



BEB 83

BOLETIN DE EDUCACION BIOQUIMICA

VOL II

NUM. 4

DICIEMBRE 1983

EDITORIAL

INCENTIVAR

Maestro es el que enseña las primeras letras y ni él las inventó ni para transmitir su enseñanza hace falta ni una inteligencia poderosa ni menos conocimientos extraordinarios. Pero puede enseñar a leer con tal espíritu y poniendo en ello tanta alma y tanto amor y tanta dedicación religiosa, que llegue a verdadera sublimidad de magisterio la enseñanza de las primeras letras.

Miguel de Unamuno

No existe la palabra en el Diccionario de la Real Academia Española. Sin embargo se usa entre pedagogos de la Universidad Nacional Autónoma de México. El término pretende concretar uno de los papeles fundamentales del actual profesor universitario frente a sus alumnos. A continuación se hacen algunas reflexiones sobre este papel del profesor, después de aclarar que las ideas ni son originales, ni es la primera vez que escribo sobre ellas. Mi insistencia es fruto del convencimiento.

El profesor de nivel medio y superior, al inicio del curso, proporciona a sus alumnos una lista de objetivos cognoscitivos, o en su defecto un programa. A lo largo del curso efectúa una serie de evaluaciones del aprendizaje adquirido por sus alumnos. Los alumnos habrán de mostrar un cambio de conducta en función, no de lo que se les enseña, sino únicamente en función de lo que ellos aprendieron. Sin lugar a dudas el aprendizaje es el resultado de una actitud eminentemente activa de quien desea aprender. Es la consecuencia de un acto volitivo. Habrá quien tenga más o menos facilidad para aprender, pero en cualquier caso, será el

alumno quien dedique su tiempo, su intelecto; en fin: quien estudie y efectúe un esfuerzo será quien aprenda. El aprendizaje jamás ha sido un proceso pasivo, para el profesor de bioquímica el símil de que el aprendizaje no ocurre por ósmosis tiene un diáfano significado; podría complementarse con la idea de que el aprendizaje es un transporte activo dependiente de energía. En consecuencia, la primera reflexión enfatiza la necesidad inminente de un esfuerzo por parte del alumno para aprender por medio del estudio.

Entonces ¿cuál es el papel del profesor? La primera respuesta que viene a mi mente es la de enseñar, enseñar bien, enseñar lo mejor posible. Dada la brevedad del espacio continuo refiriéndome a los objetivos cognoscitivos, sin menospreciar los objetivos conductuales ni las habilidades, los cuales requerirían de un análisis detallado, únicamente me concreto a la instrucción, puesto que unas reflexiones sobre la educación de nuestros alumnos podrían abarcar un editorial de las dimensiones de un número completo del BEB.

¿Es suficiente que el profesor enseñe bien el contenido de su materia para que el alumno estudie y en consecuencia aprenda? Probablemente pudiese bastar para un reducido número de alumnos. Pero si el profesor, con mayor ahínco con el que enseña su materia se dedica a entusiasmar a sus alumnos para que la estudien, les muestra sus atractivos, les señala los escollos, los apasiona con las novedades, los convence de sus bondades, los persuade de la belleza de su materia, los motiva para que le dediquen muchas horas, en una palabra los incentiva: aumentarán las probabilidades de que sus alumnos hagan su parte, el aprender, estudiando.

Si por años un profesor enseña bioquímica, habrá de ser un convencido de su materia y no carecerá de argumentos más que convincentes

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

SERGIO SANCHEZ ESQUIVEL
Instituto de Investigaciones Biomédicas
Universidad Nacional Autónoma de México

COORDINADOR EDITORIAL
YOLANDA SALDAÑA DE DELGADILLO
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

CORRESPONSALES

Serafín Aguado (Morelia, Mich.), Ma. Dolores Alvarez Bruneliere (León, Gto.), Humberto Avila Rodríguez (Durango, Dgo.), Alberto Boveris (Buenos Aires, Argentina), Carlos Corredor (Cali, Colombia), Alfredo Delgado (Monterrey, N.L.), Manuel Escobar L. (Zacatecas, Zac.), Jesús R. Garcilaso (Hermosillo Son.), Ma. Cristina González de Mac Swiney, (Mérida, Yuc.), Luis Rogelio Hernández Montenegro (Saltillo, Coah.), Ma. Guadalupe Oliva Ruiz (Tampico, Tamps), Ma. Guadalupe Puga (Querétaro, Qro.), Héctor Reyes Leal (Ciudad Juárez, Chih.), José Alberto Rivera Brechu (Escuelas y Facultades de Medicina Veterinaria y Zootecnia), Jesús Rodríguez (San Luis Potosí, S.L.P.), Alba Marina Valdez de García (Guatemala Guatemala, C.A.), Manuel Vázquez T. (Santo Domingo, República Dominicana).



FACULTAD DE MEDICINA UNAM

DR. FERNANDO CANO VALLE
Director de la Facultad de Medicina UNAM.

DR. ULISES AGUILAR BATORONI
Secretario General de la Facultad de Medicina UNAM

C.P. EDUARDO MUÑOZ GONZALEZ
Secretario Administrativo

BEB 83 Vol. II, Núm. 4 de diciembre 1983

EDITORIAL

Incentivar. E. Piña Garza 1

ARTICULOS

El Retículo Sarcoplásmico. Función y Composición. J. A. Holguín 3

Algunos Aspectos Bioquímicos y Clínicos de la Vitamina C. G. Alvarez Llera 9

Proteína Quinasas: Reguladoras del Metabolismo Celular. S. Corvera Behar 18

OTRAS COMUNICACIONES

El Legado de Pavlov a la Juventud Universitaria 23

Premio de Investigación de la Asociación Dental Mexicana 24

Reflexiones Acerca de los Estudiantes Repetidores. Y. Saldaña Balmori 24

Comentarios Sobre el Valor del Trabajo de Tesis y su Réplica en el Examen Profesional. J. M. León Cázares 25

Asociación Mexicana de Farmacología, A.C. 26

XV Congreso Nacional de Microbiología. . . 26

Los Sentidos del Olfato y del Gusto en la Enfermedad. G. Carvajal Sandoval 26

La Bioquímica de la Visión. G. Carvajal Sandoval 27

Informe sobre el X Taller de Actualización Bioquímica. Y. Saldaña de Delgadillo 28

INDICES DE REVISTAS 29

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. Registró en Trámite. Correspondencia Y. Saldaña de Delgadillo. Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina UNAM. Apdo. Postal 70159. Delegación Coyoacán. 04510 México, D. F.

para incentivar a sus alumnos. En caso de faltarle, mejor será que deje la cátedra por el respeto que le debe a sus alumnos.

Al comparar el aprendizaje con el transporte activo, puede completarse el símil diciendo que la célula o fracción subcelular encargada de efectuar el transporte y de invertir energía es el alumno. El profesor no solo indicará lo que hay que transportar sino que creará todas las condiciones experimentales para optimizar el transporte: concentraciones adecuadas de sustratos, pH óptimo, temperatura adecuada, presencia de cofactores y activadores, ausencia de inhibidores, apropiadas condiciones energéticas, de ser necesario aporte de oxígeno, uso metabólico de las moléculas recién transportadas para mantener un elevado gradiente de concentración y evitar el contra-flu-

jo, en su caso empleo de los modulares alostéricos precisos, a mediano plazo inductores de las moléculas protéicas funcionando como transportadores, e incluso la multiplicación de los genes para contar con un número mucho mayor de moléculas protéicas transportadoras. De hecho nuestro límite será la imaginación.

En resumen, los profesores habremos de incentivar a nuestros alumnos para que ellos con su esfuerzo aprendan lo enseñado por nosotros y por los textos que les recomendamos. Si la obligación del alumno es invertir tiempo en aprender, la del profesor es convencer de que se invierta ese tiempo, es incentivar.

Enrique Piña Garza
Departamento de Bioquímica,
Facultad de Medicina, U.N.A.M.

EL RETICULO SARCOPLASMICO. FUNCION Y COMPOSICION

J.A. Holguín. Departamento de Bioquímica. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Las células musculares contienen un retículo endoplásmico altamente desarrollado, denominado retículo sarcoplásmico (R.S.)*.

El reconocimiento de la función del R.S. durante los procesos de contracción y de relajación del músculo se inició con los trabajos de Ebashi y Lipman (1) y de Hasselbach y Makinose (2) en los años 60. Estos autores observaron que unas partículas subcelulares obtenidas del músculo esquelético tenían la capacidad de relajar a las fibras musculares contraídas. Estas partículas submicroscópicas formaban parte de la fracción microsomal de homogenizados de tejido muscular y acumulaban calcio en forma dependiente de la energía de hidrólisis del ATP.

Los trabajos de microscopía electrónica de Peachey en 1965 (3), establecieron que estas partículas microsomales provenían del retículo sarcoplásmico y que éste era un sistema membranal reticulado y continuo que rodea a los miofilamentos y se asocia a los túbulos transversos (tubos T), de las células musculares (fig. 1).

El R.S. se presenta más desarrollado en el múscu-

lo esquelético que en el músculo cardíaco. En el músculo esquelético (fig. 1 A), se aprecian dos zonas diferentes: los túbulos longitudinales, que son paralelos a los haces de miofilamentos y los sacos asociados a los tubos T, llamados cisternas terminales. Esta asociación es característica del músculo esquelético y se reconocen en cortes transversales en microscopía electrónica como "triadas".

En el músculo cardíaco (fig. 1 B), el R.S. está menos desarrollado y no posee esas grandes cisternas terminales del músculo esquelético. En su lugar posee pequeñas cisternas llamadas subsarcolemales.

La única función conocida del R.S. es la de regular los movimientos y las concentraciones del calcio intracelular que permiten los fenómenos de contracción y de relajación de los músculos.

Se conoce que la concentración del calcio en el citoplasma de las células musculares en estado de reposo es menor de 10^{-7} M, y que durante la contracción se alcanza una concentración del calcio 100 veces superior a la de reposo, es decir 10^{-5} M. En este rango de concentraciones del calcio funciona la maquinaria contráctil (fig. 2).

Para regular estas variaciones en las concentraciones del calcio, el R.S. posee los elementos necesarios: la membrana es impermeable al calcio y posee

* Abreviaturas. R.S.: Retículo Sarcoplásmico; S.L.: Sarcolema; Kd: Kilodalton; AMPc: 3'-5' AMP cíclico; S.D.S.: Dodecil sulfato de sodio; K_D : constante de disociación.

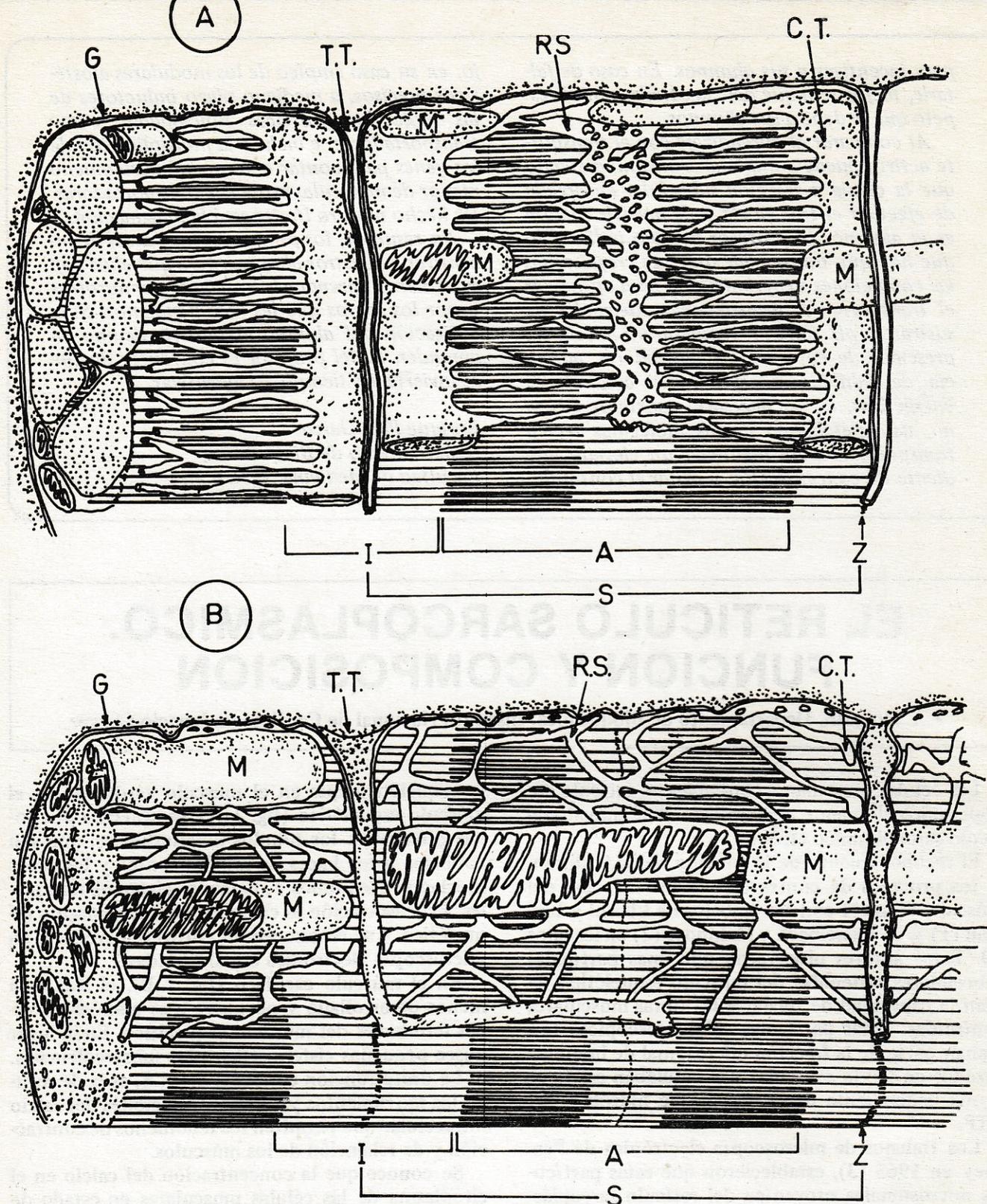


FIGURA 1.- Reconstrucción de cortes de músculo esquelético (A) y de músculo cardíaco (B), mostrando al R.S. en relación a los otros elementos. G: glicocalix; T.T.: túbulos transversos; M: mitocondrias; R.S.: retículo sarcoplásmico; C.T.: cisternas terminales; A: banda anisotrópica; I: banda isotrópica; Z: Línea Z; S: sarcómero. Nótese la diferencia en desarrollo del R.S., sobre todo en las C.T. del músculo esquelético y cardíaco.

una bomba capaz de transportar dicho catión a expensas de la energía liberada en la hidrólisis del ATP; además posee una disposición espacial particular-

mente adaptada a las necesidades de los movimientos y cambios rápidos del calcio alrededor de los miofilamentos.

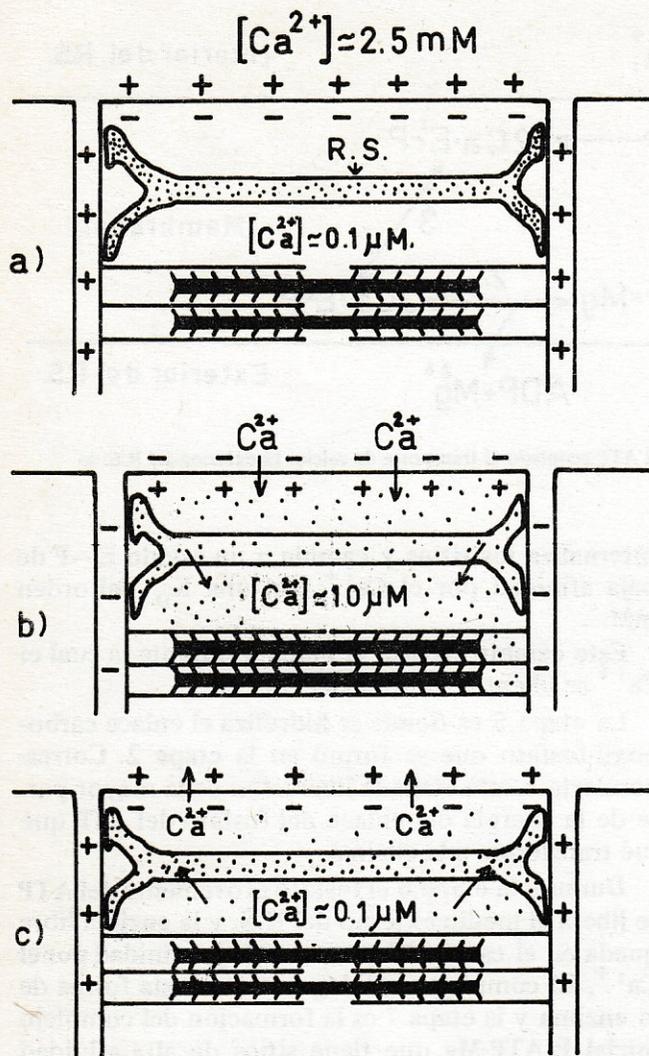


FIGURA 2.- Esquema general de los movimientos del calcio en músculo. No se ha incluido la participación de las mitocondrias.

