



BEB 84

BOLETIN DE EDUCACION BIOQUIMICA

VOLUMEN III

Núm. 4

DICIEMBRE DE 1984

EDITORIAL

EL AMBITO DE TRABAJO DEL MEDICO. INVESTIGACION Y DOCENCIA.

Un pequeño porcentaje de médicos, tal vez inferior al 1% se dedica de tiempo completo a la investigación, entendida ésta como una actividad que abarca la obtención de nuevos datos, la sistematización y la interpretación de los mismos; la suma de todo ello conlleva a la adquisición de nuevos conocimientos. En estas líneas se comenta el ámbito de trabajo del médico dedicado a la investigación y como complemento a la docencia.

No se considera el ámbito laboral de los médicos dedicados primordialmente a la atención de enfermos o a la atención de la salud de la comunidad, independientemente de su probada capacidad para intercalar en sus actividades la investigación médica, en ocasiones de excelente factura. Tampoco se considera el ámbito del médico que al estudiar cada paciente efectúa toda una investigación científica, dado que en esta situación el objetivo cardinal no es la investigación "per se" sino el estudio del paciente y el precisar la existencia de una desviación de la normalidad.

El ámbito de trabajo del médico investigador será distinto según el área objeto de su estudio. Clásicamente se distinguen 3 áreas, la biomédica, la clínica y la de investigación en servicios de salud. La diferencia en el área objeto de estudio condiciona otras diferencias:

a) Se nota mayor multidisciplinaridad en las áreas biomédicas y en la de servicios de salud, que en el área clínica;

b) Como consecuencia, los compañeros de trabajo cotidiano del médico desempeñándose en investigación biomédica y en servicios de salud son profesionistas en ramas con frecuencia alejadas de la medicina, mientras que los compañeros del investigador clínico son otros clínicos o los miembros del equipo de salud;

c) El sitio de actividades también tiende a ser distinto y aún cuando no hay reglas absolutas predominan los laboratorios en universidades para el médico investigador biomédico, los hospitales e institutos de salud para el investigador clínico y servicios especializados del Sector Salud para el investigador en servicios de salud;

d) En México, los resultados de la investigación en las 3 áreas muestran: una mayor tradición, organización y éxito en la investigación biomédica, un desenvolvimiento y una promoción reciente en la investigación clínica, una juventud e innumerables inquietudes aún con magros resultados en la investigación en servicios de salud.

Las semejanzas en el ámbito de trabajo de los médicos investigadores dedicados a laborar en cualquiera de las 3 áreas son de más fondo que las diferencias aparentes. El denominador común es que requieran de una larga y laboriosa preparación que con frecuencia reciben al terminar su formación como médicos. Dicha preparación se realiza en sitios altamente especializados en base a la enseñanza tutorial, donde "se aprende a hacer investigación haciéndola", donde la asistencia a cursos y clases tiene una segunda importancia. Ocasionalmente y cada vez menos, aparecen buenos investigadores biomédicos, quienes no han recibido toda esa cuidadosa y dilatada preparación.

COMITE EDITORIAL

GUILIERMO ALVAREZ LLERA
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

ALFONSO CARABEZ TREJO
Centro de Investigaciones en Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

GUILIERMO 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"

JESUS MANUEL LEON CAZARES
Centro de Investigaciones en Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

ENRIQUE PIÑA GARZA
Dirección General de Investigación de los Efectos del
Ambiente SSA.

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
Serafin Aguado (Morelia, Mich.), Ma. Dolores Alvarez Bruneliere (León, Gto.), Humberto Avila Rodriguez (Durango, Dgo.), Alberto Boveris (Buenos Aires, Argentina), Carlos Corredor (Cali, Colombia), Alfredo Delgado (Monterrey, N.L.), Manuel Escobar I. (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 (México, D.F.), Jesús M. 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, U.N.A.M.

