírez Toledano
Departamento de Bioquímica
Centro de Investigación y
de Estudios Avanzados del
Instituto Politécnico Nacional

ELECTROFORESIS EN GELES DE POLIACRILAMIDA. AHORRE TIEMPO Y DISOLVENTES

La técnica de electroforesis en geles de poliacrilamida, para el análisis del contenido en proteínas y determinación de sus masas moleculares, es una técnica muy utilizada en nuestros días. Un inconveniente de ella es el tiempo requerido en los procesos de fijación, teñido y desteñido de las proteínas en

los geles con el colorante azul de coomassie.

Para obtener un buen teñido se requieren de 2 a 10 h, y de 2 a 3 días para que la eliminación por difusión del colorante en exceso sea completa. Se han realizado algunos ensayos que disminuyen a menos de la mitad el tiempo requerido para observar los resultados. En primer lugar la fijación y el teñido se hacen simultáneamente disolviendo el colorante azul de coomassie en el medio de fijación de proteínas: 1,25 g de azul de coomassie en 454 ml de metanol al 50% (v/v) y 46 ml de ácido acético glacial y se filtra sobre papel. El proceso de fijación y tinción se aceleran si se coloca el gel en esta solución, empleando una temperatura entre 80 y 90°C durante 60 min.

La eliminación del exceso de colorante en el gel se lleva a cabo en menos de 24 h, con una solución de decoloración que contiene 75 ml de ácido acético glacial, 50 ml de metanol y 875 ml de agua destilada, utilizando una temperatura entre 80 y 90°C. Son suficientes tres cambios de solvente en 24 h para tener el gel dispuesto para fotografía o densitometría.

Otro de los principales inconvenientes del uso en gran escala de geles de acrilamida, teñidos con colorantes como el azul de coomassie, es el volumen de disolventes requeridos para su fijación, destinción y preservación, especialmente utilizando el sistema de geles planos.

En el laboratorio hemos observado que las mezclas para destinción, saturadas de colorante después de haber sido empleadas, pueden ser reutilizadas sin que se haga necesario el uso de destiladores o algún otro sistema de separación largo y tedioso. Este procedimiento sumamente simple, consiste en colocar pedazos de esponja del tipo de hule espuma, en la mezcla dejándolos por ocho horas con o sin agitación a temperatura ambiente en contacto con los solventes que constituyen la mezcla de destinción. Si este procedimiento se lleva a cabo durante la noche, al día siguiente se observará que los pedazos de esponja han absorbido el 100% del colorante, permitiendo la inmediata reutilización de la mezcla la cual sigue manteniendo la proporción requerida de solventes para su máxima eficiencia.

J. A. Holguín y J. Mas Oliva
Instituto Nacional de
Cardiología "Dr. Ignacio Chávez"
México, D. F.

SEGUNDO Y ULTIMO AVISO

Nos sentimos muy halagados por la buena acogida que le han dado a los dos primeros números del BEB y agradecemos profundamente todas sus cartas, su apoyo y la colaboración que nos han brindado. Esperamos que esta comunicación continúe.

Como habíamos informado en nuestro anterior número, tenemos un gran obstáculo. Nos han informado que las oficinas de correos NO aceptarán direcciones incompletas dentro de la República Mexicana en próxima fecha y por ello tenemos el peligro de que nuestra comunicación se corte y ustedes no puedan continuar recibiendo los siguientes números de BEB.

Para evitar este problema les agradeceremos que a vuelta de correo nos envíen, si no lo han hecho aún, su dirección completa en la tarjeta anexa, conforme al ejemplo de abajo.

Al mismo tiempo agradecemos a todos aquellos profesores que han cumplido con esta misma petición solicitada en el número 2 y les avisamos que estamos tomando nota de su código postal.

Muchas gracias

Luis López M.
Galeana No. 48
Col. Lázaro Cárdenas
Acapulco, Gro.
41440 México

TIMBRE
POSTAL

SRA. OTILIA LOPEZ MACIAS
CADIZ No. 96-201
COL. ALAMOS
DELEG. B. JUAREZ
03400 - MEXICO, D. F.