- El músculo está en reposo. La concentración del Ca^{2+} intracelular es 10^{-7} M.
- Durante la despolarización del S.L. hay entrada del calcio externo y salida del calcio del R.S. Se alcanza la concentración de 10^{-5} M y se produce la contracción.
- Cuando se repolariza la célula el calcio es transportado al interior del R.S. y parte hacia el exterior de la célula. Al llegar a 10^{-7} M la concentración de calcio el músculo queda en reposo.

AISLAMIENTO Y COMPOSICION DEL R.S.

El R. S. puede aislarse en forma de vesículas membranales cerradas que mantienen la orientación original.

El tejido más utilizado para su aislamiento es el músculo esquelético blanco del conejo y el músculo ventricular del perro.

La técnica es relativamente sencilla. El tejido limpio se homogeneiza por métodos habituales durante menos de un minuto y se obtiene la fracción microsomal que sedimenta entre 10,000 y 40,000 x g en 30 minutos. Esta fracción microsomal se lava con KC1 0.6 M para eliminar miofilamentos conta-

minantes y se sedimenta de nuevo en condiciones similares.

El R.S. aislado de esta forma no es homogéneo en cuanto a densidad y composición, ya que por ultracentrifugación en gradiente continuo de sacarosa se reparte en una amplia banda, entre el 28 y el 40 por ciento de sacarosa. Meissner (4), aisló por primera vez dos fracciones de R.S. que llamó pesadas y ligeras en relación a su diferencia de densidad en el gradiente de sacarosa. Según Meissner la fracción pesada proviene de las cisternas terminales y posee mayor proporción de proteínas que la fracción ligera que se supone que proviene de los tubos longitudinales del R.S.

La composición del R.S. es variable. El contenido en lípidos es de un 30 a un 40 por ciento en peso y el de las proteínas es de un 60 a un 70 por ciento en peso.

El 80 por ciento de los lípidos corresponde a los fosfolípidos, y entre éstos los más abundantes son la fosfatidilcolina (65 al 73 por ciento del total de los fosfolípidos), la fosfatidiletanolamina (12-19 por ciento) y el fosfatidilinositol y la fosfatidilserina, que son los menos abundantes con un 9 y un 2 por ciento respectivamente.

Knowles (5) ha reportado que la fosfatidilcolina y la fosfatidiletanolamina, ambas con cargas positivas, son indispensables para mantener la actividad ATPásica dependiente del calcio en preparaciones puras.

La composición en proteínas depende del origen del R.S. y de la fracción, ligera o pesada.

Se han identificado y aislado cuatro proteínas de las cuales se conocen sus propiedades y su función (6).

ATPasa ($Ca^{2+} + Mg^{2+}$)

Es la proteína más importante del R.S. de cualquier origen. Representa del 60 al 90 por ciento en peso de las proteínas. Posee la actividad enzimática de hidrólisis del ATP dependiente de calcio y magnesio. Su peso molecular es de alrededor de 100 Kd, determinado por electroforesis en geles de poliacrilamida en presencia de S.D.S. Su función es de transportar calcio a través de la membrana del R.S. por esta razón también recibe el nombre de bomba de calcio.

La ATPasa de Ca^{2+} atraviesa la membrana ya que es accesible por ambos lados a las enzimas proteolíticas y a los anticuerpos.

Se conoce con bastante detalle el mecanismo de acción de la ATPasa de Ca^{2+} , ya que ha sido el objeto de numerosos estudios de cinética. Fue purificada por vez primera por Mac Lennan usando el detergente desoxicolato (7). Una adaptación del

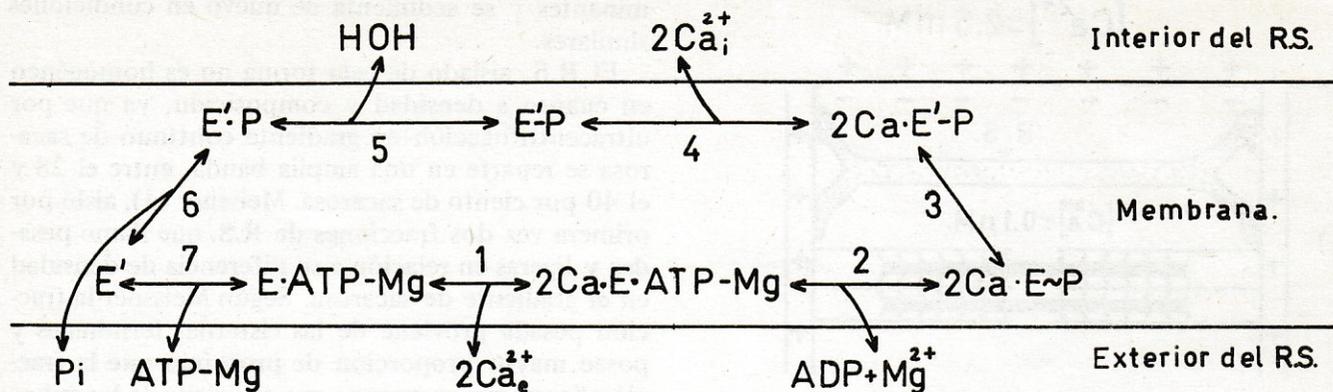


FIGURA 3.— Esquema del mecanismo de la reacción de hidrólisis del ATP acoplado al transporte de calcio. El exterior del R.S. se adosa a la fibrilla muscular. Ver la explicación en el texto.

esquema reaccional propuesto por de Meis (8), se presenta en la figura 3. La hidrólisis del ATP y el transporte de calcio están acoplados en el esquema de la reacción.

Es importante hacer notar que la enzima existe en cuatro configuraciones diferentes, cuya existencia se ha demostrado sea aislándolas como las formas $E\sim P$ y $E'-P$, o por estudios con técnicas como la fluorescencia intrínseca del triptofano.

También se ha demostrado sin ambigüedad que las formas fosforiladas $E\sim P$ y $E'-P$ tienen unido el grupo fosfato al carboxilo de un ácido aspártico.

La ATPasa de $(Na^+ + K^+)$ o bomba de Na^+ es semejante a la ATPasa de Ca^{2+} ya que en su mecanismo de reacción puede estar en cuatro conformaciones diferentes E_1 , E_2 , $E_1\sim P$ y E_2-P ; además las formas fosforiladas también tienen unido el grupo fosfato a un carboxilo de un ácido aspártico.

En la etapa 1 el calcio externo al R.S. se une al complejo $E\text{-ATP-Mg}$ previamente formado. Esta forma de la enzima posee alta afinidad por el Ca^{2+} , ya que la K_D es del orden μM . El verdadero sustrato de la reacción es el complejo $ATP-Mg$.

Se observa que cada ATPasa une dos cationes calcio por cada ATP. Se ha demostrado que la estequiometría de la reacción es de $2 Ca^{2+}$ transportados por cada ATP hidrolizado.

El complejo $2Ca \cdot E \cdot ATP-Mg$ en la etapa 2 realiza un cambio importante durante el cual el fosfato terminal del ATP fosforila a la enzima en el carboxilo de un aspártico del centro activo, el ADP y el Mg^{2+} del complejo $ATP-Mg$ se liberan al exterior del R.S., equivalente al citoplasma celular *in vivo*. El enlace que se forma entre el fosfato y el carboxilo es del tipo anhídrido y por lo tanto es de alta energía. Durante la fosforilación de la enzima no ha tenido lugar liberación apreciable de energía.

Durante la etapa 3 tiene lugar un cambio conformacional importante. La enzima fosforilada que tiene los sitios del calcio orientados hacia el exterior

internaliza los sitios y cambia a un estado $E'-P$ de baja afinidad por el Ca^{2+} con una K_D del orden mM.

Este cambio facilita la etapa 4 durante la cual el Ca^{2+} se libera al interior del R.S.

La etapa 5 es donde se hidroliza el enlace carboxil-fosfato que se formó en la etapa 2. Correspondería a esta etapa la liberación de la mayor parte de la energía del enlace del fosfato del ATP que fué transferido a la enzima.

Durante la etapa 6 el fosfato proveniente del ATP se libera al medio externo del R.S. y la enzima libre queda en el estado E' que posee baja afinidad por el Ca^{2+} . El complejo $ATP-Mg$ se une a esta forma de la enzima y la etapa 7 es la formación del complejo inicial $E\text{-ATP-Mg}$ que tiene sitios de alta afinidad por el Ca^{2+} .

Globalmente se hidroliza un enlace de alta energía del ATP para que la enzima transporte dos iones calcio hacia el interior del R.S.

La reacción es reversible y se puede sintetizar ATP a partir de ADP y P_i dependiente de Ca^{2+} y Mg^{2+} (8).

El comportamiento cinético de la enzima es alostérico y tanto el sustrato, $ATP-Mg$, como el Ca^{2+} inducen efectos cooperativos positivos.

La unidad funcional de la ATPasa de Ca^{2+} es oligomérica, pero el número de los monómeros que la forman está aún en duda. Diferentes autores opinan que los monómeros pueden ser 2, 4 o 6. La composición oligomérica explica no solo su comportamiento alostérico sino la estequiometría de $2 Ca^{2+}$ transportados por ATP hidrolizado. Se acepta que cada subunidad liga un ión Ca^{2+} . De cada dos subunidades una liga ATP y la hidrólisis de éste y el transporte del Ca^{2+} se realizan de forma concertada por dos subunidades de 100 Kd.

CALSECUESTRINA. Es una proteína extrínseca que se encuentra en el interior del R.S. Su comportamiento electroforético parece que varía

según las condiciones y por lo tanto se han publicado dos pesos moleculares para esta proteína: 46 y 65 Kd.

Es una proteína ácida que puede ligar de 35-60 moles de Ca^{2+} /mol de proteína con baja afinidad, la K_D es cercana a 1 mM.

Se desconoce su función y se supone que junto con la "proteína de alta afinidad por calcio" sirven para acumular calcio en el interior de las cisternas terminales del R.S. Meissner (4) ha demostrado que la fracción de R.S. pesada posee gran contenido de calsecuestrina y de "proteína de alta afinidad por calcio", es por esta razón que la densidad de esta fracción es mayor que la ligera que contiene ATPasa de Ca^{2+} casi exclusivamente.

PROTEINA DE ALTA AFINIDAD POR CALCIO. También llamada por algunos autores M_{55} en razón de su peso molecular que es de 55 Kd. Liga con alta afinidad, su K_D es del orden de $2 \mu\text{M}$, y une 1 mol de Ca^{2+} /mol de proteína. Su función es desconocida y puede compararse con la supuesta función de la calsecuestrina (fig. 4).

FOSFOLAMBAN. Una característica exclusiva del R.S. de corazón es que tiene una proteína con un peso molecular de 22 Kd a la que se ha llamado fosfolamban. Contiene un 22 por ciento de aminoácidos ácidos y parece estar formado por dos ca-

denas peptídicas de 11 Kd. Es una proteína intrínseca que es accesible por la cara citoplasmática de la membrana. La fosforilación del fosfolamban puede realizarse por dos vías distintas (ver discusión 9). La que fué descrita en primer lugar requiere la presencia de AMPc y de una proteína quinasa. En este caso el ATP transfiere el fosfato a un grupo hidroxilo de un residuo serina. La concentración de AMPc que se requiere para inducir la fosforilación es de 0.1 a $10 \mu\text{M}$.

Cuando el fosfolamban está fosforilado activa a la ATPasa de Ca^{2+} y la velocidad de transporte de calcio aumenta dos a tres veces su valor normal.

La otra vía de fosforilación del fosfolamban es dependiente de una proteína soluble que tiene gran afinidad por el calcio, la calmodulina, que activa una proteína quinasa endógena del R.S. diferente de la quinasa involucrada en la fosforilación dependiente de AMPc. El sitio de fosforilación por el ATP que depende de calmodulina es diferente del dependiente de AMPc.

Este otro tipo de fosforilación de igual manera, hace que el fosfolamban fosforilado aumente la velocidad de transporte del calcio, lo que puede explicar la disminución del tiempo de relajación del músculo y por lo tanto el aumento de la frecuencia cardíaca.

Las catecolaminas por interacción con los receptores β producen un aumento en la frecuencia cardíaca y en la fuerza contráctil como consecuencia del aumento en la concentración de AMPc; es factible que *in vivo* la fosforilación del fosfolamban y el aumento de la velocidad de transporte de calcio sean consecuencia del efecto de las catecolaminas.

El R.S. contiene en mucha menor proporción otras proteínas cuya función se desconoce.

DISTRIBUCION DEL CALCIO EN R.S.

Se desconoce el estado del calcio dentro del R.S. Se acepta que parte del calcio se encuentra unido a las proteínas calsecuestrina y M_{55} en las cisternas del R.S.

Se desconoce cual proporción del calcio total está unido y cuánto está libre. En un estudio en que cambiamos el contenido de agua del R.S. (10), hemos mostrado que la cantidad de calcio es independiente del volumen de agua que llene el R.S. lo que es una indicación de que la mayoría del calcio estaría unido en el interior del R.S. a proteínas.

Winegrad (11), estudió la distribución del calcio radiactivo (^{45}Ca), en músculo esquelético de rana utilizando técnicas de autorradiografía y microscopía electrónica. Sus resultados permiten tener una idea sobre el estado en que se encuentra el calcio dentro del R.S. *in vivo*.

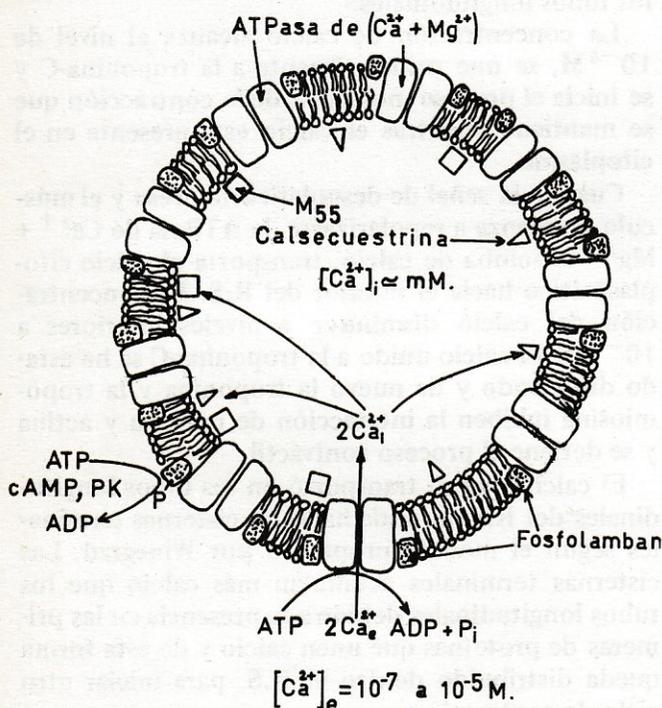


FIGURA 4.- Interpretación del transporte de calcio acoplado a la hidrólisis del ATP en una vesícula idealizada de R.S. cardíaco. Se muestra la fosforilación del fosfolamban dependiente de AMPc y de la proteína quinasa. El calcio interno alcanza una concentración del orden de mM y parte se fija a la calsecuestrina y a la M_{55} que se presentan asociadas a la membrana.

Según Winegrad en condiciones de reposo la mayor parte del calcio está almacenado en las cisternas terminales. Durante la contracción el calcio aparece asociado a los miofilamentos. Durante el período de relajación el calcio es transportado por la ATPasa de Ca^{2+} de los tubos longitudinales del R.S. desde donde difunde por el interior hacia las cisternas terminales donde se almacena unido a las proteínas calsequestrina y M_5 .

Este proceso de difusión tiene según Winegrad una dependencia de la temperatura, midió un $Q_{10} = 1.7$ y el tiempo medio de difusión fué de 9 seg.

No se han realizado estudios similares en otros músculos y se acepta que un fenómeno análogo de difusión del calcio ocurre en otros tipos de R.S.

Si se conoce muy bien el transporte de calcio al interior del R.S. lo que explica su participación en el proceso de relajación muscular, se desconoce cual es la señal que hace salir *in vivo* al calcio almacenado en el R.S.

Se han encontrado numerosos estímulos que hacen salir al calcio del R.S. *in vitro*, tanto en vesículas aisladas como en células a las cuales se les ha eliminado mecánicamente el sarcolema.

Si en células desprovistas de S.L se da un pequeño pulso de calcio, insuficiente para contraerlas, se induce la salida de calcio del R.S. A éste mecanismo se le llama salida de calcio inducido por calcio (12). Se supone que este mecanismo es importante en corazón, ya que el músculo cardíaco depende del calcio externo para la contracción. Durante el *plateau* del potencial de acción hay una pequeña corriente de calcio que entra en la célula por los llamados canales lentos de calcio, insuficiente para contraer la célula pero que sí puede inducir la salida del calcio almacenado en el R.S. (12).