DR. FERNANDO CANO VALLE
Director

DR. ULISES AGUILAR BATURONI
Secretario General

C.P. EDUARDO MUÑOZ GONZALEZ
Secretario Administrativo

INDICE

BEB 84 Vol. III, Núm. 4 diciembre 1984

EDITORIAL

El Ambito de trabajo del médico. Investigación y Docencia. Enrique Piña Garza . . . 1

ARTICULOS

El Ciclo de la Urea: I Aspectos Evolutivos. Alfredo Saavedra 4

Infecciones en Humanos por los Virus del Herpes. Beatriz Gómez García 11

Las Lectinas: Una Herramienta de la Biología Molecular. Edgar Zenteno, Cecilia Parra, Ignacio Rayón y Luis F. Montaño 17

El papel de los Investigadores en la Formación de Profesionistas Dedicados a la Docencia de la Bioquímica en el País. Yolanda Saldaña de Delgadillo 22

OTRAS COMUNICACIONES

I Curso Internacional de Aplicación de las Ciencias Básicas a la Atención en Salud 27

INDICES DE REVISTAS 28

Instrucciones para los colaboradores del Boletín de Educación Bioquímica 32



**CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA,**

DR. HECTOR MAYAGOITIA DOMINGUEZ
Director General

DR. GONZALO HALFFTER
Director Adjunto de Desarrollo Científico

DONATIVO PCCBCNA-420864

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

El objetivo de la preparación es que aprendan a hacer investigación y el arma que por excelencia proporciona la preparación es el método científico. Hacer investigación mediante el ejercicio del método científico es común a todos los investigadores. También son comunes las condiciones laborales. El investigador médico no podrá vivir el ejercicio libre de su profesión, no será su característica el contar con un consultorio donde atiende su clientela. Más bien, dependerá de una infraestructura a veces de enorme complejidad (biblioteca, bioterio, servicios clínicos, archivos, instrumentos, cómputo, etc.) y contará con un salario que considerará insuficiente.

Aún cuando se presente con matices diferentes, la motivación que lo llevó a enrolarse en la investigación es similar independientemente del área que cultive. Deriva de la insatisfacción ante la información y los conocimientos que se le ofrecen como válidos, obedece al deseo legítimo de saber más y mejor para enfrentarse con ventaja a situaciones similares en el futuro, traduce el sentimiento de capacidad para modificar lo que se sabe o lo que se hace frente a problemas concretos de biomedicina de clínica o de servicios de salud. Si la motivación, para hacer investigación fué su incapacidad ante la medicina clínica, sin duda habrá encontrado otra salida falsa.

El investigador médico es un inconforme, orgulloso de su trabajo y totalmente comprometido con el mismo, en la inmensa mayoría de los casos se dedica con ahínco y agrado a resolver una incógnita que él considera de máxima trascendencia, es un convencido de lo que hace, si por necesidad se vuelve mercenario tratará de disfrazar su proyecto para que lo avale el mejor postor. Parte de su satisfacción es enfrentarse a un reto intelectual cotidiano. Su móvil es el intelectual, no el económico. Y continuando con las semejanzas: tratará de hacer proselitismo únicamente con

los que considera aptos y dignos de seguir sus pasos, lo que con frecuencia lo convierte en un docente de élites más que un docente de masas.

¿Por qué tan pocos médicos se dedican a la investigación de tiempo completo? Tal vez porque la mayoría de los estudiantes de medicina nunca entran en contacto y viven la actividad profesional de este selecto grupo de médicos. También influirá la imagen clásica que tienen del médico la mayoría de los estudiantes de medicina y que no corresponde a la del investigador médico. La falta de oportunidades que el Estado y las Universidades ofrecen para dedicarse a tales actividades también debe ser mencionada.

Por último ¿por qué comentar el ámbito de trabajo de aquellos que comprenden menos del 1% de la población médica? Entre otras razones las siguientes son válidas. La comunidad médica, saturada de actividades por el hecho de proporcionar los servicios de salud a la población, delega en los investigadores el buscar mas atinadas opciones para apreciar mejor el funcionamiento de los organismos sanos y enfermos, novedades en el manejo oportuno de los pacientes, estrategias ventajosas en atención a la salud de la población. Son los encargados de formar investigadores y de mantener una tradición. Son los primeros responsables en dar ejemplo para que cualquier acto profesional de un médico se efectúe acorde con el método científico. Son quienes con calificaciones para hacerlo, orientan al político en la selección de nuevas rutas que conduzcan al mejoramiento de la salud de la población.