LOS TEXTOS DE BIOQUIMICA

Creemos importante para los maestros de Bioquímica continuar la revisión de textos de Bioquímica iniciada por Víctor M. Loyola en el número 2 de B.E.B. (p. 31). Para ello se sugiere la participación de todos los colegas a través de esta columna, en la selección de una bibliografía que podría agruparse: a) Según la carrera profesional en que se in-

serta cada curso de Bioquímica b) Por temas específicos, v.gr. artículos, libros o revisiones sugeridas como particularmente didácticas sobre: problemas numéricos; métodos de laboratorio; enzimas; ácidos nucleicos, etc.

En el grupo a consideramos las siguientes clases de cursos de Bioquímica: 1. Para químicos. 2. Para biólogos. 3. Para médicos y odontólogos. 4. Para veterinarios y zootecnistas. 5. Para microbiólogos. 6. Para farmacólogos y toxicólogos.

En cada área curricular distinguiremos tres niveles: i. Cursos básicos. ii. Cursos de nivel intermedio. iii. Cursos de graduados (especialidades, maestrías y doctorados).

La primera limitación que encontramos en la selección de textos es el escaso o nulo dominio de otros idiomas por parte de los estudiantes; no somos partidarios de la dependencia cultural de textos en inglés, pero reconocemos que si no se usan textos y revisiones en ese idioma estaríamos condenando a nuestros alumnos a un importante retraso en conocimientos.

En la selección que ofrecemos para el grupo a, en los 6 enfoques y 3 niveles encontrarán algunos títulos ya sugeridos por Loyola. No indicamos año de publicación en los casos en que existen ediciones sucesivas.

1. Textos con enfoque químico.

- i. Nivel básico: E. Conn; P.K. Stumpf Bioquímica fundamental. Ed. Limusa.
J.W. Suttie. Bioquímica, Ed. Interamericana
F.J. Reithel. Concepts in Biochemistry. Ed. McGraw Hill.
- ii. Nivel medio: H.R. Mahler, E.H. Cordes. Química Biológica. Ed. Omega.
L. Stryer, (1981). Biochemistry Ed. Freeman
- iii. Nivel avanzado A.T. Bull *et al.* (Eds) Companion to Biochemistry. Vol 1 y 2. Ed. Longman.

2. Textos con enfoque biológico.

- i. Nivel básico: A. Lehninger. Bioquímica. Ed. Omega.
- ii. Nivel medio: L.R. Hernández. Biología molecular integral. Ed. Limusa.
J.D. Watson. Biología molecular del gene. Fondo Educativo Interamericano.
- iii. Nivel avanzado: D.D. Davies (Ed.) (1980) The Biochemistry of plants: A comprehensive treatise. 6 volúmenes. Academic Press.

3. Textos con enfoque médico.

- i. Nivel básico: H.A. Harper. Química fisiológica. Ed. El Manual Moderno.

J. Laguna y E. Piña (1979). Bioquímica. Ed. La Prensa Médica Mexicana.

- ii. Nivel medio: R. Montgomery *et al.* Biochemistry: A case approach. Ed. C.V. Mosby Co.
- iii. Nivel avanzado: R. Pérez Tamayo (1980). Patología molecular. Ed. La Prensa Médica Mexicana.

4. Textos con enfoque zoológico.

- ii. Nivel medio: E. Baldwin (1966) Introducción a la bioquímica comparada. Ed. Aguilar.

5. Textos con enfoque microbiológico.

- i. Nivel básico: A.H. Rose. Microbiología Química. Ed. Alhambra.
- ii. Nivel medio: H. Mahler y E. Cordes. Química Biológica. Ed. Omega.
Varios. Organic Chemistry of life. Scientific American, Ed. Freeman.

6. Textos con enfoque farmacológico.

- iii. Nivel avanzado. P. Brodie y R. Marckel (1972). Comparative Biochemistry of drug metabolism. Ed. McMillan.

Luis Rogelio Hernández Montenegro
Escuela de Ciencias Químicas
Universidad Autónoma de Coahuila
Ap. Postal 1-C
25280, Saltillo, Coah.

MENSAJE BIOQUIMICO

El "Mensaje Bioquímico" es una publicación anual editada por el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, UNAM. Esta publicación contiene el material de trabajo del Taller de Actualización Bioquímica del año correspondiente. Es difundido al inicio de cada Taller entre los asistentes y puesto a la venta en la librería de la Facultad de Medicina. Los volúmenes I, II, III y IV de "Mensaje Bioquímico" contienen artículos escritos por los ponentes de los talleres V, VI, VII y VIII y vienen a constituir una buena revisión de su tema, completado cada artículo con una extensa bibliografía.