Cuando se realiza el transporte de calcio por R.S. en presencia de aniones como el propionato o metil-sulfonato que atraviesan lentamente su membrana, puede inducirse la salida del calcio mediante adición de un anión más permeable como el Cl^- que al penetrar la membrana produce una despolarización.

Otros autores postulan que la entrada de cloruros lleva consigo la entrada de agua al R.S. que aumenta el volumen interno y semeja un choque osmótico que haría salir al calcio.

También se induce la salida del calcio por cambios en el pH (13). A pH inferior a 6.8 el calcio se acumula rápidamente en el R.S. Si se cambia el pH hacia la zona neutra o alcalina, el calcio sale del R.S. de tal forma que a pH 7.4 prácticamente todo el calcio acumulado es liberado al medio. El pH intracelular del músculo en reposo es de 6.8 a 7.1 lo que es compatible con que una buena parte del calcio esté acumulado en el R.S.

Ciertos compuestos como las metilxantinas, (ca-

feína y teofilina) producen salida de calcio del R.S., lo que explica el aumento de la fuerza de contracción, llegando incluso a producir tetanias en músculo esquelético. El efecto de las metilxantinas es antagonizado por los anestésicos locales como la procaína.

Como vemos son muy variados los estímulos que producen salida de calcio y es difícil demostrar cual de ellos es responsable del fenómeno *in vivo*. Se ha observado en células intactas entrada de calcio, entrada de cloruro durante la despolarización y cambios de pH intracelular que son estímulos capaces de hacer salir al calcio del R.S.

Podemos hacernos una idea aproximada de los mecanismos por los cuales el R.S. regula los movimientos de calcio durante el proceso de excitación-contracción-relajación de los músculos. Esquemáticamente se propone una secuencia de eventos que están apoyados por muchos datos experimentales (fig. 2).

Durante el proceso de despolarización de la membrana hay entrada de calcio, cloruro y sodio y salida de potasio. La señal de despolarización se propaga por el S.L. hacia los tubos T y llega al interior de la célula. Los cambios de potencial asociados a los movimientos iónicos y el cambio del pH intracelular inducen la salida de calcio de las cisternas terminales del R.S. en primer lugar, y al continuar la propagación de la señal sale el calcio que se encuentra en los tubos longitudinales.

La concentración de calcio alcanza el nivel de 10^{-5} M, se une principalmente a la troponina-C y se inicia el proceso molecular de la contracción que se mantiene mientras el calcio está presente en el citoplasma.

Cuando la señal de despolarización cesa y el músculo comienza a repolarizarse, la ATPasa de $\text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}$ o bomba de calcio, transporta el calcio citoplasmático hacia el interior del R.S. La concentración del calcio disminuye a niveles inferiores a 10^{-7} M. El calcio unido a la troponina-C se ha estado disociando y de nuevo la troponina y la tropomiosina inhiben la interacción de miosina y actina y se detiene el proceso contráctil.

El calcio que se transportó en los tubos longitudinales del R.S. difunde hacia las cisternas terminales según el modelo propuesto por Winegrad. Las cisternas terminales acumulan más calcio que los tubos longitudinales debido a la presencia en las primeras de proteínas que unen calcio y de esta forma queda distribuido dentro el R.S. para iniciar otro ciclo de contracción.

En el músculo miocárdico el calcio que entra durante el *plateau* del potencial de acción debe de salir de la célula ya que no hay ganancia neta de calcio en varios ciclos. Se ha demostrado recientemente una ATPasa de $\text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}$ en S.L., que es muy

semejante en propiedades y mecanismo reaccional a la de R.S. Su orientación le permite utilizar el ATP intracelular para bombear al Ca^{2+} hacia el exterior de la célula.

Por otra parte en músculo cardíaco existe además la posibilidad de regular la velocidad de transporte y liberación del calcio del retículo mediante la fosforilación del fosfolamban dependiente de AMPc y de una proteína quinasa, o de la calmodulina y una proteína quinasa endógena del retículo. El aumento en AMPc intracelular es consecuencia de la interacción de las catecolaminas con receptores β y activación de la adenilatociclasa.

Así pues el R.S. juega un papel central en los procesos de contracción y de relajación del músculo.

Aunque hay aspectos que no se conocen bien, como la participación de algunas proteínas en los procesos de secuestro y liberación del calcio y el estímulo que induce *in vivo* la salida del calcio, el esquema presentado explica la mayoría de los fenómenos de contracción desde el punto de vista de la regulación del calcio intracelular.

REFERENCIAS

- 1.— Ebashi, S., Lipmann, F. (1962). Adenosine triphosphate-linked concentration of calcium ions in a particulate fraction of rabbit muscle. *J. Cell Biol.* 14, 389-400.
- 2.— Hasselbach, W., Makinose, M. (1962). ATP and Active Transport. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 7, 132-136.
- 3.— Peachey, L.D. (1965). The sarcoplasmic reticulum and transverse tubules of the frog's sartorius. *J. Cell. Biol.* 23, 209-231.
- 4.— Meissner, G. (1975). Isolation and characterization of two types of sarcoplasmic reticulum vesicles. *Biochim. Biophys. Acta* 389, 51-68.
- 5.— Knowles, A.F., Eytan, E., Racker, E. (1976). Phospholipid-protein interactions in the Ca^{2+} -adenosine triphosphatase of sarcoplasmic reticulum. *J. Biol. Chem.* 251, 5161-5165.
- 6.— Tada, M., Yamamoto, T., Tonomura, Y. (1978). Molecular mechanism of active calcium transport by sarcoplasmic reticulum. *Physiol. Rev.* 58, 1-79.
- 7.— MacLennan, D.H. (1975). Resolution of the calcium transport system of sarcoplasmic reticulum. *53*, 251-261.
- 8.— De Meis, L., Vianna, A.L. (1979). Energy interconversion by the Ca^{2+} -dependent ATPase of the sarcoplasmic reticulum. *Ann Rev. Biochem.* 48, 275-292.
- 9.— Lindemann, J.P., Jones, L.R., Hathaway, D.R., Henry, B.G., Watanabe, A.M. (1983). β -adrenergic stimulation of phospholamban phosphorylation and Ca^{2+} -ATPase activity in guinea pig ventricles. *J. Biol. Chem.* 258, 464-471.
- 10.— Sierra, M., Holguín, J.A. (1979) Cambios inducidos por soluciones hipertónicas en el transporte de calcio por el retículo sarcoplásmico del corazón. *Arch. Inst. Cardiol. México.* 49 (4), 573-588.
- 11.— Winegrad, S. (1965). The location of muscle calcium with respect to the myofibrils. *J. Gen. Physiol.* 48, 997-1002.
- 12.— Endo, M. (1977). Calcium release from the sarcoplasmic reticulum. *Physiol. Rev.* 57, 71-108.
- 13.— Connett, R.J. (1978). Association of increased pH with calcium ion release in skeletal muscle. *Amer. J. of Physiol.* 234, C110-C114.

ALGUNOS ASPECTOS BIOQUIMICOS Y CLINICOS DE LA VITAMINA C.

Guillermo Alvarez Llera. Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina, UNAM. Apartado Postal 70-159. México 04510, D. F.

INTRODUCCION

De pocas vitaminas puede decirse que hayan sido reconocidas como factor nutricional indispensable desde hace tantos años, como la vitamina C (VC), al observar los efectos de su carencia específica —el

escorbuto— y la notable mejoría que se manifiesta en el término de pocos días, al ingerir los alimentos apropiados.

Desde hace siglos se sabe de la aparición del escorbuto en situaciones que ocasionan restricción importante de alimentos frescos en la dieta, duran-

te periodos largos de tiempo y así: ejércitos en campaña, poblaciones civiles durante la guerra, grupos de exploración en zonas áridas y las expediciones marinas y polares de larga duración, han sido presas del escorbuto dando ocasión a la pérdida de un gran número de vidas humanas.

Uno de los primeros viajes en que se menciona este hecho, es el de Jacques Cartier al Canadá en el año de 1535, al observar a un indio de su expedición que se mantuvo sano, tomando una bebida preparada con las hojas de un árbol la cual ofreció a sus compañeros sobrevivientes. "No hicieron más que beberla y se sintieron mejor, lo que fué un milagro evidente, porque después de tomarla dos o tres veces, recobraron la salud y las fuerzas" (1).

No tardó en que fueran identificados el limón y la naranja como alimentos capaces de lograr la curación del escorbuto y su uso se generalizó en las largas travesías. No volvieron a repetirse los ataques masivos de escorbuto como el que le costó a Vasco de Gama, 100 de sus 160 hombres en 1497, o la pérdida de más de 600 marineros que murieron en la expedición de Lord Anson al Océano Pacífico en 1740.

Hubo incluso en 1753 un inicio de experimentación clínica, que permitió a Lind señalar al limón y a la naranja como los alimentos más indicados para la cura del escorbuto y así lo publica en su libro "A Treatise of the Scurvy"; pero fué sólo hasta principios de este siglo, cuando se realizaron experimentos rigurosos utilizando cobayos, para identi-

car la causa del escorbuto y el aislamiento y cristalización por King (1) en 1932 del ácido L-ascórbico (AA), que se encuentra como ascorbato al pH fisiológico. En este escrito, los términos vitamina C, ácido ascórbico y ascorbato se usan indistintamente.

La historia de la vitamina C es sin embargo mucho más antigua (2), pues se sabe por los trabajos de Chatterjee, que desde hace 350 millones de años surgió en los anfibios la capacidad de síntesis del ácido ascórbico, que persistió en el mundo animal durante 325 millones de años, acabando por perderse mediante una mutación en el genoma de los primates, los cobayos, ciertos murciélagos de la India y algunos pájaros, los cuales desde entonces perdieron a la enzima L-gulonolactona oxidasa que cataliza el paso terminal en la síntesis del AA a partir de la glucosa y tienen que recibir la vitamina C en la dieta, para mantenerse libres del escorbuto (fig. 1).

Los anfibios, reptiles y las especies primitivas de aves, sintetizan la VC en el riñón, mientras que en las aves más evolucionadas y en los mamíferos, tal vez por sus mayores requerimientos, la síntesis se ha desplazado al hígado que es un órgano más grande y mejor dotado desde el punto de vista bioquímico, además de que varias de las funciones principales de la VC., se realizan precisamente en el hígado.

En los mamíferos que no sufrieron esa mutación, diariamente se sintetizan varios gramos de ascorbato para sus necesidades fisiológicas; mientras que el

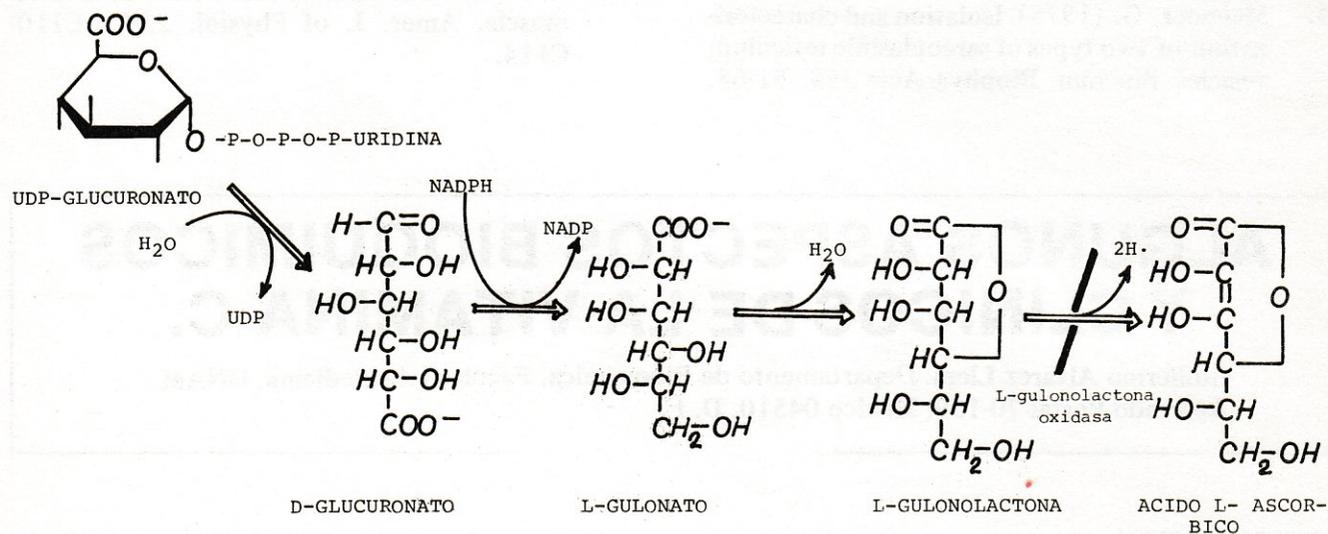


Figura 1. Biosíntesis del ácido ascórbico. Se indica el bloqueo por mutación a nivel de la enzima L-gulonolactona oxidasa.

organismo humano, al no poder realizar esa síntesis depende de la VC que reciba en la dieta. Algunos autores indican que los 50 mg diarios de AA, recomendados por los nutricionistas para el adulto sano, pudieran no ser suficientes, pues según cálculos de Stone (3) extrapolando de los requerimientos en ratas, serían necesarios de 1.8 a 4.1 g diarios, cantidad compatible con los cálculos de Bourne (4) que señala para el gorila, la cifra de 4.5 g diarios. La explicación que estos autores dan para este elevado requerimiento diario, es que se estarían tomando los síntomas y signos del escorbuto como los primeros indicadores de la deficiencia de VC, cuando en su opinión el escorbuto es una manifestación terminal de la carencia extrema de AA. Esta divergencia de enfoques señala un área del conocimiento que requiere de posteriores investigaciones, pues su elaboración a nivel clínico ha permitido configurar lo que se llama el síndrome del escorbuto crónico subclínico (SECS), que es a menudo invocado como factor determinante en toda una pléyade de alteraciones patológicas relacionadas con un déficit de vitamina C o que responden favorablemente a ella (3).

Como un resultado de las formas actuales de existencia, la dieta humana ha sufrido modificaciones definidas, como serían: una disminución de la variedad de los alimentos, una restricción de alimentos frescos de origen vegetal y un aumento en el consumo de alimentos procesados. Estas modificaciones operan individualmente y en conjunto, para disminuir el ingreso diario de VC así como el de otros nutrimentos.

Una respuesta abreviada a la pregunta de cuáles son las fuentes de vitamina C en la alimentación actual, se plantea en la tabla I que permite identificar a las verduras y a las frutas como los únicos alimentos que aportan cantidades considerables de vitamina C para satisfacer los requerimientos del organismo humano. En esta tabla se puede observar que los cítricos, otras frutas, verduras de hoja y casi todos los tipos de chiles, ocupan el lugar principal como fuentes de AA en la alimentación; quedando todas las carnes —con excepción del hígado de res— cereales y lácteos, como alimentos de aporte cero o muy cercano a él y destacando sobre los demás por su muy alto contenido, el chile poblano y la guayaba. En todo caso el aporte de VC en la dieta dependerá más de los alimentos que se consumen en forma regular, que del consumo ocasional de alimentos con muy alto contenido de AA.

ESTRUCTURA Y FUNCIONES

Comparada con otras vitaminas el ácido L-ascórbico, 2-3 enediol 1-4 gulonolactona (fig. 2) es una

molécula notoriamente simple, con un peso molecular de 176.12 y formada de C, H y O en una configuración que con toda razón recuerda la fórmula lineal de la glucosa, ya que el ácido ascórbico deriva de ella (fig. 1). Son de notarse sin embargo algunas diferencias y propiedades específicas, como son:

- El anillo 1-4 lactona, que resulta de la esterificación del carboxilo de la posición 1 con el OH del carbono 4, se encuentra presente en el ácido ascórbico y en su forma oxidada, el ácido dehidroascórbico. Este anillo de lactona es inestable en solución alcalina y se abre mediante hidrólisis para dar el ácido 2-3 diceto-gulónico (fig. 2).
- El grupo enediol $-\text{COH} = \text{COH}-$ que imparte a la molécula sus características sustantivas de reacción: la ionización con un $\text{pK} = 4.17$ atribuida al hidrógeno enólico de la posición 3 y que lo cataloga como un ácido débil, confiriéndole la capacidad de formar sales de las que el ascorbato de sodio es la más común y la participación directa de este grupo en las reacciones de óxido-reducción donando o recibiendo un par de hidrógenos cercanos al doble enlace y expuestos en dos vértices del anillo lactona que es de forma pentagonal (fig. 2).

El grupo enediol se ioniza también con un $\text{pK} = 11.57$ y se oxida con facilidad en presencia de iones Cu^{2+} , por lo que no es conveniente cocinar los alimentos en recipientes de cobre pues ésto conduce a la inactivación del AA.

El ácido ascórbico, debido a la polaridad de su molécula, comparte con los monosacáridos las propiedades físicas y químicas, como son la cristalización en forma de polvo blanco, la solubilidad en agua (0.3 g/ml) y la insolubilidad en éter y cloroformo.