*Dr. Enrique Piña Garza
Director General de la Dirección General
de Investigación de los Efectos del
Ambiente en la Salud. SSA.*

EL CICLO DE LA UREA: I ASPECTOS EVOLUTIVOS

Alfredo Saavedra Molina. Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, U.N.A.M. Apdo. Postal 70159, 04510 México, D. F.

I INTRODUCCION.

A través de millones de años han ocurrido cambios evolutivos drásticos en el contexto metabólico de los procesos bioquímicos; algunas características metabólicas aún cuando permanecieron sin variación durante mucho tiempo pudieron desempeñar funciones diferentes de las actuales; de la misma forma que la anatomía del organismo humano no ha permanecido constante hasta nuestros días, el metabolismo también tiene vestigios característicos.

Para entender mejor un proceso bioquímico, además de examinar su contexto metabólico actual, también es conveniente analizar su historial evolutivo. Esta revisión tiene por objeto ilustrar la importancia de esta situación, al utilizar el ciclo de la ornitina para la síntesis de la urea, como un caso de estudio.

El ciclo de la ornitina (fig. 1) representa una vía metabólica extremadamente eficiente para la conversión del amoníaco y bióxido de carbono en urea. Sin duda, estas reacciones fueron producto de una dura y estricta presión de selección, debido a la toxicidad del amonio para los organismos vertebrados; sin embargo, existen ciertos aspectos del ciclo de la ornitina relacionados con su regulación, que no han sido perfectamente esclarecidos. Ejemplo I: al examinar la localización intracelular de las reacciones del ciclo de la ornitina, encontramos las enzimas que catalizan dos de las reacciones: la carbamil fosfato sintetasa I (CPS I) —denominada así para distinguirla de la CPS II que interviene en la biosíntesis de pirimidinas— y la ornitina transcarbamilasa (OTC), ambas se encuentran en la matriz mitocondrial, mientras que las otras tres enzimas: la argini-

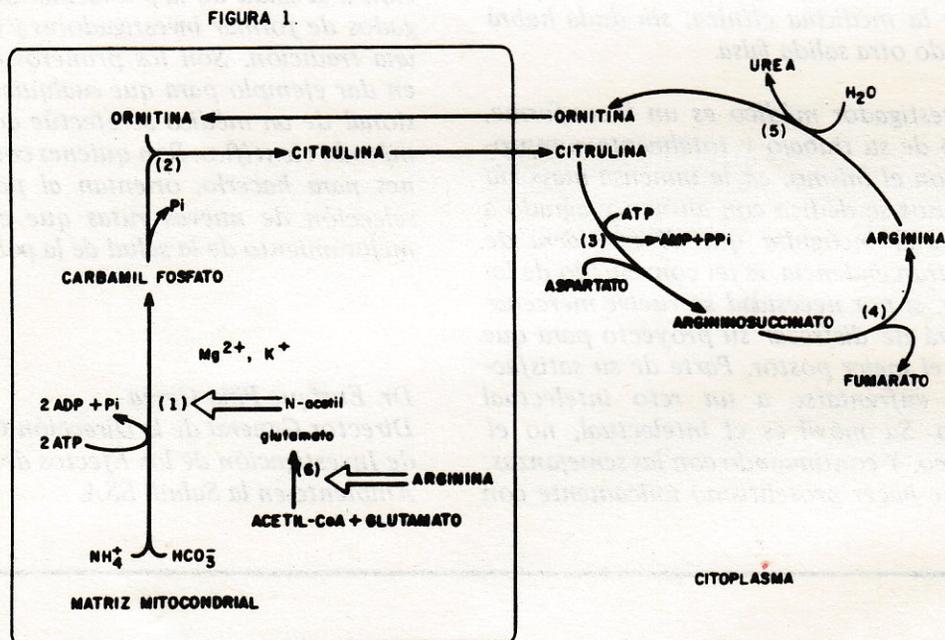


Figura 1: El ciclo de la urea en hígado de mamífero. Enzimas participantes con número: (1) carbamil fosfato sintetasa I, (2) ornitina-transcarbamilasa, (3) argininosuccinato sintetasa, (4) argininosuccinasa, (5) arginasa.