Estamos anexando los índices de estos cuatro volúmenes y si usted desea contar con ellos, sírvase enviar a la Dra. Yolanda S. de Delgadillo cheque a nombre de la Facultad de Medicina por la cantidad de \$600.00 en moneda nacional, costo de los cuatro volúmenes incluyendo envío terrestre.

MENSAJE BIOQUIMICO

TRABAJOS DEL V TALLER DE ACTUALIZACION BIOQUIMICA

EDITORES:

Y. SALDAÑA DE DELGADILLO G. ALVAREZ LLERA E. PIÑA GARZA

PROLOGO	VII
YOLALANDA SALDAÑA DE DELGADILLO	
Historia de los Talleres de Actualización Bioquímica	1
CARLOS DEL RIO ESTRADA	
Las enzimas, magos del cambio químico	11
ANA CECILIA RODRIGUEZ DE ROMO, RANULFO ROMO Y PABLO RIVERA HIDALGO	
Metabolismo de las lipoproteínas: hiperlipoproteinemias	23
MARTA ZENTELLA DE PIÑA Y GABRIEL CARRILLO S.	
Bases moleculares del origen de la vida	71
FRANCISCO JAVIER SANCHEZ GARCIA	
Experiencia integrativa de Bioquímica con otras materias	119
JESUS RUBEN GARCILASO PEREZ	
Aspectos bioquímicos de los virus oncogénicos	135
GUILLERMO ALVAREZ LLERA Y SARA MORALES LOPEZ	
La Nutrición: una unidad de autoenseñanza	147
LUIS ROGELIO HERNANDEZ MONTENEGRO	
Excreción de ácido ascórbico en esquizofrénicos	165
ALFREDO DELGADO ARREDONDO	
Bioquímica y Cibernética	182
JOSE ANTONIO PLIEGO	
Efecto de la temperatura sobre la velocidad y la energía de activación de las reacciones catalizadas por enzimas membranales	205
J. EDGARDO ESCAMILLA MARVAN	
La esporulación bacteriana	219
ALBERTO HUBERMAN	
Biosíntesis de proteínas en procariotes	247

DEPARTAMENTO DE BIOQUIMICA. FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO MEXICO 1978

MENSAJE BIOQUIMICO

TRABAJOS DEL VI TALLER DE ACTUALIZACION BIOQUIMICA

EDITORES

Y. SALDAÑA DE DELGADILLO F. FERNANDEZ GAVARRON
J.C. DIAZ ZAGOYA

FRANCISCO FERNANDEZ DEL CASTILLO.	
Breves Notas sobre el Departamento de Bioquímica	IX
ENRIQUE PIÑA GARZA.	

Apuntes para la Historia de la Bioquímica en México	XIII
PROGRAMA	
RAFAEL PALACIOS.	
Organización del Genoma de Eucariotes	1
JOSE ALBERTO RIVERA BRECHU, HUMBERTO TRONCOSO ALTAMIRANO Y GERMAN DE LA GARZA.	
Aspectos Generales sobre Bioquímica Ruminal	15
JUAN C. DIAZ ZAGOYA.	
El mecanismo molecular de la iniciación del trabajo de parto	35
EDGARDO ESCAMILLA Y MARTA ZENTELLA DE PIÑA.	
Purificación de Proteínas	65
MARGARITA ESCOBEDO GAMEROS, ROBERTO GUADARRAMA, ANGEL ABBUD Y AGUSTIN GONZALEZ LICEA.	
Síndromes de Mala absorción. Enfermedad Celiaca o Enteropatía inducida por gluten: contribuciones al estudio de la etiología	93
MANUEL V. ORTEGA.	
Mutaciones de ganancia en microorganismos: un posible mecanismo evolutivo ...	103
ALFONSO CARABEZ.	
Membranas biológicas	113
PABLO R. RIVERA HIDALGO Y DANIEL HERNANDEZ LOPEZ.	
Velocidad de Captación de los lípidos séricos	157
JOSUE GARZA F. JULIO QUEROL Y JOSE H. GARZA.	
Radioinmunoanálisis; un análisis por competencia	183
JOSE ANTONIO YRIZAR, FEDERICO FERNANDEZ, FRANCISCA SANDOVAL, YOLANDA SALDAÑA, MA. EUGENIA GARCIA, MAGDALENA CARRILLO.	
La teoría de grafos aplicada a la enseñanza de la Bioquímica en la carrera de Médico Cirujano de la U.N.A.M.	209
DEPARTAMENTO DE BIOQUIMICA, FAC. DE MEDICINA	
U.N.A.M. MEXICO, 1979.	