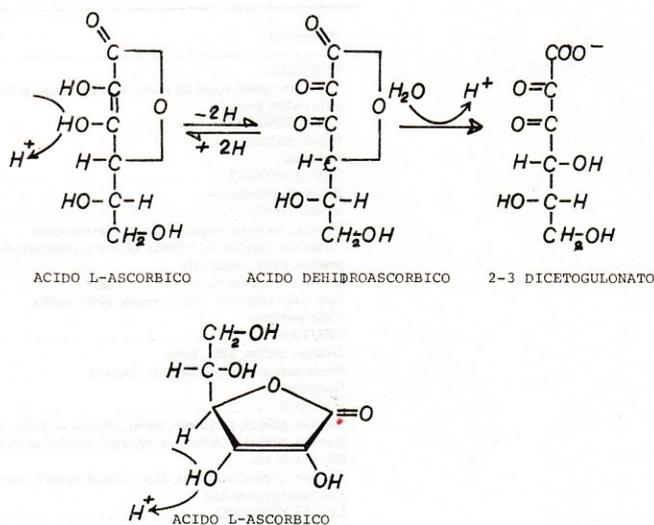


Figura 2. Estructura química del ácido ascórbico en la fórmula tradicional y cíclica, indicando la ionización del grupo alcohol en el carbono 3 y las reacciones de oxidación e hidrólisis.

mo; además de que por la presencia de los carbonos asimétricos 4 y 5, es una substancia ópticamente activa con una rotación específica $\alpha_D^{25} = + 20.6^\circ$

La presencia del ácido ascórbico demostrada en la mayoría de los tejidos del cuerpo así como su concentración en el plasma, relativamente alta en comparación con otras vitaminas, son factores sugerentes de su uso intenso y general por las células del organismo humano.

El ácido ascórbico se encuentra en más alta concentración en las glándulas suprarrenales con 400-500 mg por 100 g de tejido; le siguen la retina, el cristalino y los fluídos del ojo en donde alcanza niveles 20 veces superiores a los del plasma (5) en el que circula a la concentración normal de 0.7 a 1.2 mg/100 ml (40 a 68 $\mu\text{M}/1$). A continuación se hallan las demás glándulas de secreción interna, el hígado, el cerebro y el resto de los órganos y tejidos del cuerpo, incluyendo los eritrocitos y las células blancas de la sangre. Puede decirse que el ácido ascórbico se halla a concentraciones altas en los órganos que son metabólicamente más activos, como el hígado, el riñón y el corazón.

Con excepción de la vitamina E, cuya concentración en el plasma es semejante a la del ácido ascórbico y tal vez de la niacina que se acerca a los valores inferiores de aquél; el resto de las vitaminas circulan en concentración que se mide en microgramos por 100 ml (6) y aún de nanogramos, como es el caso de la vitamina B_{12} . Subraya la importancia del ácido ascórbico el hecho de que su requerimiento de 50 mg diarios para el hombre adulto (tabla I) es el más alto de todas las vitaminas y que su vida

media de 16 días en el organismo humano, señala un índice de recambio elevado; así mismo la cantidad total de AA en el cuerpo es considerable y varía de 1.5 hasta 5 g, en condiciones normales.

En conjunto el AA, por el hecho de su presencia casi universal en todas las especies vivientes, por su elevado requerimiento diario, su recambio, sus niveles en sangre y su cantidad total en el organismo humano, se parece poco al resto de las vitaminas propiamente dichas y se comporta más bien como un metabolito normal cuya falta en algunos organismos es el resultado de una mutación deletérea.

Se ha demostrado que el AA participa en numerosas funciones del organismo humano, en las que cabe distinguir un grupo de acciones bioquímicas específicas, (tabla II) en las cuales la intervención del AA es indispensable y se conoce a nivel molecular y otro grupo de funciones que resultan de la integración de las acciones específicas y también de observaciones realizadas en el campo de la clínica (tabla III y fig. 3).

En la tabla II se enlistan las acciones bioquímicas específicas mejor conocidas del AA. Destaca entre ellas, la frecuencia de su participación en numerosas reacciones de hidroxilación y de oxidorreducción en el sentido catabólico como serían la hidroxilación del p-hidroxifenil pirúvico y el p-OH-fenilacético para formar homogentisato en la vía del catabolismo de la tirosina y la fenilalanina (5) y la acción del AA sobre la 7α hidroxilasa en la formación de los ácidos biliares.

La participación del ascorbato como agente re-

TABLA I

CONTENIDO DE ACIDO ASCORBICO EN ALGUNOS ALIMENTOS MEXICANOS. mg DE ACIDO ASCORBICO EN 100 g DE ALIMENTO. Requerimiento de ácido ascórbico en el adulto sano es de 50 mg diarios (*).

Alimentos	mg de ácido ascórbico
CEREALES	
Arroz, maizena, masa de maíz, tortilla, trigo, galletas, pan blanco y de dulce, pastas.	
LEGUMINOSAS	
Frijol, garbanzo, soya	0
Lentejas	3
OLEAGINOSAS	
Ajonjolí, cacahuete	0
VERDURAS	
Hongos, lechuga, nopales, elote, tomate verde	3 - 8
Aguacate, calabacita, cebolla, cilantro, jitomate, flor de calabaza, pepino, papa, zanahoria	12 - 19
Berro, col, espinaca, chícharo, quelite	38 - 60
Ajo, chile jalapeño, chile serrano, chile pasilla	65 - 99
Chile poblano	364
FRUTAS	
Jícama, melón, piña, tuna	21 - 32
Fresa, mango, limón, naranja, papaya	42 - 67
Guayaba	199
CARNES	
Conejo, gallina, guajolote, pollo, hígado de pollo, cerdo, res, carnero, cecina, chicharrón, chorizo, jamón, menudo, patitas	0
Hígado de res.	8
Bacalao, cazón, camarón, atún, charal, robalo, sierra, guachinango, sardina	0
LECHE Y HUEVO	
Leche fresca, hervida, evaporada, descremada, en polvo, crema, quesos, huevo	0 - 2
Leche materna	3.3
OTROS	
Azúcar, mantequilla, aceite, cerveza, refresco, chocolate, gelatina	0
Miel de abeja, pulque	4 - 6

(*) Tomado de: Hernández, M., Chávez, A. y Bourges, H. (1974).

Valor nutritivo de los alimentos mexicanos. - Tablas de uso práctico. Instituto Nacional de la Nutrición. México pp 5-22.

TABLA II

ALGUNAS ACCIONES BIOQUIMICAS ESPECIFICAS DEL ACIDO ASCORBICO.

No.	Acción	Enzima	Ref.
1	Hidroxilación de la prolina para formar hidroxiprolina.	Prolina oxigenasa	5
2	Hidroxilación de la lisina para formar hidroxilisina.	Lisina oxigenasa	5
3	Hidroxilación del ácido p-OH-fenilpirúvico para formar homogentisato	p-OH-fenilpirúvico dioxigenasa	5 6
4	Hidroxilación de la γ -butirotbetaína para formar carnitina.	γ -butirotbetaína hidroxilasa	5
5	Hidroxilación del colesterol para formar 7- α -OH-colesterol	7- α -hidroxilasa del colesterol	6
6	Oxidorreducción del glutatión.	—	5, 6
7	Alimentación de la cadena respiratoria a nivel del citocromo c.	—	6
8	Hidroxilación de la dopamina para formar norepinefrina.	dopamina monoxigenasa	5

TABLA III

PRINCIPALES FUNCIONES BIOLÓGICAS EN LAS QUE PARTICIPA EL ACIDO ASCORBICO.

No.	Función y ejemplos.
1	MANTENIMIENTO DEL EQUILIBRIO REDOX CELULAR. Intercambio de equivalentes reductores con la cisteína y el glutatión; control de los superóxidos en el cristalino y los flúidos oculares; reducción de los iones Fe^{3+} y Cu^{2+} unidos a enzimas y transportadores; reducción del dihidrofolato.
2	INTERVENCIÓN EN LAS OXIDACIONES BIOLÓGICAS CELULARES. Alimentación de la cadena respiratoria mitocondrial; participación en el sistema microsómico de transporte de electrones; formación del homogentisato.
3	SÍNTESIS DE LA COLAGENA Y DEL CEMENTO INTERSTICIAL. Hidroxilación de la prolina y la lisina para la síntesis de la colágena; participación de ésta en la estructura de las paredes vasculares, la matriz orgánica del hueso y de la dentina.
4	SÍNTESIS DE NEUROTRANSMISORES Y PROSTAGLANDINAS. Intervención en la neuroregulación a través de la síntesis de la noradrenalina y la prostaglandina E-1.
5	ACCIÓN SOBRE EL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS. Intervención en el metabolismo del colesterol a través de la síntesis de ácidos biliares, activación de la lipasa de lipoproteína y del transporte de los ácidos grasos, a través de la síntesis de carnitina. Posible participación en la síntesis de otros esteroides.
6	DESTOXIFICACIÓN DE XENOBIÓTICOS. Previene la formación de nitrosaminas y nitrosamidas, contrarresta el efecto de los metales pesados Pb, Hg, Ag y además monóxido de carbono y SO_2 ; participación en varios de los procesos oxidativos microsomales para la destoxificación.
7	ABSORCIÓN Y TRANSFERENCIA DEL HIERRO. Estímulo importante a la absorción intestinal del hierro y facilitación de su transferencia sangre-tejidos; coadyuva al tratamiento de la anemia ferropriva.
8	ESTIMULANTE DEL SISTEMA INMUNITARIO. Aumenta la fagocitosis, la producción de interferón y la síntesis de inmunoglobulinas; estimulante de la reactividad de linfocitos y de la migración de macrófagos.

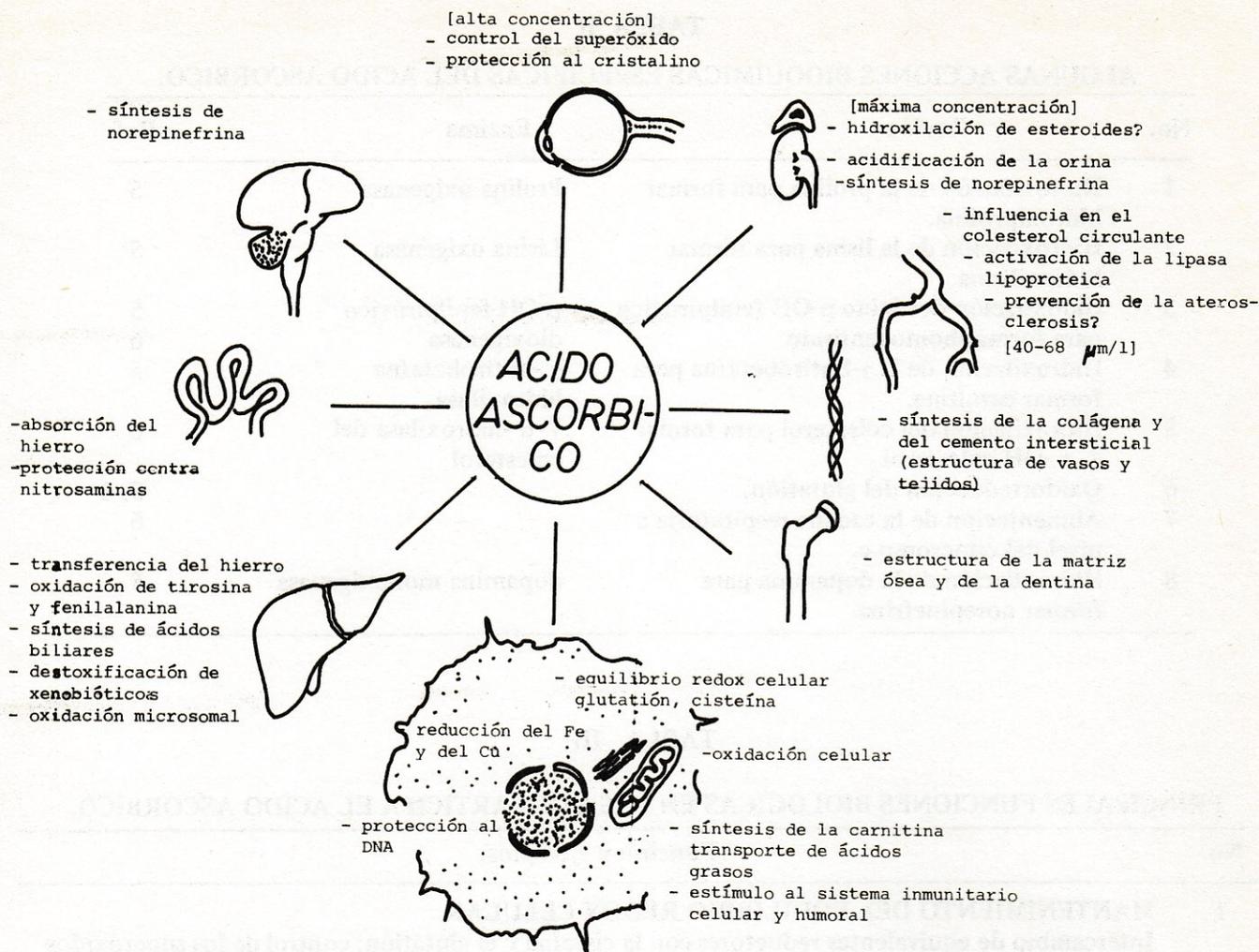


Figura 3. Esquema representativo de las principales funciones del ácido ascórbico. Ver tabla III.

ductor para mantener el estado de reducción del Fe^{2+} , esencial para el funcionamiento de varias dioxigenasas dependientes de Fe - α -ceto-glutarato (5) favorece a algunas enzimas que catalizan reacciones anabólicas de hidroxilación, como serían las dioxigenasas de prolina y lisina, esenciales para la transformación de la procolágena en colágena y la que actúa sobre la γ -butirobetaína para transformarla en carnitina (5).

Así mismo pueden considerarse las reacciones de hidroxilación que conducen a la síntesis de norepinefrina a partir de dopamina en donde el ascorbato participa reduciendo los átomos de cobre unidos a la enzima, acción que es probablemente extensiva a otras monooxigenasas de idéntico mecanismo (5).

Una de las funciones más importantes del AA, puede ser su participación como un factor en el equilibrio redox de la célula (tabla III, fig. 4). Ya que por su capacidad para oxidarse y reducirse, así como por su concentración en la célula y muy especialmente por su potencial $E^{\circ} = + 0.08 \text{ V}$ semejan-

te al de la coenzima Q y el citocromo b constituye un sistema intermediario en la óxido reducción celular, que puede recibir electrones de donadores con E° mas negativo y canalizarlos para sus acciones específicas de hidroxilación; equilibrarlos con otros pares redox como el del glutatión, la cisteína, los iones de cobre o de hierro de algunas enzimas o entregarlos a la cadena respiratoria a nivel del citocromo c (fig. 4).

Una función de orden general como ésta puede contribuir para la explicación de las numerosas alteraciones en el funcionamiento orgánico que ocurren en el escorbuto y en el SECS. A ello contribuye también la intervención de la VC en la síntesis de la colágena y la importancia de ésta como elemento estructural de los tejidos y del cemento intersticial.

El papel que juega el ácido ascórbico en otras funciones mencionadas en la tabla III se tratará en relación con los trabajos que señalan su utilidad clínica.

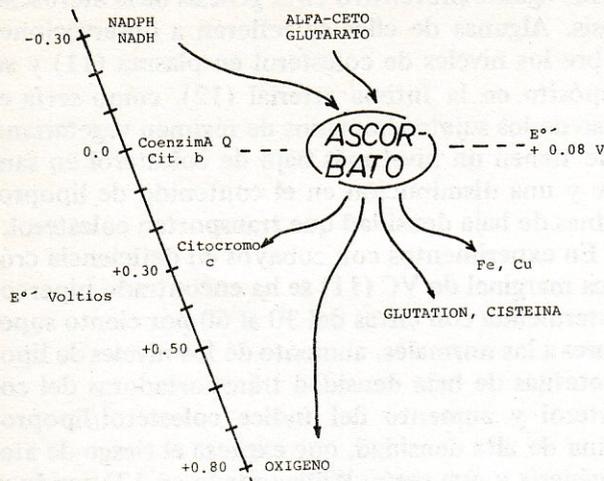


Figura 4. Participación del ascorbato en el flujo de equivalentes reductores en la célula. Su posición intermedia hace posible que el ascorbato pueda actuar como aceptor y como donador de electrones.

RELEVANCIA CLINICA

ESCORBUTO

La deficiencia extrema del AA en el hombre se manifiesta en el cuadro clínico del escorbuto (6) cuya sintomatología principal responde en forma bastante precisa, a la descripción de las funciones del AA enunciadas en la tabla III y está asociada al deterioro de los tejidos vascular y óseo por defecto del soporte intersticial y de la síntesis de la colágena. Se presentan así, las rupturas vasculares que dan lugar a hemorragias de la mucosa oral, del tracto digestivo, del tejido subperióstico y de la piel, acompañadas de dolor articular y gingivitis severa que puede ir desde la inflamación dolorosa hasta la ulceración y la gangrena.