nosuccinato sintetasa, la argininosuccinasa y la arginasa, se encuentran en el citoplasma. Como resultado de esta distribución, la membrana mitocondrial es una barrera para la operación del ciclo y para ello se necesitan dos eventos adicionales en la membrana catalizados por proteínas específicas: el transporte de la ornitina hacia la mitocondria, compensado con la salida de protones (1) y la difusión facilitada de citrulina a través de la membrana intramitocondrial (2).

Por otro lado, la síntesis y utilización de carbamil fosfato (CP) en la mitocondria está relacionada con la separación de las pozas de CP para la biosíntesis de la urea y las pirimidinas y además está relacionada con la regulación de su síntesis; sin embargo, está claro que los objetivos arriba mencionados se podrían llevar a cabo, si todas las reacciones del ciclo de la ornitina fueran intramitocondriales, situación que tendría como ventaja el no requerir las proteínas acarreadoras de ornitina y citrulina, así como la separación de las pozas de CP, el cual está involucrado en la biosíntesis de la urea y las pirimidinas; ejemplo II: se debe observar la regulación de la síntesis de CP por N-acetil glutamato (NAG), así como su degradación. La acetilación del glutamato es mediante la enzima mitocondrial N-acetil gluta-

mato sintetasa, la cual es activada por arginina (3), y el producto, el N-acetil glutamato es el activador esencial de la CPS I (3). Como resultado de esto, la síntesis de CP está en función de las concentraciones mitocondriales de arginina y glutamato, aunque también está directamente modulada por la ornitina (3).

La síntesis de urea dependiente de arginina y glutamato puede ser analizada en términos fisiológicos: los niveles elevados de glutamato indican la presencia de una carga elevada de aminoácidos en la mitocondria, lo cual a su vez se traduce en un exceso de nitrógeno disponible. Para el caso de la arginina, ésta puede reflejar el estado en equilibrio de los intermediarios del ciclo de la urea como una señal de disponibilidad de aceptores del carbamato.

Algunos aspectos del ciclo de la urea que serán considerados, fueron determinados en buena parte por su origen evolutivo. Con excepción de la arginasa, el resto de las reacciones enzimáticas están involucradas, además de la síntesis de la urea, en la síntesis microbiana de arginina, así que se tratará de reconstruir una secuencia progresiva de cambios evolutivos del ciclo de la urea en microorganismos.

FIGURA 2.- METABOLISMO DE ARGININA EN *Escherichia coli*.