MENSAJE BIOQUIMICO

VOL. III

TRABAJOS DEL VII TALLER DE ACTUALIZACION BIOQUIMICA

EDITORES

Y. SALDAÑA DE DELGADILLO

J.C. DIAZ ZAGOYA

J. GUZMAN GARCIA

Prólogo	VII
YOLANDA SALDAÑA DE DELGADILLO.	
La Investigación Docente	IX
Programa	XIII
FERNANDO ARIAS Y ORLANDO MARTIN.	
Actividad invasora del trofoblasto y síntesis del activador del plasminógeno	1
WILHELM HANSBERG.	
El ciclo de vida vegetativa de <i>N. Crassa</i>	31
GUILLERMO ALVAREZ, FRANCISCA SANDOVAL, YOLANDA SALDAÑA Y JOSE HUERTA.	

Modelo para la sistematización de la enseñanza de la Bioquímica basado en la Teoría de Grafos	59
JOSEPH L. RABINOWITZ.	
Alcoholismo. Aspectos bioquímicos	77
ENEDINA JIMENEZ, EUSTOLIA QUEZADA Y JESUS KUMATE.	
Clasificación isoenzimática de amibas	87
ALBERTO HAMABATA Y J. LUIS MARTINEZ	
Al papel del agua en la germinación de las semillas	105
ALEJANDRO BLANCO.	
Estructura de proteínas	139
MA. EUGENIA GARCIA SALAZAR.	
La glucosa como carbohidrato, programa audiovisual de autoenseñanza	163
GABRIEL CARRILLO, RAFAEL REBOLLAR, ALFONSO JURADO, CARMEN ALVAREZ Y DAVID AVILA.	
El área de difusión como generador de apoyos para la enseñanza de la Bioquímica en la Facultad de Medicina de la U.N.A.M.	175
LEONOR FERNANDEZ.	
Estudios sobre el metabolismo de las purinas	193
MAGDALENA CARRILLO Y GABRIEL CARRILLO.	
Algunas investigaciones que conciernen directamente al proceso enseñanza-aprendizaje	233
SERGIO ESTRADA O., GRACIELA BEATY Y MIREYA TORO.	
La transducción de energía en la mitocondria	243
EDMUNDO CHAVEZ.	
El transporte de aniones en mitocondrias	279

DEPARTAMENTO DE BIOQUIMICA, FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M.
MEXICO, 1980

MENSAJE BIOQUIMICO

VOL. IV

TRABAJOS DEL VIII TALLER DE ACTUALIZACION BIOQUIMICA

EDITORES:

Y. SALDAÑA DE DELGADILLO

A. HAMABATA NISHIMUTA

J. GUZMAN GARCIA

PROLOGO	1
PROGRAMA	2
PHILIP P. COHEN	
Aspectos de la Regulación de la Biosíntesis de Urea	3
J. JUAN ORTEGA CERDA Y CARLOS ALCOCER CUARON.	
Departamento Multidisciplinario de Ciencias Básicas	24
J. A. HOLGUIN Y M. SIERRA.	
Acción de los Digitálicos sobre la ATPasa de ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$)	49
M. TUENA DE GOMEZ PUYOU Y A. GOMEZ PUYOU.	
Estructura, Función y Regulación de las H^+ -ATPasas.	93
J. JOSE MARTINEZ GUERRA.	
Plan Unitario	121
ALEJANDRO BRAMBILA CENTENO.	
Enseñanza de la Bioquímica en la U.A.G.	135
CRISTINA GONZALEZ DE MACSWINEY.	
Papel Celular del Calcio	147
ELIAS HUMBERTO AVILA.	