En los huesos se presentan defectos de la calcificación, que subyacen como causa de fracturas de muy difícil consolidación y que completan un cuadro de intenso ataque al estado general iniciado por la anemia, con sus manifestaciones de fatiga, defectos en la cicatrización, disminución en la actividad, susceptibilidad a infecciones, confusión mental y malestar general, que en algunos casos se termina por la muerte súbita.

De mayor importancia que el cuadro clínico del escorbuto es la deficiencia en el aporte de VC, que conduce al síndrome del escorbuto crónico subclínico (SECS) propuesto por algunos autores (3) y que podría ser considerado como una forma atenuada del escorbuto con predominio de los síntomas

generales en diversas combinaciones conduciendo a deterioros específicos como algunos de los que se relatan adelante.

LA VITAMINA C Y EL CANCER

Se ha mencionado (Lesser y Farber 7, 8) la intervención de la VC en los casos de cáncer terminal, comentando favorablemente algunos efectos de la administración de dosis masivas de VC, 10g/día, que logran aumentar la supervivencia y mejorar el estado general de los pacientes. En el mismo sentido apuntan las experiencias de Morishige *et al* (9).

Es indudable que estas experiencias requieren de experimentación extensa que permita precisar y delimitar los efectos de la terapéutica con VC, pues debido a la amplia gama de funciones desempeñadas por ésta, hay varias de ellas que prometerían una influencia terapéutica favorable en los casos de cáncer avanzado, aunque sin implicar una acción curativa.

Los estudios de Farber (8), destacan la acción del AA para prevenir tanto *in vitro* como *in vivo*, la aparición de nitrosaminas y nitrosamidas (tabla III), que son compuestos cancerígenos formados a partir de los nitritos y nitratos de la dieta, usados como preservadores en las carnes frías y otros alimentos. Se aduce a este respecto la virtual desaparición de agentes mutagénicos en heces demostrados con la prueba de Ames, así como la disminución en la frecuencia del cáncer vesical, inducido en ratones con el 3-OH-antranilato.

Por otra parte la exploración de la acción del AA como un estimulante del sistema inmunitario se ha visto dificultada por la débil expresión antigénica de las neoplasias malignas en el humano. Sin embargo Yonemoto (4), ha encontrado evidencia de que la VC mejora la respuesta inmune tanto a nivel humoral como celular: así, se ha hallado correlación positiva entre los niveles de ascorbato sérico y los títulos de inmunoglobulinas G y M que pueden explicarse en parte por la intervención del AA como sistema redox en la formación de los numerosos puentes disulfuro presentes en los anticuerpos.

Se reporta como dato recíproco la disminución de la inmunocompetencia en cobayos escorbúticos, manifestada por la tolerancia prolongada a los injertos y la disminución en la migración de macrófagos; condiciones que revierten a lo normal por la administración del AA.

Algunas de las acciones comprobadas del AA, como son:

- Reactividad aumentada de los linfocitos (4).
- Actividad antiviral.
- Efecto neutralizador de nitratos y nitritos.
- Aumento en la migración de macrófagos.
- Estímulo a la producción del interferón y

f) Aumento en los niveles de inmunoglobulinas (tabla III); pueden servir de base para explicar los efectos que la administración de VC tiene en algunos enfermos de cáncer, sin pretender en ningún caso que las acciones mencionadas, solas o asociadas puedan ser suficientes para lograr la curación del cáncer.

LA VITAMINA C Y LAS CATARATAS SENILES

Partiendo del hecho de la alta concentración de AA en los líquidos y tejidos oculares, que alcanza hasta 20-30 veces la del plasma, Varma (10) deduce su posible participación en la modulación de la presión oxidativa, generada por la luz en el cristalino y en los líquidos del ojo. Se sabe a este respecto de la acción retardante que tienen los bioflavonoides, en la aparición de cataratas en animales galactosémicos o diabéticos; por otra parte se ha demostrado (10) que bajo la acción de la luz visible y UV, se genera en los líquidos biológicos el radical superóxido $\cdot O_2$ que puede iniciar reacciones no deseadas como:

- a) Oxidación de los grupos tiol $-SH$, en péptidos, enzimas y proteínas, alterando el funcionamiento normal de la regulación enzimática a muy diversos niveles.
- b) Polimerización y despolimerización de macromoléculas como el ácido hialurónico, la colágena y otras.
- c) Peroxidación de ciertos lípidos y ácidos grasos con liberación de fragmentos tóxicos.
- d) Oxidación de las bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos con la posible producción de mutaciones, y
- e) Trastorno en el transporte de electrones, causando desviaciones en el flujo oxidativo.

No es raro que la suma de estas acciones pueda ocasionar con el tiempo una alteración de las proteínas del cristalino que traiga como consecuencia la pérdida de su transparencia, cuanto más que las mismas condiciones en que se genera el radical superóxido, presiden la formación de otros radicales como el $\cdot OH$ y el oxígeno monoatómico $\cdot O$ así como el agua oxigenada $H_2 O_2$.

Por experimentos realizados (10) resulta evidente la acción del AA, que protege al cristalino contra la desactivación de la bomba de cationes ocasionada por la luz. Así mismo se comprobó que el AA es capaz de detener el proceso de peroxidación de los lípidos en el cristalino, por lo que resulta válido —aunque requiere todavía de prueba experimental *in vivo*— proponer que el AA puede ser un factor importante en la prevención de las cataratas seniles.

LA VC EN EL METABOLISMO DE LOS LIPIDOS Y EN LA ATROSCLEROSIS

Existen datos que señalan diversas acciones del AA en relación con el metabolismo de los lípidos y

como agente preventivo en la génesis de la aterosclerosis. Algunas de ellas se refieren a observaciones sobre los niveles de colesterol en plasma (11) y su depósito en la íntima arterial (12), como sería el caso de los sujetos humanos de régimen vegetariano que tienen un nivel más bajo de colesterol en sangre y una disminución en el contenido de lipoproteínas de baja densidad que transportan colesterol.

En experimentos con cobayos en deficiencia crónica marginal de VC (11) se ha encontrado hipercolesterolemia con cifras del 30 al 60 por ciento superiores a las normales, aumento de los niveles de lipoproteínas de baja densidad transportadoras del colesterol y aumento del índice colesterol/lipoproteína de alta densidad, que expresa el riesgo de aterogénesis y que según Willis (citado en 12) conduce a ella, produciendo lesiones tempranas que regresan con la administración del AA.

En busca de una explicación racional para estos hechos, Ginter (11) desarrolló experimentos de marcaje en cobayos que identifican la acción estimulante del AA sobre la $7-\alpha$ -hidroxilasa del colesterol acelerando su transformación en ácidos biliares. Por otra parte, la intervención del AA en la biosíntesis de la colágena (tablas II y III) y de varios de los heteropolisacáridos sulfatados del cemento intersticial como los condroitín sulfatos, y otras glucosaminoglucanas —que se ha probado que bajan en la deficiencia de VC— permiten suponer una importante degradación en la estructura de los vasos cuando falta la VC, que podría facilitar la lesión aterosclerótica primaria de la íntima arterial.

Se han realizado experimentos en humanos que parecen apoyar los razonamientos anteriores; así Ginter (11) señala que en personas hipercolesterolemicas con deficiencia de VC, la administración de ésta en dosis de 300 a 1 000 mg/día trajo una disminución significativa de los niveles de colesterol; esta disminución se ve potenciada cuando a la VC se agrega la pectina, componente normal de la fibra de la dieta y que tiene la capacidad de captar a los ácidos biliares en el intestino, previniendo su reintegro al organismo por la circulación enterohepática.

LA VITAMINA C Y LA MUERTE INFANTIL REPENTINA (MIR)

Ocurre con cierta frecuencia que en niños menores de un año en buen estado aparente de salud se presenta la muerte súbita e inexplicable, de suerte que un pequeño que fué llevado a la cuna la noche anterior amanece muerto sin señal alguna de padecimiento o accidente que lo justifique. Este tipo de muerte ocasiona el fallecimiento de 10 000 bebés al año en Estados Unidos (3) y fué relacionado con la deficiencia de VC por el médico australiano Kalo-

kerinos desde 1957, quien logró erradicarla de su hospital mediante la administración sistemática de dosis altas de AA por vía parenteral a los pequeños.

Aparentemente la MIR no es privativa de la infancia sino que ocurre en los jóvenes y adultos como un resultado según se afirma, del déficit de VC; opinión que se apoya en los casos de muerte súbita ocurrida en personas escorbúticas y que reconocen como origen inmediato un trastorno cardíaco repentino o un accidente cerebrovascular.

LA VITAMINA C Y LA MENTE

La intervención de la VC en la síntesis del neurotransmisor norepinefrina (tablas II y III) permite anticipar que su deficiencia pueda ocasionar efectos importantes en el área neuropsicológica, como lo comprueban la indiferencia, la siedad, confusión y depresión que son síntomas constantes en los diversos grados del escorbuto. Abonan este punto de vista las observaciones de Lesser (7) que señalan el efecto benéfico del AA en el insomnio, en el síndrome de abstinencia a la heroína y en la recuperación de los "viajes" con sustancias alucinógenas como la LSD.

Las numerosas funciones desempeñadas por el AA, hacen posible su intervención directa o indirecta en los trastornos mentales y han dado pie para su utilización terapéutica en casos de esquizofrenia desde 1966 por Van der Kamp, (citado por Hernández Montenegro, 13) postuló que en estos enfermos existe una insaturación cerebral en AA que puede corregirse administrándolo en cantidad de 10 a 30 g diarios pues su nivel en el cerebro aumenta muy despacio en relación con la ingesta.

Como nota final, cabe señalar el papel que el AA juega en la absorción el transporte y el equilibrio redox del hierro en el organismo, que bien puede servir como punto central para la explicación del principal conjunto de las acciones biológicas del AA.

Arteaga (14) utilizando ^{59}Fe y midiendo la emisión beta con el antropogamámetro determinó que el AA, unido a los bioflavonoides y el citrato tiene el efecto de aumentar considerablemente la absorción del hierro administrado con los alimentos.

Conviene tener presente que el requerimiento de AA, aumenta en situaciones de "stress" de cualquier origen; en infecciones prolongadas que plantean un reto al sistema inmunitario; por vivir en ambientes muy contaminados; en el tabaquismo, la drogadicción y la diabetes. Como puede apreciarse, la relevancia clínica de la VC por su intervención en numerosas funciones biológicas, abarca un ámbito amplio y variado de alteraciones patológicas, que es campo fértil para la investigación básica y clínica.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Lowenberg, M.E., Todhunter, E.N., Wilson, E.D. y Savage, J.R.: (1979). Los alimentos y el hombre. Editorial Limusa. México pp 25-29.
- 2.— Scrimshaw, N.S. y Young, V.R.: (1976). The requirements of human nutrition. Scientific American. 235, 51-64.
- 3.— Stone, I.: (1980). Mankind's 60 million year old potentially fatal mutation and its reverse. (*)
- 4.— Yonemoto, R.H.: (1980). Vitamin C and immune response. (*)
- 5.— White, A., Handler, P., Smith, E.L., Hill, R.L. y Lehman, I.R.: (1983). Principios de Bioquímica. 6a. Edición (2a. en Español) Editor Mc Graw Hill. España. pp 1431-1434.
- 6.— Orten, J.M. y Neuhaus, O.W.: (1975). Human Biochemistry. Editor The C.V. Mosby Company, Saint Louis Mo. pp 588-593.
- 7.— Lesser, M.: (1980). Vitamin C. (*)
- 8.— Farber, E.: (1980). Vitamin C and cancer research. (*)
- 9.— Morishige, F. *et al*: (1980). Megavitamin treatment of cancer. (*)
- 10.— Varma, S.D.: (1980). Vitamin C and bioflavonoids in relation to cataract. (*)
- 11.— Ginter, E.: (1980). The role of vitamin C in lipid metabolism. (*)
- 12.— López-S.A.: (1980). Vitamin C and cardiovascular disease. (*)
- 13.— Hernández-Monenegro, L.R.: (1978). Excreción de ácido ascórbico en esquizofrénicos. Mensaje Bioquímico. Editado por Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM. I, pp 165-181.
- 14.— Arteaga, M.C.: (1980). Efecto del jugo de naranja en la absorción del hierro-59. (*)

(*) Memoria del Simposium: La vitamina C, su actividad farmacológica y sus aspectos nutricionales. Editor Comisión Nacional de Fruticultura, Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos, Subdirección de Investigación y Docencia. Escuela Nacional de Fruticultura. México, 1980.

PROTEINA QUINASAS: REGULADORAS DEL METABOLISMO CELULAR.

Silvia Corvera Behar. Dpto. de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM. Apdo. Postal 70-159. México 04510, D.F.

INTRODUCCION

Un fenómeno de gran importancia en bioquímica es la transferencia de grupos fosfato de una molécula a otra, en la reacción conocida como fosforilación.

Es bien conocida la importancia del fosfato inorgánico (P_i), del ADP y del ATP como factores determinantes en la bioenergética celular. Sin embargo, no es sino hasta los últimos años cuando se ha reconocido la importancia de la fosforilación de las proteínas en el control del funcionamiento de los organismos.

Desde hace 100 años se conoce la presencia de fósforo en proteínas y esto cobra importancia al descubrirse que la actividad de diversas enzimas puede ser regulada a través de la modificación covalente de sus residuos (1). Así la fosforilación y desfosforilación de proteínas constituye uno de los sistemas principales de modulación de la actividad enzimática. Además la fosforilación de las proteínas es el principal mecanismo mediante el cual los eventos bioquímicos intracelulares son controlados por estímulos externos. Este concepto aparece en los trabajos de Krebs, Fischer y Lerner (revisado en 2), realizados durante las décadas de los 50s y 60s. Estos autores demostraron que los cambios producidos por estímulos neuro-hormonales en la actividad de tres de las enzimas del metabolismo del glucógeno, estaban relacionados con un cambio significativo en la cantidad de fósforo incorporado a estas enzimas. Algunos años después se descubrió parte del mecanismo molecular mediante el cual la estimulación hormonal conlleva a los cambios en el estado de fosforilación de estas enzimas. Se postula al AMP cíclico como segundo mensajero, o señal intracelular, para las acciones de la adrenalina y del glucagon y se descubre una proteína quinasa dependiente de AMP cíclico (PQ-AMPC). A partir de este descubrimiento han sido descritas más de 30 actividades enzimáticas diferentes, reguladas por medio de la fosforilación. Existen también muchas más proteínas, no enzimas, que son sustrato de las proteínas quinasas. Además han sido descritas numerosas proteínas quinasas que pueden ser distinguidas por su especificidad por distintos sustratos y porque su activación depende de cofactores diferentes,

como pueden ser AMP cíclico, Ca^{2+} , fosfolípidos, CoA, péptidos u otros.

A pesar de que ahora se reconoce el papel de la fosforilación de proteínas en la regulación de un gran número de actividades celulares, el único sistema de control por fosforilación que se conoce con detalle a nivel molecular es aquel del metabolismo del glucógeno en el músculo esquelético. Este sistema sirve como modelo de control metabólico por fosforilación, con el cual se pueden comparar otros sistemas similares. Este artículo pretende presentar una visión general de lo que se conoce actualmente sobre las proteínas quinasas que participan en el control del metabolismo del glucógeno y del papel de estas enzimas en el control de otros eventos celulares.

QUINASAS INVOLUCRADAS EN EL METABOLISMO DEL GLUCOGENO

Dado que el glucógeno es la fuente principal de energía para la contracción muscular, la degradación de dicho compuesto en el músculo está estrechamente vinculado con la actividad contráctil del tejido. Tanto el estado de contracción del músculo como la síntesis y degradación del glucógeno están reguladas por estímulos nerviosos y hormonas como la adrenalina y la insulina. Las enzimas responsables de la degradación y de la síntesis del glucógeno son la glucógeno fosforilasa, la fosforilasa quinasa y la glucógeno sintasa.

La glucógeno fosforilasa es convertida de su forma b (inactiva) a su forma a (activa) a través de la fosforilación de un residuo de serina cercano al amino terminal de la cadena polipeptídica. Esta reacción es catalizada por la fosforilasa quinasa. Así esta enzima es una proteína quinasa cuyo sustrato es la glucógeno fosforilasa (fig. 1).

La fosforilasa quinasa es la enzima principal en el control neural y hormonal del metabolismo del glucógeno. Esta puede ser activada por cambios en los niveles intracelulares de calcio, producidos por estímulos neurales o por cambios en los niveles de AMP cíclico producido por hormonas del tipo del glucagon y aminor β adrenérgicas. El AMP cíclico no activa a la fosforilasa quinasa directamente, sino

nente δ el que le confiere sensibilidad al calcio a la reacción de la fosforilasa quinasa. Recientemente se ha descubierto que la enzima puede ser aún más activada mediante su interacción con una segunda molécula de calmodulina, denominada δ' (4). Además de esto, la troponina-C, que es idéntica a la calmodulina en el 50 por ciento de su secuencia de aminoácidos, puede reemplazar a la subunidad δ' en la activación de la fosforilasa quinasa. La subunidad δ forma un complejo con la subunidad γ de la enzima, que es la subunidad catalítica, mientras que la subunidad δ' interactúa con las subunidades α y β (4).