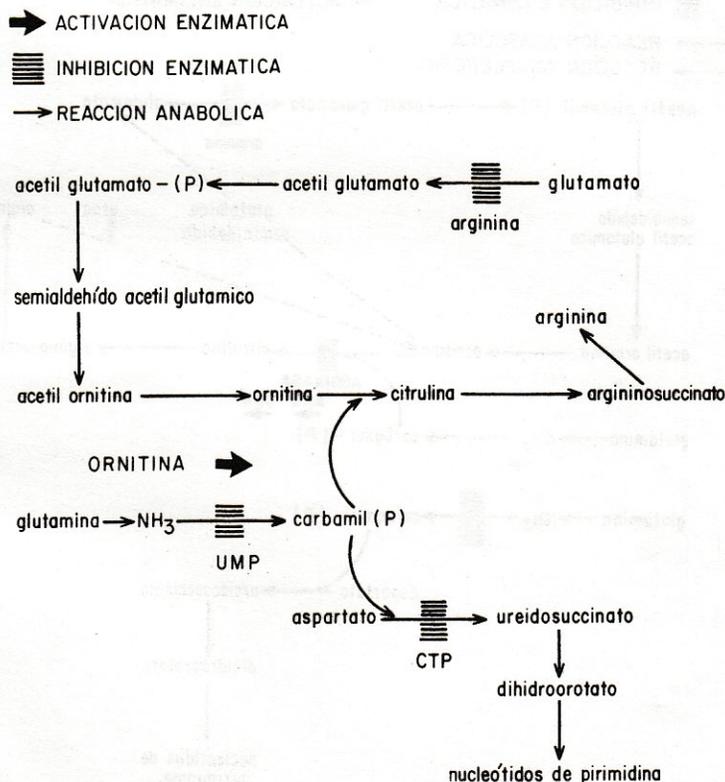


Figura 2: Metabolismo de arginina en *Escherichia coli*.

II BIOSÍNTESIS DE LA ARGININA EN *Escherichia coli*.

La selección natural puso como prueba la eficiencia mediante la cual la bacteria pudiera utilizar nutrimentos para crecer y luego para dar lugar a la aparición de mecanismos de control de las vías biosintéticas. Como resultado de esto, generalmente la primera enzima de una vía biosintética está sujeta a inhibición por medio del producto final (retroalimentación negativa) de dicha vía; en el caso de la biosíntesis de la arginina (fig. 2) se presenta la inhibición alostérica de la N-acetil glutamato sintetasa por la arginina (4), sin embargo, el control de la biosíntesis de arginina enfrenta un problema debido a que su regulación está ligada a la regulación de la biosíntesis de pirimidinas, debido a que ambas vías comparten un alimentador común, el carbamil fosfato (fig. 2). Por un lado el CP se condensa con la ornitina y da citrulina, por otro lado, el CP se une al aspartato, en una reacción catalizada por la aspartato transcarbamilasa, para formar carbamil aspartato, dicha reacción es inhibida alostéricamente por el CTP. A su vez la síntesis de CP, catalizada por la CPS I es inhibida por uridin monofosfato (UMP) (5) y estimulada por la ornitina.

Se puede integrar toda esta información en la figura 2 con el objeto de entender mejor los detalles de la regulación de la biosíntesis de arginina, de nucleótidos de pirimidinas o de nucleótidos de pirimidinas y arginina. Así, cuando la célula esté sintetizando activamente arginina, se formará suficiente ornitina para activar la síntesis de carbamil fosfato y un exceso de CTP impedirá su paso hacia las pirimidinas, mientras que una falta de CTP lo facilitará. En otro caso, un exceso de UMP causará una disminución en la síntesis de CP y la ornitina se acumulará al no poderse acoplar con el propio CP; de esta forma el exceso de ornitina activa la sintetasa del carbamil fosfato y lo hace disponible para la síntesis de citrulina y de arginina. Por otro lado, un exceso de arginina da lugar a que la síntesis de ornitina pueda ser inhibida y así el control de la activación de la ornitina transcarbamilasa dependa en gran medida de los sustratos.

III METABOLISMO DE LA ARGININA EN *Bacillus subtilis*.

En estas bacterias el control en la biosíntesis de la arginina y el control en el metabolismo de carbamil fosfato está sujeto a elementos adicionales,

FIGURA 3: METABOLISMO DE ARGININA EN *Bacillus subtilis*.