Metabolismo de las Coenzimas de Nicotinamida y Adenina	175
GUSTAVO GONZALEZ BONILLA Y SARA MORALES LOPEZ.	
La Enseñanza de la Bioquímica en el Programa de Medicina General Integral	209
LILIA BENAVIDES P. Y ARCELIA DE LA ROZ P.	
La Enseñanza de la Bioquímica en el Sistema Modular de la Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco (U.A.M.-X)	233
HECTOR BOURGES RODRIGUEZ.	
La Nutrición y la Enseñanza de la Bioquímica	253
JESUS MANUEL RODRIGUEZ.	
Regulación de la Degradación de Proteínas	289
SAUL VILLA TREVIÑO.	
Mecanismo de Acción de Substancias Químicas Carcinogénicas. Iniciación del Cáncer	321

DEPARTAMENTO DE BIOQUIMICA, FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M.
MEXICO, 1981



Sociedad Mexicana de Bioquímica, A. C.

FUNDADA EN 1957

XIV CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE BIOQUIMICA

FECHA: 7 al 12 de Noviembre de 1982

SEDE: Facultad de Medicina de la Universidad de
Guadalajara. Guadalajara, Jal.

Participarán los miembros de la Sociedad e investigadores extranjeros.

CONFERENCIAS MAGISTRALES:

Cada día se iniciarán las sesiones con una conferencia magistral, a cargo de un distinguido investigador extranjero.

SIMPOSIOS:

- I. Inmunoquímica
- II. Bioenergética y Biomembranas
- III. Polipéptidos con Actividad Biológica
- IV. Pared Celular
- V. Metabolismo del Nitrógeno

COMUNICACIONES LIBRES:

Habrà sesiones de comunicaciones libres en las

áreas de:

- Metabolismo intermedio
- Biomembranas
- Biología Molecular
- Bioenergética
- Transporte Biológico
- Inmunoquímica
- Genética
- Estructura de Proteínas
- Neuroquímica
- Regulación Metabólica
- Enzimas
- Bioquímica Microbiana, y otras.

INSCRIPCIONES E INFORMES:

Dr. Arturo Panduro
XIV Congreso Nacional de Bioquímica
Apartado 1-1700
Guadalajara, Jal.
Tel. (36) 17-7901

Dr. Carlos Gómez Lojero
Apartado Postal 75-499
México 14, D. F.
Tel. 754-0200 ext. 252

INDICES DE REVISTAS

DISCOVER

JUNE / 1982

THE NEWSMAGAZINE OF SCIENCE

VOLUME 3, NUMBER 6

- Technology**
- 20 AMERICA'S MIGHTIEST TANK**
The Army is betting that space-age technology in its new M-1 tank can stymie Soviet armor
- Statistics**
- 28 TURNING BASEBALL INTO A SCIENCE**
Armed with computers and an unusual perspective on the game, statisticians are providing new insight into the national pastime
- Animal Research**
- 34 MOUSE CITY**
Maine's Jackson Laboratory combines high-level research with a booming business in mail-order mice
- Space**
- 60 THE SHUTTLE COMES OF AGE**
Buoyed by *Columbia's* third successful mission, NASA makes some big plans for the shuttle's role in space

- Mathematics**
- 66 A NEW GEOMETRY OF NATURE**
The revolutionary methods of fractal geometry can describe the irregular shapes of the universe
- Environment**
- 70 WASTELAND IN THE URALS**
Los Alamos scientists try to solve the strange case of a radiation disaster in the Soviet Union
- Medicine**
- 76 FOUND: CANCER GENES**
The seeds of cancer are present inside normal DNA

DEPARTMENTS

- 8 LETTERS**
On truffles, infertility, the Bomb, and other subjects
- 12 SKEPTICAL EYE**
Vindication for Bromhall
- 14 IN THE NEWS**
Mice without daddies; Einstein revisited; stress and cancer; a new pill; and (maybe) a monopole
- 40 PERSONALITY**
Rosalyn Yalow: lady laureate of the Bronx
- 50 GALLERY**
Riddles in the sand
- 58 ESSAY**
Lewis Thomas on nursing
- 80 SCIENCE PEOPLE**
Dinosaur Jim charms the children; Bruce Murray says farewell; and James Watson greets a poet
- 82 INVENTION**
Solving Rubik's Cube, and other ideas
- 84 REVIEWS**
A television series on Oppenheimer; books about the Komodo monitor, Charles Babbage, and others
- 92 WIT'S END**
Sidney Harris engages in gorilla warfare