La fosforilasa quinasa puede ser también activada por la proteína quinasa dependiente de AMP cíclico. La fosforilación por la PQ-AMPc se lleva a cabo sobre dos residuos de serina, uno localizado en la subunidad α y el otro en la subunidad β de la enzima (5). La fosforilación de la subunidad β se correlaciona con los cambios en la actividad enzimática (5), aunque tanto la α como la β se fosforilan en respuesta a la adrenalina. La fosforilación aumenta en 15 a 20 veces la actividad de la enzima en concentraciones saturantes de calcio. En el músculo la fosforilación resulta en una disminución en la concentración de calcio necesaria para activar a la enzima ($A_{0.5}$ para Ca^{2+} de $20 \mu M$ a $1 \mu M$) (4), aunque esto no parece ocurrir con la fosforilasa quinasa de hígado (6). La fosforilasa quinasa fosforilada (a) a diferencia de la no fosforilada (b) es insensible a la activación por la subunidad δ o por la troponina-C. Estos datos sugieren que la troponina-C y la subunidad δ son los principales mediadores de la sensibilidad al Ca^{2+} de la fosforilasa quinasa b, mientras

que durante la estimulación hormonal cuando la fosforilasa quinasa está fosforilada (a), el principal mediador de la sensibilidad al Ca^{2+} es la subunidad δ (fig. 2).

La segunda enzima control en la regulación del metabolismo del glucógeno, es la glucógeno sintasa (fig. 1), que puede existir en una forma desfosforilada de alta actividad, o en diversos estados de fosforilación, con actividad menor. Existen cuando menos seis proteínas quinastas que regulan la actividad de la glucógeno sintasa (revisado en 7). La descubierta en primer lugar fue la ya mencionada proteína quinasa dependiente de AMP cíclico, que fosforila tres residuos de serina de la cadena polipeptídica de la sintasa (7). Estos tres sitios de fosforilación se denominan sitio 1a, 1b y 2 (fig. 3). La fosforilación de los sitios 1a y 2 disminuye la actividad de la enzima.

La segunda proteína quinasa capaz de fosforilar a la glucógeno sintasa es la fosforilasa quinasa que activa a la glucógeno fosforilasa y cuyas características se mencionaron anteriormente (fig. 1). Esta fosforila el residuo de serina del sitio 2 al igual que la proteína quinasa dependiente de AMPc y por ende también abate la actividad de la glucógeno sintasa. Una tercera proteína quinasa llamada proteína quinasa 3, ha sido caracterizada por el grupo de Cohen y cols. (8). Esta enzima fosforila 3 residuos de serina localizados hacia el extremo carboxilo de la molécula, denominados sitios 3a, 3b y 3c. La fosforilación en estos sitios disminuye la actividad de la enzima aún más que la fosforilación en los sitios 1a, 1b y 2, y parece contribuir de manera importante en la inhibición de la actividad de la sintasa pro-

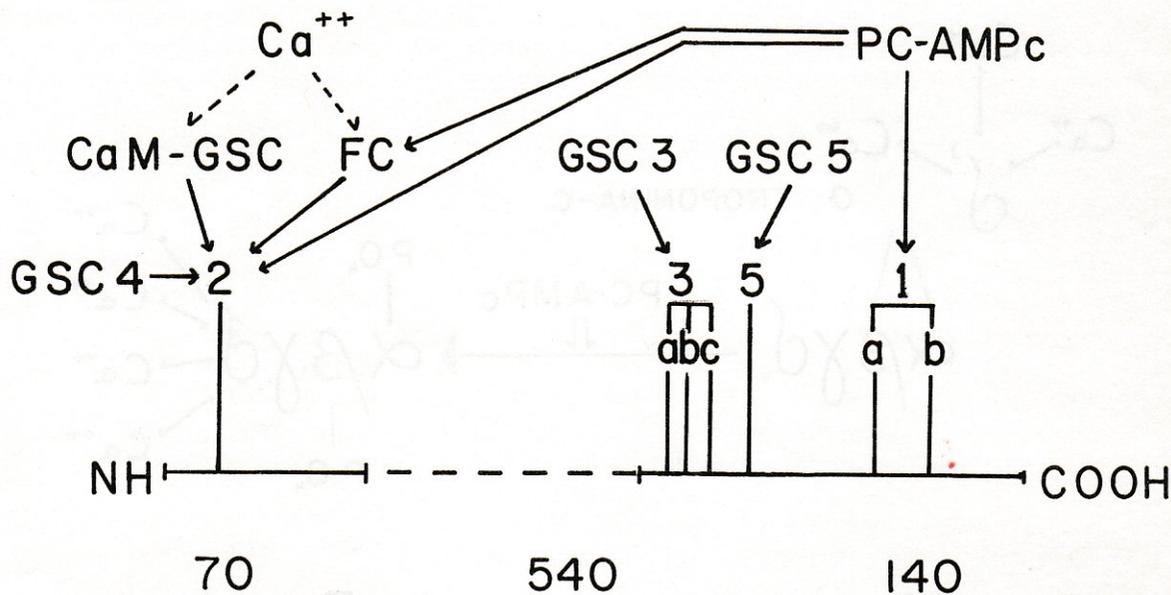


Fig. 3. Acción de la proteína quinastas sobre los sitios 1a, 1b, 2, 3a, 3b, 3c y 5 de la glucógeno sintasa. PQ-AMPc = Proteína quinasa dependiente de AMPc cíclico, CaM-GSQ = Glucógeno sintasa quinasa dependiente de calmodulina. FQ = Fosforilasa quinasa. GSQ 3, 4 y 5 = Glucógeno sintasa quinasa 3, 4 y 5.

ducida por adrenalina (8). Es interesante notar que la proteína quinasa 3 no es estimulada ni por AMP cíclico ni por Ca^{2+} o calmodulina. Por lo tanto, el mecanismo mediante el cual la adrenalina aumenta el grado de fosforilación en los sitios 3a, 3b y 3c de la glucógeno sintasa podría ser un mecanismo independiente tanto de Ca^{2+} como de AMP cíclico.

Las glucógeno sintasa quinasas 4 y 5 también han sido descritas (7), éstas fosforilan la enzima en el sitio 2 y 5 respectivamente. Este último es un residuo único de serina situado hacia el extremo carboxilo de la molécula y cuya fosforilación no altera la actividad de la enzima (fig. 3). A diferencia de las quinasas 3 y 4, que muestran una acentuada especificidad hacia la glucógeno sintasa como sustrato, la quinasa 5 es capaz de fosforilar caseína, fosvitina y acetil CoA carboxilasa más eficientemente que a la glucógeno sintasa. Ni la quinasa 4 ni la 5 son estimuladas por AMP cíclico, Ca^{2+} o calmodulina, pero la quinasa 5 es activada fuertemente por espermina e inhibida por heparina (7). La importancia de la quinasa 5 parece residir en el hecho de que el sitio 5 de la glucógeno sintasa debe estar fosforilado para que pueda actuar la glucógeno sintasa quinasa 3.

Una última quinasa que modula la actividad de la glucógeno sintasa es una quinasa dependiente de Ca^{2+} -calmodulina (9). Esta enzima muestra especificidad por la glucógeno sintasa, fosforilándola en el sitio 2 (fig. 3), al igual que la fosforilasa quinasa, la proteína quinasa AMP cíclico dependiente y la quinasa 4.

QUINASAS INVOLUCRADAS EN OTROS PROCESOS.

El AMP cíclico y el calcio ejercen una gran diversidad de acciones sobre distintos procesos celulares además del metabolismo del glucógeno. Esto permi-

te suponer que las proteínas quinasas que intervienen en el metabolismo del glucógeno pudieran participar en otros procesos celulares a través de modificaciones en una gran variedad de proteínas.

Recientemente ha sido posible distinguir los sustratos citoplásmicos de las proteínas quinasas sensibles a AMP cíclico y a hormonas dependientes de calcio *in vivo*. Esto se ha logrado mediante el empleo de hepatocitos marcados con ^{32}P de los cuales son extraídas todas las proteínas citoplásmicas solubles. Estas son separadas por electroenfoque y visualizadas por autorradiografía. El análisis computarizado de los autorradiogramas permite identificar las proteínas en las que aumenta la cantidad de fósforo radiactivo como respuesta al estímulo hormonal (10). Estos estudios han demostrado que las hormonas dependientes de AMP cíclico estimulan la fosforilación *in vivo* de 13 proteínas citoplásmicas distintas, de las cuales han sido identificadas seis: fosforilasa, fosfofructoquinasa, piruvato quinasa, fructosa-6-fosfato-2 quinasa, fenilalanina hidroxilasa y fructosa 1-6 bisfosfatasa.

Las hormonas dependientes de calcio estimulan la fosforilación de 10 proteínas de las cuales han sido identificadas tres: fosforilasa, piruvato quinasa y fenilalanina hidroxilasa (10).

Es interesante notar que las proteínas fosforiladas en respuesta a AMP cíclico son todas sustrato de una sola quinasa, la proteína quinasa dependiente de AMP cíclico. Sin embargo, las proteínas fosforiladas en respuesta a calcio son sustrato de varias proteínas quinasas distintas, sensibles al calcio, de las cuales se conoce muy poco.

Una lista de las proteínas quinasas sensibles a calmodulina se presenta en la tabla I. Ha sido identificada una especie nueva de proteína quinasa independiente de nucleótidos cíclicos. Esta enzima es activada por concentraciones bajas de calcio ($K_a \sim 100 \mu M$) cuando está en presencia de fosfolípidos

TABLA I. Proteína quinasas dependientes de calmodulina

QUINASA	TEJIDO	FUNCION
Fosforilasa quinasa	músculo, hígado	activación de la enzima
Glucógeno sintasa quinasa	músculo, hígado	inhibición de la enzima
Miosin quinasa	músculo	contracción
Fosfolamban quinasa	corazón	contracción
Triptofano/tirosin hidroxilasa quinasa	cerebro	síntesis de serotonina y dopamina
Proteína 1 quinasa	cerebro	control de la liberación de neurotransmisores
Quinasa calmodulina dependiente	cerebro de rata	fosforilación de tubulina (19)

acídicos (11). La enzima puede ser estimulada adicionalmente por diglicéridos, los cuales producen aumento en la afinidad de la enzima por los fosfolípidos y por calcio (11). Esta enzima llamada proteína quinasa C, ha sido localizada en una gran variedad de tejidos animales. El interés en ella radica en que diversas hormonas que actúan por mecanismos independientes de nucleótidos cíclicos y que aumentan los niveles intracelulares de calcio, provocan un aumento en la degradación del fosfatidilinositol (12). Esta degradación condiciona un aumento en la cantidad de diglicéridos libres. Existe la posibilidad de que este aumento, simultáneo al aumento en los niveles de calcio estimule la actividad de la proteína quinasa C. El papel de esta quinasa en la mediación de los efectos de hormonas dependientes de calcio es objeto de intenso estudio en la actualidad, ya que se conoce muy poco acerca de los sustratos de la proteína y de las funciones celulares que afecta. Los ésteres de forbol son lípidos (diterpenos) que no son carcinogénicos pero que inducen la formación de tumores cuando se aplican en presencia de dosis bajas de algún carcinógeno. Los efectos de estos agentes han sido estudiados en una gran cantidad de sistemas, con el fin de entender el mecanismo mediante el cual promueven la tumorigénesis. Son capaces de producir una gran diversidad de efectos, entre los cuales están la transformación morfológica, la estimulación del transporte de azúcares, la alteración en la síntesis de lípidos, proteínas, DNA, prostaglandinas y la diferenciación celular, entre otros. Los efectos de la quinasa C pueden ser estudiados mediante el uso de ésteres de forbol. Estos compuestos han sido empleados como promotores en la tumorigénesis y son capaces de activar a la quinasa C *in vitro* (13). Además el receptor membranal de los ésteres de forbol copurifica con la proteína quinasa C lo cual sugiere que esta enzima está estrechamente asociada a la membrana. Los ésteres de forbol producen múltiples efectos sobre la célula, muchos de los cuales probablemente se deban a la estimulación de la proteína quinasa C. Los ésteres de forbol estimulan la fosforilación de tres proteínas en hepatocitos aislados, cuya fosforilación también es estimulada por hormonas dependientes de calcio como vasopresina, angiotensina II y aminas α adrenérgicas. La identidad de estas proteínas se desconoce (10). En plaquetas los ésteres de forbol simulan la acción de agentes como la trombina, estimulando la fosforilación de una proteína de 40 000 daltons y produciendo agregación plaquetaria (13). A pesar de que estos estudios son indirectos, sugieren la participación de la proteína quinasa C en la producción de algunos efectos hormonales.

La proteína quinasa C parece estar también relacionada con fenómenos de crecimiento y diferen-

ciación celular. La aparición de su actividad coincide con la diferenciación de células embrionarias a células de endodermo parietal (14). Muy recientemente se reportó que la proteína quinasa C es capaz de fosforilar a la vinculina, proteína citoesquelética involucrada en el control de la forma y adhesividad celular. Esta fosforilación es estimulada por ésteres de forbol (15).

Existe otro grupo de proteína quinasas que parecen intervenir en el control del crecimiento y la diferenciación celular. Estas enzimas se caracterizan por fosforilar los residuos de tirosina de diversas proteínas. La mayoría de las células normales estudiadas a la fecha contienen cantidades muy bajas de fosfotirosina (0.03 por ciento del total de fosfoaminoácidos) en comparación de fosfoserina o fosfotreonina (99.97 por ciento del total de fosfoaminoácidos) (16). La cantidad de fosfotirosina aumenta hasta 10 veces en las células transformadas por virus. La transformación celular producida por el virus del sarcoma de Rous resulta de la acción de su producto oncogénico, que tiene actividad de proteína quinasa de tirosina (17).

Otros productos de oncogénesis virales también han sido identificados como proteína quinasas de tirosina (17).

Existen hormonas que regulan el crecimiento y la diferenciación celular. Entre éstas están el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, la somatomedina C y la insulina. Los receptores de estas hormonas contienen residuos que pueden ser fosforilados por proteína quinasa de tirosina (18). Además de esto, se ha demostrado que los receptores mismos de insulina y del factor de crecimiento epidérmico poseen actividad de proteína quinasa de tirosina, que conduce a la autofosforilación del receptor y a la fosforilación de proteínas exógenas (18). Esta actividad de proteína quinasa del receptor de insulina es estimulada por la insulina misma (18) y quizá juegue un papel en la mediación de los efectos metabólicos de la hormona.

CONCLUSION

Hay evidencias que sugieren que las principales vías del metabolismo intermedio están reguladas por la actividad de diversas proteína quinasas, coordinadas por estímulos nerviosos y hormonales. Es probable que la regulación hormonal de procesos como la contractilidad, el transporte transmembranal, el crecimiento y la diferenciación celular, también involucren la fosforilación de proteínas. Sin embargo, se conoce poco de la naturaleza molecular de estos procesos. La identificación de los sustratos específicos de las diversas proteína quinasas cono-

cidas, al igual que la identificación de los moduladores fisiológicos de la actividad de estas enzimas es una de las metas más ambiciosas que existen en la bioquímica actual.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece la participación del Dr. Adolfo García-Sáinz y de la QFB. Angeles Martínez Olmedo en la revisión y redacción de este trabajo.

REFERENCIAS

- 1.— Krebs, E.G. y Fischer E.H. (1956) *Biochim. Biophys. Acta* 20, 150-157.
- 2.— Cohen, P. (1982) *Nature* 296, 613-620.
- 3.— Shenolikar, S., Cohen, P. T.W., Cohen P., Navin A.C. y Perry S.V. (1979) *Eur. J. Biochem.* 100, 329-337.
- 4.— Cohen, P. (1979) *Eur. J. Biochem.* 111, 563-574.
- 5.— Yeaman, S.S. y Cohen, P. (1975) *Eur. J. Biochem.* 51, 93-104.
- 6.— Chrisman T.D., Jordan, J.E. y Exton, J.H. (1982) *J. Biol. Chem.* 257, 10798-10804.
- 7.— Cohen P., Yellewlees D., Aitken A., Donella-Deana A., Hemmings B.A. y Parker P.S. (1982) *Eur. J. Biochem.* 142, 21-35.
- 8.— Embi N., Rylatt, D.B. y Cohen P. (1980) *Eur. J. Biochem.* 107, 519-527.
- 9.— Soderling T.R., Jett M.F., Hutson N.J. y Khatra B.S. (1977) *J. Biol. Chem.* 252, 7517-7524.
- 10.— Garrison J.C. (1983) *Isolation, Characterization and Use of Hepatocytes* (Harris R.A. y Cornell N.E. eds.) Elsevier Biomedical Press. N.Y. pp. 551-559.
- 11.— Kishimoto A., Takai Y., Mori T., Kikkawa U. y Nishisuka Y. (1980) *J. Biol. Chem.* 255, 2273-2276.
- 12.— Tolbert M.E.M., White A.C., Aspary K., Cutts J., y Fain J.N. (1980) *J. Biol. Chem.* 255, 1938-1941.
- 13.— Castagna M., Takai Y., Kaibuchi K., Sano K., Kikkawa Y., y Nishisuka Y. (1982) *J. Biol. Chem.* 257, 7847-7851.
- 14.— Kraft A.S. y Anderson W.B. (1983) *J. Biol. Chem.* 258, 9178-9183.
- 15.— Werth D.K., Nieckl J.E. y Pastan I. (1938) *J. Biol. Chem.* 258, 11423-11426.
- 16.— Sefton B.M., Hunter T., Beeman K. y Eckhart W. (1980) *Cell* 20, 807-816.
- 17.— Bishop J.M. (1982) *Sci. Am.* 246, 68-79.
- 18.— Kasuga M., Fugita-Yamaguchi Y., Blithe D.E., White M., y Kahn R.C. (1983) *J. Biol. Chem.* 285, 10973-10980.
- 19.— Goldenring J.R., Gonzalez B., Mc. Guire J.S. y De Lorenzo R.J. (1983) *J. Biol. Chem.* 258, 12632-12640.