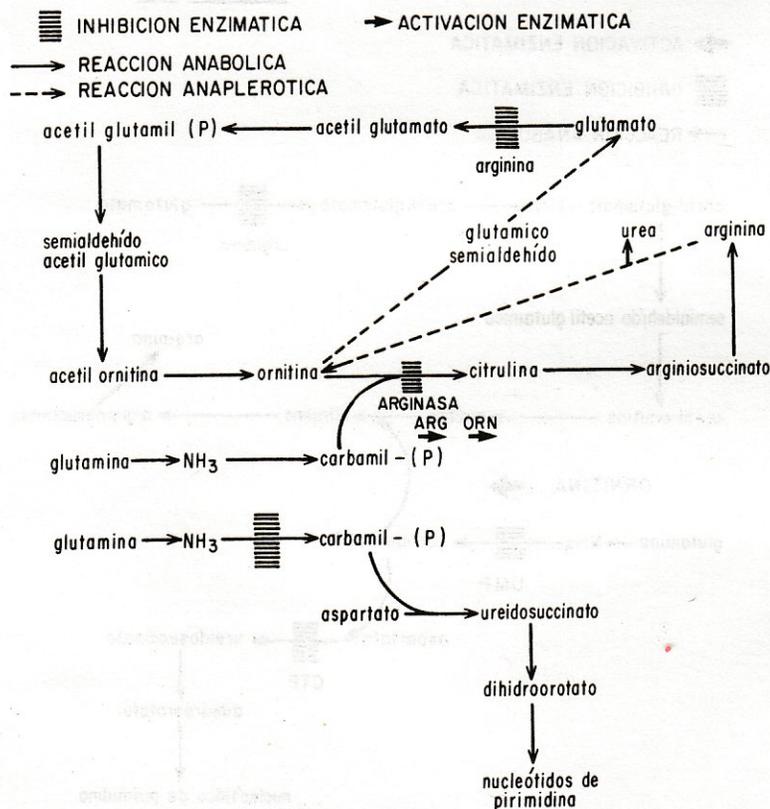


Figura 3: Metabolismo de arginina en *Bacillus subtilis*.

Al comparar *B. subtilis* con la levadura *S. cerevisiae* observamos que: 1) la levadura posee dos carbamil fosfato sintetetas que funcionan en dos compartimentos intracelulares diferentes, tanto en la biosíntesis de nucleótidos de pirimidinas como en la biosíntesis de la arginina y 2) la actividad biológica de la arginasa y la OTC de levadura se desarrolla en forma simultánea mediante la formación de un complejo uno a uno entre estas dos enzimas (3); conociendo que en *B. subtilis* existe también este tipo de interacción entre estas dos enzimas, es de interés observar este mecanismo de control encontrado en dos especies no relacionadas directamente entre sí. El principal hecho que se observa es que ambas enzimas tanto en *S. cerevisiae* como en *B. subtilis* son trímeros, lo que hace pensar en una estrecha relación evolutiva basada en la observación de que la arginasa de *S. cerevisiae* es capaz de interactuar y además de regular la actividad de la OTC de *B. subtilis*.

V METABOLISMO DE ARGININA EN *Neurospora crassa*.

Tanto la biosíntesis como la degradación de la arginina son similares en *S. cerevisiae* y en *N. crassa*:

por otro lado, en *N. crassa* (fig. 5) se aprovecha la ventaja de la compartimentalización que le ofrece la mitocondria en donde, al menos, dos enzimas de la biosíntesis de la arginina se encuentran en este organelo (10). Dado que el catabolismo de la arginina se lleva a cabo en el citoplasma y el flujo de ornitina a través de la membrana mitocondrial es restringido en la vía catabólica de la ornitina, ésta no puede ser carbamylada y convertida en arginina en un grado significativo ni tampoco puede ser degradada (3). Aquí no existe evidencia de que interaccionen la arginasa con la OTC, aunque la arginasa de *N. crassa* tiene el doble de peso molecular respecto al de la levadura (11), parece poco probable la interacción de una proteína hexamérica con el trímero de la OTC (3); además, influye la localización intramitocondrial específica para la carbamil fosfato sintetasa I a diferencia de la carbamil fosfato sintetasa II, la cual está relacionada con la biosíntesis de nucleótidos de pirimidinas y está localizada en el citoplasma.

Al comparar la regulación de la actividad de la aspartato transcarbamilasa de *S. cerevisiae* y la de *N. crassa*, se observa en ambas especies que la síntesis de carbamil fosfato y la carbamylación del aspar-

FIGURA 5: METABOLISMO DE ARGININA EN *Neurospora crassa*.