Biochemical Education

VOLUME 10 NUMBER 1 JANUARY 1982

Editorial	1
The Molecular Biology of Immunoglobulin Synthesis. J D HAWKINS	2
Electrophoresis of Creatine Kinases: A Laboratory Experiment in Isozymes. S H GROSSMAN	8
The Daphnia as an Experimental Animal and its Use in Illustrating the Effect of pH on Drug Absorption. G ROBERTS and P A GULLIVER	11
A Demonstration of Carboxylase Enzyme Activity in Pea Pod and Seed Tissues. D N PRICE and M E DONKIN	13
The Medical Biochemistry Question Bank. J A PETERSON, C C AGEE, J BAGGOTT, J P BENTLEY, J L FAIRLEY, A B RAWITCH and L W STILLWAY	16
Introduction to Research: An Undergraduate Biochemistry Laboratory. C H SUELTER	18
Science Research in the Universities. S L BONTING	21
The Symbolism of a Chemical Reaction and the Teaching of Biochemistry. T DUTKIEWICZ	25
A Simple Assembly for Rapid Measurements of R_f in Paper Chromatography. V S GHOLE	26
The Use of Biochemical Literature at the Undergraduate Level. T H D JONES	27
Experiences and Expectations of Recent Graduates and Postgraduates—Physiology in Malaysia and London. P B MORAT	29
Letter to the Editor	31
Biochemical Reviews	31
Book Reviews	32
Monitor	48

INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES DEL BOLETIN DE EDUCACION BIOQUIMICA

Con el deseo de que el BEB sea de la máxima utilidad para los profesores y estudiantes del área biológica, serán bienvenidas las contribuciones en forma de artículos de revisión y noticias. Recomendamos a los autores se ajusten a los siguientes lineamientos para facilitar la labor editorial.

1. Artículos de revisión

1. El tema de los artículos deberá ser de interés en el campo de la bioquímica y áreas afines.
2. El contenido deberá ser desarrollado de una manera concisa y asimilable por personas ajenas al tema en cuestión y presentando en forma simple, explícita y didáctica. El comité editorial del BEB no cuenta con personal técnico para corregir y reescribir los manuscritos.
3. El manuscrito no debe exceder de 12 cuartillas escritas en máquina a doble espacio (27 renglones con 70 golpes por línea).
4. Se aceptarán un máximo de 6 figuras o tablas lo más simples posible y se recomienda no más de 10 referencias, tanto específicas como lecturas recomendadas. Con éstas limitaciones esperamos que las figuras, tablas y referencias sean lo más escogidas y explicativas. Numere las figuras con números arábigos y las tablas con números romanos. Adicione las leyendas y pies de figuras en una hoja aparte. Como las figuras serán reducidas de tamaño, no deberán emplearse letras o números menores a los 2 mm.
5. Evite hasta donde sea posible los pies de página.

II. Noticias.

1. El tema de las notas puede ser muy variado: des-

de resúmenes de artículos interesantes o relevantes o significativos hasta información de tipo general.

2. El contenido deberá ser desarrollado en forma resumida y de una manera muy explícita. Como se señaló anteriormente, el comité editorial del BEB no cuenta con personal técnico para corregir y reescribir los manuscritos.
3. El manuscrito debe ser de una a cuatro cuartillas de longitud, escritas en máquina a doble espacio (27 renglones por cuartilla y 70 golpes por línea).
4. Se aceptarán un máximo de dos referencias incluidas entre paréntesis en el texto. En casos en que se juzgue necesario se podrá incluir una figura o tabla.

III. Procesamiento del Manuscrito.

1. Los manuscritos serán leídos por dos revisores, uno de ellos familiarizado con el tema y el otro ajeno al mismo. Las correcciones y sugerencias se comunicarán al primer autor del manuscrito.
2. El comité se encargará de la corrección de las galeras.
3. Si es necesario, las erratas serán publicadas a solicitud de los autores.

IV. Envíe el original y dos copias de los manuscritos a la Dra. Yolanda Saldaña de Delgadillo, Depto. de Bioquímica, Facultad de Medicina, Apdo. Postal 70-159, Delegación Coyoacán 04510 México, D.F., o al Dr. Alberto Hamabata, Depto. de Bioquímica, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Apdo. Postal 14-740, 07000 México, D.F., o bien a través del corresponsal BEB en la provincia.