EL LEGADO DE PAVLOV A LA JUVENTUD UNIVERSITARIA

Por considerarlo de interés actual el comité editorial del BEB decidió reproducir la versión de José Joaquín Izquierdo de "El Legado de Pavlov a la Juventud Universitaria". El Dr. Izquierdo (1893 - 1974) fué jefe del departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la UNAM y el promotor incansable de la hemerobiblioteca que ahora lleva su nombre, ubicada en la propia Facultad y considerada como una de las mejores de su tipo en Latinoamérica.

Versión castellana del Dr. J.J. Izquierdo (1936).

“¿Qué es lo que puedo desear a los jóvenes de mi patria que se consagran a la ciencia?”

En primer lugar, *progresividad*, condición importantísima para una fructífera labor científica, sobre la cual nunca puedo hablar sin emoción. Progresividad, progresividad y progresividad. Desde el principio de vuestra labor, enseñaos vosotros mismos a una progresividad severa para ir acumulando conocimientos.

Aprended el A B C de la ciencia, antes de tratar de subir hasta la cumbre. No iniciéis nunca lo subsecuente, sin antes haber dominado lo precedente. Nunca trateis de cubrir una insuficiencia de conocimiento, ni aún por medio de la suposición o de la hipótesis más atrevida. Por mucho que con esta pompa de jabón hayáis de regocijar vuestros ojos,

al jugar con ella la reventaréis inevitablemente y nada os quedará, como no sea vergüenza.

Disiplinaos vosotros mismos a una severa modestia y a la paciencia. Aprended a soportar el esforzado trabajo que requiere la ciencia. ¡Aprended, comparad y recoged hechos!

Perfecta como es el ala de un pájaro, nunca podría levantarlo si no descansara en el aire. Los hechos son el aire. Los hechos son el aire del hombre de ciencia. Nunca sin ellos podréis volar. Sin ellos vuestras “teorías” serán vanos esfuerzos.

Pero al aprender, al experimentar y al observar, no tratéis de permanecer sobre la superficie de los hechos. No os convirtáis en archiveros de hechos. Tratad de penetrar el secreto de su modo de producirse e inquirir persistentemente cuáles son las leyes que los gobiernan.

En segundo lugar, *modestia*. Nunca penséis que ya lo sabéis todo. Por muy alto que se os elogie, tened siempre el valor de deciros: soy un ignorante.

No permitáis que la soberbia se posesione de vosotros. Por ella os haréis obstinados para no estar de acuerdo con aquello que es necesario: rechazaréis el provechoso consejo y la amistosa ayuda y dejaréis de tomar la objetividad como tipo.

En tercer lugar, *pasión*. Recordad que lo que la ciencia espera de un hombre es toda su vida, y que si dos vidas tuviéreis, ni eso os sería suficiente. Sed apasionados en vuestro trabajo y en vuestras investigaciones.”

PREMIO DE INVESTIGACION DE LA
ASOCIACION DENTAL MEXICANA.

En 1982 la Asociación Dental Mexicana (ADM) instituyó un premio anual para el mejor trabajo de investigación realizado por alguno de sus asociados. En el presente año el Cirujano Dentista Sergio Sánchez Cordero, colaborador del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, presentó en este concurso el trabajo realizado en el laboratorio del Dr. Federico Fernández Gavarrón, profesor e investigador del Departamento, que ha servido de tesis de licenciatura a la Química Farmacobióloga Ma. Felicitas Ortega, titulado “Estudio comparativo de dos medios de cultivo para el aislamiento del *Streptococcus mutans*”.

La importancia dental del trabajo radica en la participación del mencionado microorganismo en la etiología de la caries dental. Su realización es difícil porque los estreptococos requieren medios de cultivo muy ricos y su desarrollo es totalmente suprimido por la presencia de otras bacterias. Para favorecer el desarrollo del estreptococo se aprovecha su resistencia a colorantes como la fucsina básica o a antibióticos como la bacitracina. En este trabajo el aislamiento se llevó a cabo tomando las muestras de las piezas cariadas de niños asistentes a una escuela primaria. Se aislaron las cepas por morfología de las colonias en las cajas de Petri y se confirmó su identidad por morfología microscópica. La identificación final se realizó por pruebas bioquímicas de fermentación de azúcares.

El jurado calificador de la ADM concedió a este trabajo el Segundo Premio, cuya entrega se hizo el día 31 de Octubre de 1983 en la ceremonia inaugural del Congreso Nacional e Internacional de la ADM. La remuneración económica que acompañó al premio se repartió entre los que intervinieron en la realización del trabajo: Química Farmacobióloga

Ma. Felicitas Ortega, Química Farmacobióloga
Rosalinda Mota, Cirujano Dentista Sergio Sánchez
Cordero y Doctor Federico Fernández Gavarrón.

REFLEXIONES ACERCA DE LOS
ESTUDIANTES REPETIDORES

Cuando el estudiante de la carrera de Medicina pisa por primera vez nuestras aulas se percibe en él una gran inquietud, al mismo tiempo de temor y esperanza, pues la ilusión que ha acariciado tiempo atrás, la ve más próxima y el hecho de saberse alumno de la Universidad en la Facultad de Medicina, le satisface al mismo tiempo que le compromete.

¿Cuál es el momento en el que un porcentaje determinado de estudiantes pierde el interés por alguna o algunas de las materias, principalmente de ciencias básicas con el resultado final de no acreditar dicha materia? ¿En qué medida hemos colaborado los profesores para que ocurra esa pérdida de interés? ¿El sistema no los ha estimulado? ¿Serán sus compañeros de cursos anteriores quienes le refuerzan su desinterés? ¿O es él mismo, quien al ver que su formación anterior no le permite cubrir con los requisitos para las materias en la Facultad y quizá, reforzado por una falta de sistema de estudio, siente que el esfuerzo que hace no es satisfactorio y por eso se desilusiona y despreocupa?

Quiero detenerme en cada una de éstas posibles opciones. En muchas ocasiones el profesor en las primeras sesiones del curso hace una distinción muy marcada entre alumnos de primer ingreso y los que llevan la materia por segunda vez, incluso a estos últimos, les llega a plantear la posibilidad de que no es necesario que asistan a clase, que pueden hacerlo cuando lo deseen, pero que es importante que presenten los exámenes para ver si acreditan la materia. La idea que desde hace tiempo he tenido, es que un alumno repetidor solamente tiene esa oportunidad para asistir como estudiante a un curso regular, sobre todo si por diversos condicionantes abandonó el curso en el semestre anterior. No conviene que el estudiante se despreocupe por ese compromiso, sino que es el mejor momento para insistir de manera que en breve tiempo acredite esa materia. También considero pertinente que el profesor instruya a esos estudiantes, con las acciones más pertinentes como son: inscribirse en el próximo periodo y asistir regularmente; hacerle ver que es en el próximo periodo cuando debe completar el aprendizaje de esa disciplina pues de esta forma lo que hasta ahora ha aprendido será recordado,

comprendido y utilizado con mayor facilidad; para que en síntesis en un tiempo relativamente corto resuelva su situación.

Nuestro sistema también puede colaborar a que el estudiante que adeuda una materia no le conceda la debida importancia, dado que se puede inscribir al ciclo inmediato superior sin que haya grandes limitaciones por incompatibilidad; ante ésta situación el estudiante tiene nuevamente un marcado interés por aquellas materias que tendrá oportunidad de cursar por primera vez y si a esto se adiciona el desinterés de su profesor en la segunda ocasión de la materia no acreditada, ocurre la inasistencia a las clases y el poco o nulo estudio.

También las pláticas de pasillo con los compañeros de ciclos superiores, que en ocasiones comparan los mismos problemas, colaboran mucho a una toma de decisión específica. Se da el caso de estudiantes que están inscritos en un mismo horario en dos materias de diferente ciclo y obviamente, optan por acudir a las clases de la materia del ciclo superior.

Finalmente, el estudiante al adquirir conciencia de sus limitaciones no encamina sus acciones para corregir sus fallas del conocimiento o del método de aprendizaje, sino que cada vez que se pone a estudiar la materia no acreditada acaba aburriéndose, pues lo que está leyendo ya lo ha leído varias veces en el mismo libro, incluso, cree saber al derecho y al revés el libro de determinado autor; pero cuando es sujeto a una evaluación de los conocimientos adquiridos, no puede relacionar lo que dice saber al derecho y al revés con lo que se le está preguntando.

Con lo señalado anteriormente y con el producto de las reflexiones obtenidas y expresadas en acciones, por cada uno de todos los elementos que participamos en un problema tan complejo y que afecta considerablemente a esta Facultad de Medicina, es posible ayudar a los estudiantes repetidores, cuando ellos mismos tomen responsabilidad de su compromiso, a quitar esa piedra del camino.

Yolanda Saldaña Balmori
Departamento de Bioquímica,
Facultad de Medicina, U.N.A.M.

**COMENTARIOS SOBRE EL VALOR
DEL TRABAJO DE TESIS Y SU REPLICA
EN EL EXAMEN PROFESIONAL.**

Uno de los objetivos principales de la realización de una tesis profesional, es de carácter formativo y

se caracteriza por el hecho de que el estudiante aprende metodologías y la manera de cómo aplicarlas, en la resolución de un problema particular, así como la mejor forma de organizar, evaluar y presentar los datos obtenidos por él mismo, mediante lo aprendido durante su carrera y con la aplicación de su criterio personal, resultante de su participación en los cursos que ha tomado.

Durante esta etapa está apoyado por la supervisión constante de sus asesores de tesis, de quienes recibe un tipo de instrucción personalizada, que contrasta de manera importante, con el tipo de atención que recibe durante el desarrollo de los cursos que forman su carrera.

Otro objetivo más general es el de llevar a cabo una investigación, con el propósito de producir conocimiento sobre determinado aspecto de un problema particular, que sirve como un ejercicio sobre las diversas formas de aplicar las técnicas de investigación, incluyendo aspectos tan importantes como el de la búsqueda de los antecedentes y la situación del problema planteado —la hipótesis de trabajo en su caso— dentro del contexto de la disciplina científica elegida.

El correcto cumplimiento de estos objetivos es importante en la formación o consolidación de una capacidad crítica, que permita comprender al estudiante que realiza su tesis, que las explicaciones de los fenómenos tienen el valor de interpretaciones conceptuales, de hipótesis de trabajo y no de dogmas. Esta actitud debe generar en el individuo una opinión propia, sobre los esquemas conceptuales que maneja, que desde luego no puede ser gratuita, sino que podrá formarse con base en los conocimientos que le sirven de antecedentes, los cuales se integran con las experiencias prácticas obtenidas durante su trabajo de tesis, que realmente son las que le permiten formar una actitud crítica, integrar sus conocimientos y por lo tanto desechar las actitudes meramente teóricas y enciclopédicas.

Esto por lo general le comunicará la sensación de que debe haber dentro del mismo marco de referencia, más de una explicación para cualquier fenómeno y más de una forma de buscar la solución para determinado problema, al poner en función la capacidad para análisis desarrollada durante la elaboración de la tesis, que retroalimentará su capacidad crítica.

Esto cumpliría el principio básico que indica que la educación científica debe hacer que el estudiante se involucre activa y seriamente en la investigación y por el momento hay pocas alternativas viables, que puedan sustituir a la elaboración de una tesis profesional y la consecuente defensa ante un jurado.

Este último aspecto permite la autoevaluación del trabajo realizado, al confrontarlo ante un grupo

de profesores, cuyos interrogatorios y comentarios permiten al sustentante demostrar que no sólo ha ido capaz de producir una serie de datos y conclusiones, sino que puede manejarlos, interpretarlos, contrastarlos con los antecedentes o con enfoques diferentes a los que el haya empleado.

Por otro lado, este examen constituye una de las cada vez más escasas instancias en que el estudiante recibe un trato más personalizado, con un mayor grado de atención por parte de sus asesores y jurados, lo cual obviamente refuerza su seguridad no sólo como profesionista, sino como ser humano que se identifica personal e individualmente con sus características propias y por ende con sus capacidades y aún con sus limitaciones.

Jesús Manuel León Cázares
Centro de Investigaciones en
Fisiología Celular U.N.A.M.

ASOCIACION MEXICANA DE
FARMACOLOGIA, A.C.
VIII CONGRESO NACIONAL
DE FARMACOLOGIA
DEL 21 AL 24 DE MARZO DE 1984
MONTERREY, N. L.

SYMPOSIA
CONFERENCIAS
SESIONES DE TRABAJOS LIBRES
PRESENTACIONES EN CARTEL

FECHA LIMITE PARA INSCRIPCION DE TRABAJOS LIBRES 16 DE DICIEMBRE DE 1983.

INFORMES:

Dr. Horacio Vidrio
Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, U.N.A.M.
Tel. 550-52-15 ext. 2727

Dr. Gustavo Pastelín
Departamento de Farmacología
Instituto Nacional de Cardiología
"Ignacio Chávez"
Juan Badiano No. 1
Tlalpan, 14080, México, D. F.
Tel. 573-29-11 ext. 317.



**XV CONGRESO
NACIONAL DE
MICROBIOLOGIA**

del 3 al 7 de Junio de 1984

CURSOS PRECONGRESO

del 31 de mayo al 2 de junio de 1984

ORGANIZADO POR:

Asociación Mexicana de Microbiología

Instituto Tecnológico de Veracruz
Centro de Graduados e Investigación

Presidente de la Asociación Mexicana de
Microbiología

DR. EMILIO CABRERA JUAREZ

Director del Instituto Tecnológico
de Veracruz

Ing. ANGEL ZAMUDIO POISTAN

**LOS SENTIDOS DEL OLFATO Y DEL
GUSTO EN LA ENFERMEDAD.**

(Schiffman, S.S., Taste and smell in disease., New Engl. J. Med., 308: (21 y 22) 1275-1279 y 1337-1343 (1983)).

Los trastornos del olfato y del gusto son mas frecuentes de lo que pudiera parecer a primera vista, pero, debido a que no ponen en peligro la vida —aunque ocasionalmente sí lo hacen— no se les ha dado mucha importancia. Sin embargo, la selección de los alimentos y los hábitos dietéticos, frecuente-

mente se modifican por estos trastornos, dando como resultado la exacerbación de estados patológicos o deficiencias nutricionales. El mal funcionamiento del gusto puede alterar la digestión, porque los estimulantes del gusto afectan los flujos salival y pancreático, las contracciones gástricas y la motilidad intestinal. La incapacidad para detectar sabores y olores nocivos puede conducir a envenenamientos por alimentos o por gas combustible, especialmente en la edad avanzada. Las personas responsables de la preparación de alimentos pueden perder competencia en esta área. Sobre todo, los problemas del olfato y del gusto son problemas irritantes que pueden reducir el disfrute y la calidad de la vida de aquellos que los padecen. En casos extremos pueden ser altamente desgarradores causando "stress" agobiante, anorexia y depresión.

Las disfunciones quimiosensoriales usualmente se describen por los siguientes términos: *ageusia* (ausencia de gusto); *hipogeusia* (disminución de la sensibilidad del gusto); *disgeusia* (distorsión del gusto normal); *anosmia* (ausencia de olfato); *hiposmia* (disminución de la sensibilidad del olfato); *disosmia* (distorsión del olfato normal). Hay varios subórdenes de la disgeusia y de la disosmia, pero la terminología no se ha estandarizado. También se ha informado de casos de *hipergeusia* y de *hiperosmia* (aumento de la sensibilidad del gusto y del olfato) aunque poco se conoce de su origen.