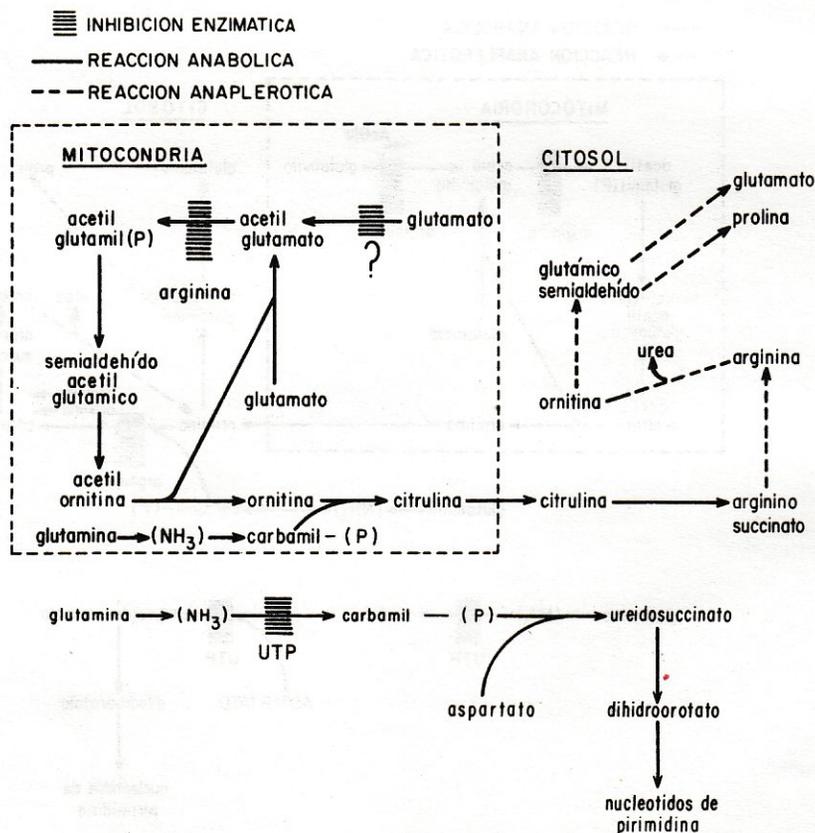


Figura 5: Metabolismo de arginina en *Neurospora crassa*.

tato son catalizados por un sola proteína bifuncional (9), pero en el caso de *S. cerevisiae* ambas actividades están sujetas a retroalimentación negativa por UMP (9). En *N. crassa* sólo la síntesis de carbamil fosfato es controlada por UTP (3), por lo tanto, el control de la aspartato transcarbamilasa de Neurospora no parece ser del todo ventajoso.

VI TRANSICION DE LA SINTESIS DE ARGININA A LA SINTESIS DE UREA.

El hecho evolutivo principal que ocurrió fue la pérdida de la capacidad de sintetizar arginina y la adquisición de la capacidad de sintetizar urea. Esto es de vital interés, en vista de la posibilidad de que la síntesis de arginina puede ser antecedente evolutivo de la síntesis de urea, puesto que los dos procesos tienen reacciones en común; desafortunadamente la distribución del ciclo de la urea en el reino animal ha sido estudiada con más detalle que la biosíntesis de arginina; de cualquier manera, se ha encontrado una forma funcional del ciclo de la ornitina en el gusano *Bipalium kewense*, lo cual sugiere que la biosíntesis de la urea sobrevino en la era de los metazoarios (3).

Al comparar el metabolismo de la arginina en *N. crassa* con el del hígado de mamífero (fig. 6), se analizan los cambios que se requieren para la transformación de la biosíntesis de arginina a la vía de síntesis de urea. Han sido pocos los cambios requeridos, en el hígado no existe el ciclo del N-acetil glutamato tal como aparece en Neurospora (fig. 5); la adquisición de una proteína acarreadora de ornitina en la membrana intramitocondrial del hepatocito, la cual no ha sido hallada en Neurospora; en el mamífero la N-acetil glutamato sintetasa es activada por la arginina, en lugar de inhibir su actividad como en la Neurospora. Por último, se observan cambios en la regulación de la CPS I, la cual se activa por NAG en hepatocitos, mientras que en el hongo ocurre una pérdida de dependencia de glutamina para su actividad.