En estos dos artículos de la Dra. Schiffman se revisan la anatomía y fisiología del gusto y del olfato, los padecimientos que afectan a éstos, divididos en alteraciones nerviosas (p. ej. traumas craneanos, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, etc); nutricionales (insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, deficiencias de niacina o de vitamina B₁₂, de zinc, etc.); endócrinas (síndrome de Cushing, cretinismo, hipotiroidismo, diabetes mellitus, etc.); trastornos locales (síndrome de Sjögren, rinitis alérgica, poliposis nasal, sinusitis, asma bronquial, lepra, ocrena, etc); virales (hepatitis viral aguda, infecciones parecidas a la influenza) y otras como la fibrosis quística, la hipertensión y la laringectomía. También se describe un numeroso grupo de medicamentos que afectan al gusto y al olfato (metronidazol, clofibrato, ampicilina, adriamicina, metotrexate, vincristina, alopurinol, colchicina, levamisol, butazolidina, captopril, glipizida, fenformina, baclofén, levodopa, codeína, carbamazepina, difenilhidantoína, trifluoperazina, etc).

Se discuten en el segundo artículo, la participación del gusto y el olfato en el consumo de alimento, las características de estos dos sentidos en la infancia y en la niñez, en el envejecimiento y cómo se alteran en la edad avanzada, la contribución del gusto y el olfato en la obesidad, así como la alteración de éstos en el cáncer.

También se discuten el papel del gusto en el apetito por la sal y las influencias genéticas y hormonales. Finalmente discútese el tratamiento del gusto y del olfato alterados así como el olor de algunos estados patológicos: el olor dulzón de la difteria, de carnicería de la fiebre amarilla, pútrido del escorbuto, a cerveza rancia de la escrófula, de pan negro recién horneado de la fiebre tifoidea y a frutas del coma diabético. Menciónase el olor fúngico de algunos tumores cancerosos y el efecto correctivo que sobre estos malos olores produce el metronidazol por vía oral.

Guillermo Carvajal Sandoval
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas.
Instituto Politécnico Nacional.

LA BIOQUIMICA DE LA VISION.

(Zurer, P.S., The chemistry of vision., Chem. & Eng. News., 61: (48) 24-35 (1983) Noviembre 28).

Un excelente artículo altamente recomendable para todos los que expliquen en las respectivas cátedras, la participación de la vitamina A en los mecanismos de la visión. La autora consigue comunicar los conocimientos más recientes (sobre todo bioquímicos) de este importante proceso. Desde la anatomía elemental del ojo humano, pasando por la de los bastones retinianos, describe los mecanismos de adaptación a la visión en la penumbra y del deslumbramiento al pasar de la obscuridad a la luz, con la duración temporal de estos eventos, hasta el uso de un derivado diazoacetilado de la bacteriorrodopsina para lograr un "marcado de afinidad" de la opsina.

De lo más atractivo es el esquema a color de la rodopsina con su colocación en la bicapa lipídica de la membrana de los discos de los bastones, viéndose con una gran claridad, que cerca de la mitad de la molécula forma siete regiones de hélices alfa embebidas en la membrana. Así mismo, se ve al retinal acomodado en forma paralela a la membrana, en una bolsa hidrofóbica que mantiene en proximidad a las hélices. El retinal se une (como base de Schiff: $-N=CH-$) a un residuo de lisina en la hélice que tiene el carboxilo terminal.

Complementa a este artículo, el publicado en TIBS (Dratz, E.A. y Hargrave, P.A., The structure of rhodopsin and the rod outer segment disk membrane., Trends Biochem. Sci., 8: 128-131 (1983).

Guillermo Carvajal Sandoval.
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas.
Instituto Politécnico Nacional.

Realizado en San Luis Potosí, S.L.P. del 30 de octubre al 11 de noviembre de 1983 y organizado por el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, U.N.A.M., con la colaboración de la Escuela de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

ORGANIZACION

El Comité Organizador estuvo formado por la Dra. Francisca Sandoval Zapata del Centro de Investigaciones en Fisiología Celular, U.N.A.M. y de la Facultad de Medicina, U.N.A.M., del Dr. Alberto Hamabata del CINVESTAV, del I.P.N. y de la Facultad de Medicina, U.N.A.M. de los Dres. Jesús Manuel Rodríguez y Martha Celia Ramos de González de la Escuela de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y por la que suscribe del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, U.N.A.M.

INFORMACION

En los números 1 y 2 del Vol. II de esta publicación se proporcionó toda la información suficiente para los interesados en asistir a la reunión. Además de una carta dirigida a cada uno de 590 profesores de Bioquímica en las escuelas del área biológica existentes en las diferentes Universidades y Centros de Educación Superior en el país así como a algunos profesores de Latinoamérica.

Debido a los problemas administrativo-económicos del país en general y de la U.N.A.M. en particular, hubo un atraso en la comunicación y obligaron a un cambio de fechas con respecto a las que se tenían elegidas inicialmente.

INSCRIPCION Y ASISTENCIA

Las personas inscritas fueron 88 y el promedio de asistencia tanto en las sesiones matutinas como en las vespertinas fué de 79% . La relación porcentual de asistentes de los diferentes lugares son:

Chihuahua	1.5%
Distrito Federal	40.9%
Michoacán	3.0%
Querétaro	4.5%
Yucatán	1.5%
Coahuila	1.5%
Guanajuato	1.5%
Nuevo León	7.6%
San Luis Potosí	36.4%
Guatemala, Centro América	1.5%

Al hacer un análisis del sitio donde desempeñan sus funciones los asistentes al Taller, contamos con la siguiente información:

Escuelas de Medicina	37.9%
Escuelas de Química	36.2%

Escuelas de Odontología	5.2%
Colegio de Ciencias y Humanidades	1.7%
Escuelas de Agronomía	1.7%
Escuelas de Veterinaria	8.6%
Escuelas de Biología	1.7%
Escuelas de Enfermería	3.4%
Escuelas de Salud Pública	1.7%

DESARROLLO

Las actividades del Taller estuvieron divididas en dos áreas una de Bioquímica Básica en la cual se presentaron 9 temas en total realizándose una discusión coordinada al término de cada sesión en la que como moderadores participaron profesores conocedores en el campo; en el horario vespertino se cubrió el área de actividades prácticas de la Bioquímica con alguna metodología novedosa que resultó ser de gran interés en la mayoría de los profesores asistentes.

Se llevó a cabo la edición del Volumen VI del Mensaje Bioquímico que revisa el contenido de todos los temas tocados durante la reunión y como ya es costumbre se distribuyó al inicio del evento entre los profesores asistentes; reservándose como regularmente se hace, una cantidad para que todos aquellos que no hayan asistido a la reunión lo puedan adquirir en la librería de la Facultad de Medicina de la U.N.A.M.

Como actividad conmemorativa del X Aniversario del Taller de Actualización Bioquímica se llevó a cabo del 7 al 11 de noviembre un curso denominado "Receptores de Insulina, Glucocorticoide y Hormona Tiroidea: tres diseños de Acción Hormonal" impartido por el M. en C. Jaime Flores R. del CINVESTAV, I.P.N. y el Dr. Jesús Manuel Rodríguez de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y participando como estudiante 8 profesores de diferentes regiones del país y un profesor guatemalteco.

EVALUACION

Se aplicó una encuesta al final del Taller en la que se obtuvieron los siguientes datos:

- i) El 48% es la primera vez que asisten al Taller, el 23% ha asistido de 2 a 3, el 7% ha asistido de 4 a 5, el 10% ha asistido de 6 a 7 y el 12% restante ha asistido a 8, 9 o 10 de los talleres realizados.
- ii) Solo el 60% de los asistentes recibieron la información con oportunidad.
- iii) El 72% reporta que aunque el desarrollo de las actividades se ajustó al programa hubo cambios de última hora.
- iv) A la mayoría le resultó satisfactorio el número de días que duró el evento, así como la dura-

ción de las sesiones y el lugar donde éstas se realizaron.

v) Con respecto a la presentación de los temas se evaluaron conforme tres criterios: interés despertado por la presentación, nivel de conocimientos adquiridos en la misma y aplicabilidad futura de esta información en el salón de clase.

14.— Bases farmacológicas del uso terapéutico potencial de los prostanoídes en el tratamiento de la úlcera péptica.

82% 80% 65%

15.— Propiedades electrostáticas de superficies biológicas.

85% 84% 63%

FINANZAS

La Universidad Autónoma de San Luis Potosí a través de la escuela de Medicina cubrió gastos comunes al Taller como son: festejos de inauguración y a medio evento, servicio secretarial durante la reunión, papelería, refrigerios y transporte colectivo.

Por gestiones realizadas por la misma Universidad ante la Dirección General de Investigación Científica y Superación Académica de la Secretaría de Educación Pública se cubrieron los gastos de transporte y viáticos de los ponentes así como las del profesor del curso conmemorativo y se otorgaron 9 becas para los asistentes a dicho curso.

La Facultad de Medicina de la U.N.A.M. otorgó subsidio para programas, correspondencia girada durante el evento, viáticos y transportación a los profesores que laboran dentro de ella y la impresión del volumen VI de Mensaje Bioquímico. Por gestiones de la Facultad ante el Programa de Superación del Personal Académico de la U.N.A.M. se logró apoyo para compra de reactivos utilizados durante el curso.

La cuota de inscripción fué utilizada para recuperación de gastos menores tales como correspondencia y servicio secretarial extra.

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

TEMA	INTE-RES	CONO-CIMIEN-TOS	APLICA-BILI-DAD
1.— Estudios neuroquímicos de la función de la membrana neuronal, en la transmisión sináptica.	82%	82%	62%
2.— Bases bioquímicas de la memoria.	73%	64%	65%
3.— La práctica de laboratorio en la enseñanza de la bioquímica en la Facultad de Química, U.N.A.M.	83%	98%	83%
4.— Metabolismo de los aminoazúcares y su regulación.	69%	70%	55%
5.— Regulación de la síntesis de proteínas en la germinación de cereales.	92%	92%	68%
6.— Cromatografía.	92%	78%	84%
7.— Moléculas transportadoras de oxígeno (Audiovisual).	80	61%	82%
8.— Genética humana: amplio campo de acción para el bioquímico.	80%	67%	60%
9.— Prevención y tratamiento de los errores innatos del metabolismo.	74%	70%	56%
10.— Electroforesis.	93%	87%	89%
11.— Aspectos bioquímicos y acción microbiana en la leche.	83%	71%	61%
12.— Inmovilización de enzimas.	No hubo la presentación por problemas de salud del ponente.		
13.— DNA y RNA: Metodología experimental básica.	88%	82%	81%

INDICES DE REVISTAS



Trends in Biochemical Sciences



Volume 8, No. 9

Contents

September 1983

Journal Club			
Can enzymes contain two active sites?, by Robert J. Gillies	301	Cell Wall-Deficient Bacteria: Basic Principles and Clinical Significance (Gerald J. Domingue) by Ben Lugtenberg	338
New frontiers in actin-membrane interactions, by Benjamin Geiger	302	Sulphur Bacteria (J. R. Postgate and D. P. Kelly) by Holger W. Jansasch	338
Features			
<i>Emerging Techniques:</i> The cell monolayer technique: an application of solid-phase biochemistry in ultrastructural research, by M. V. Nermu	303	Biophysik, 2nd edition (W. Hoppe, W. Lohmann, H. Markl and H. Ziegler) by Henryk Eisenberg	339
Biochemistry in the food industry: molecular pabulistics and thiaminabolism, by Sigmond Schwimmer	306	Membrane Reconstitution (Cell Surface Reviews, Vol. 8) (George Poste and Garth L. Nicolson) by Joseph William DePierre	340
Letters to the Editor			
Biochemists' alcohol problem: a case of addiction to the wrong concepts?, from H. Kacser and from Kathryn Crow	310	Alloteric Enzymes: Kinetic Behaviour (B. I. Kurganov, translated by R. F. Brookes) by John W. Schloss	341
Mucin subunits linked by disulphide bridges?, from Philippe Roussel, Nicole Houdret and Geneviève Lambin	312	Advanced Sugar Chemistry: Principles of Sugar Stereochemistry (R. S. Shallenberger) by Roger Prince	341
Evidence against the L-type pathway, from Bernard R. Landau and Harland G. Wood	312	Genetic Takeover and the Mineral Origins of Life (A. G. Cairns-Smith) by Sidney W. Fox and Koichiro Matsuno	342
Reviews			
The regulation of neutral amino acid transport by amino acid availability in animal cells, by Mark A. Showell and Dale L. Oxender	314	Comparative Vertebrate Endocrinology, 2nd edition (P. J. Bentley) by Harold Papkoff	342
Guided by electrostatics, a textbook protein comes of age, by E. Margoliash and H. R. Bosshard	314	The Biochemistry of Methylotrophs (C. Anthony) by H. Dalton	342
Markers for processing sites in eukaryotic proteins: characterization with amino acid analogs, by Glen Horton and Irving Boime	320	Experiments in Plant Tissue Culture (J. H. Dodds and L. W. Roberts) by L. H. Jones	343
Cell surface carbohydrates and cell adhesion, by Heikki Rauvala	323	Encyclopaedia of the Terpenoids (J. S. Glasby) by Rodney Croteau	343
Triose phosphate isomerase, pyruvate kinase and other α/β -barrel enzymes, by Hilary Muirhead	326	The fundamentals of nitrogen fixation (J. R. Postgate) by G. Eitzinger	344
Spin-label answers to lipid-protein interactions, by Derek Marsh	330	Dynamics of Biological Membranes: Influence on Synthesis, Structure and Function (Miles D. Houslay and Keith W. Stanley) by J. H. Wesner	344
50 Years Ago			
Analysis of phosphoproteins and developments in protein phosphorylation, by Fritz Lipmann	334	Seed Proteins (J. Daussant, J. Morse and J. Vaughan) by Y. Pomeranz	345
Book Review Supplement			
Teratocarcinoma and Embryonic Cell Interactions (Takashi Muramatsu, Gabriel Gachelin and A. A. Moscona) by Eileen D. Adamson	337	Enzyme Catalysis and Regulation (Gordon G. Hammes) by George L. Keryon	345
Collagen Degradation and Mammalian Collagenase (International Congress Series 601) (Masaharu Tsuchiya, Ruy Perez Tamayo, Isao Okazaki and Katsuya Maruyama) by Gillian Murphy	337	Genetic Alchemy: The Social History of the Recombinant DNA Controversy (Sheldon Krinsky) by Nils Roll-Hansen	346
		Dietary Fibre (G. G. Birch and K. J. Parker) by Magnus Pyke	346
		Isozymes: Current Topics in Biological and Medical Research, Vol. 6 (Mario C. Rattazzi, John G. Scandalios, Gregory S. Whitin) by D. W. Moss	347
		IUB News	348
		Noticeboard	V
		TIBS Classified	VII

INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES DEL BOLETIN DE EDUCACION BIOQUIMICA

El BEB es una revista dedicada a la divulgación de temas interesantes y relevantes en el campo de la bioquímica y en áreas afines. Está dirigido a profesores y estudiantes, no especializados, por lo que se sugiere que la presentación de los trabajos se ajuste a sus lectores y sea simple explícita y didáctica. Serán bienvenidas las contribuciones en forma de artículos de revisión y otras comunicaciones. Solicitamos a los autores se ajusten a los siguientes lineamientos para facilitar la labor editorial.

I. ARTICULOS DE REVISION

- 1) El manuscrito no debe exceder de 12 cuartillas escritas a máquina a doble espacio (27 renglones por cuartilla y 70 golpes por renglón).
- 2) Se aceptarán como máximo 6 figuras o tablas. La limitación en el número de figuras, tablas y referencias obliga a los autores a que seleccionen aquellas realmente importantes e informativas. Numere las figuras con números arábigos y las tablas con números romanos. Adicione las leyendas y pies de figura en una hoja aparte. Considere que las figuras y tablas serán reducidas de tamaño, aproximadamente a 1/2 o 1/4 de la hoja carta, las letras o números más pequeños, una vez hecha la reducción no deben ser menores a los 2 mm.
- 3) Sugerimos un máximo de 10 referencias tanto específicas como lecturas recomendadas. Cada referencia debe contener: nombre(s) del autor(es), año entre paréntesis, título del artículo, nombre de la revista, volumen a cursiva y el número de la primera y última páginas. Ejemplos:
 - a) Miller, C.O. (1982). Cytokinin Modification of Mitochondrial Function. *Plan Physiol.* 69, 1274-1277.
 - b) Larkins, B.A., Pearlmutter, N.L. y Hurkman, W.J. (1979). The mechanism of zein synthesis and deposi-

tion in protein bodies of maize endosperm. En *The Plant Seed. Development, Preservation, and Germination*. Editores: Rubenstein, I., Phillips, R.L., Green, C.E. y Gengenbach, B.G. Academic Press. New York. p.p. 49-55.

- 4) Evite hasta donde sea posible los pies de páginas. Las abreviaturas poco comunes utilizadas en el texto deberán, enlistarse en la primera página.

II. OTRAS COMUNICACIONES

- 1) El tema de las otras comunicaciones puede ser muy variado; desde resúmenes de artículos interesantes, relevantes o significativos, información de tipo general, bolsa de trabajo, etc.
- 2) El contenido deberá ser desarrollado en forma resumida y de una manera muy explícita.
- 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 incluídas entre paréntesis en el texto. En casos en que se juzgue necesario se podrá incluir una figura o tabla.

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.

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.