Examinemos la secuencia de pasos que se originaron desde el metabolismo de la arginina en hongos hasta la síntesis de urea en mamíferos:

1) El estricto control de la biosíntesis de arginina debido a la regulación específica de la actividad de la CPS I por N-acetil glutamato, que coordina el flu-

FIGURA 6: METABOLISMO DE ARGININA EN HIGADO DE MAMIFERO:

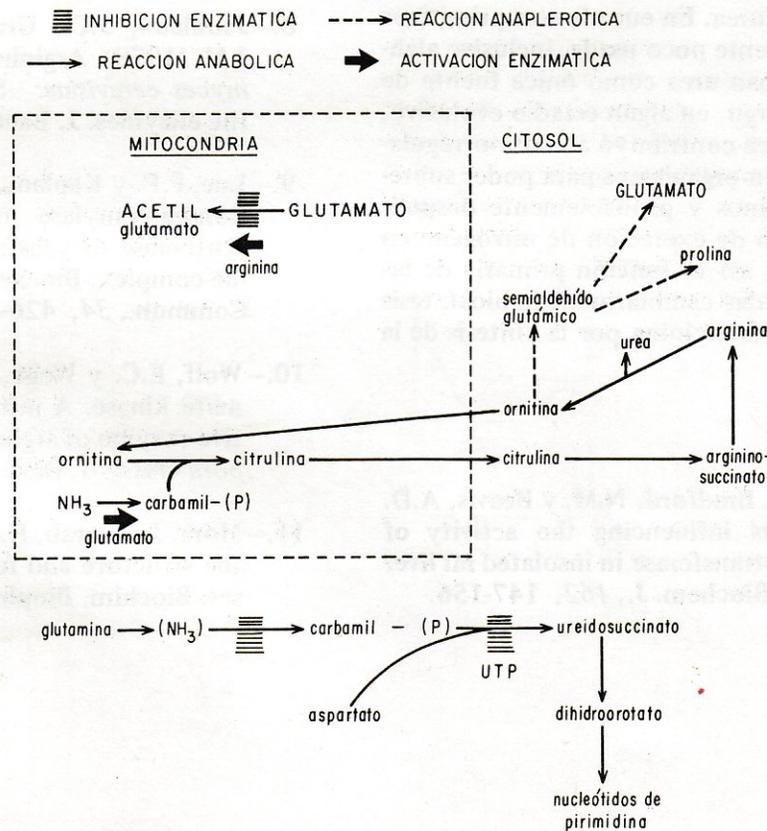


Figura 6: Metabolismo de arginina en hígado de mamífero.

jo de síntesis de CP con el flujo de síntesis de acetil glutamato y posteriormente con la síntesis de ornitina.

2) La reducción gradual del número de enzimas involucradas en la biosíntesis de arginina, así como el cambio en el hábitat nutricional de los eucariontes al cambiar la utilización de simples compuestos orgánicos a la citofagia. La ingesta de arginina en la dieta hizo menos crítica la posesión de la vía biosintética de arginina, así como de otros aminoácidos. Probablemente la reducción de los niveles enzimáticos se debió más a cambios mutacionales regulados, que a las alteraciones estructurales de los genes.

3) El siguiente paso fue, tal vez, el aumento de permeabilidad de la membrana intramitocondrial para la ornitina; lo que sucedió, probablemente, por el aumento de la proteína acarreadora o por la pérdida de un mecanismo inhibidor específico. Por otro lado, como la ruta catabólica de la ornitina a glutamato y prolina es relativamente reversible, la habilidad de la ornitina para entrar a la mitocondrial podría proporcionar una ruta alterna para la biosíntesis de arginina cuando se suprimiera este aminoácido.

4) Tuvo que ser provocado un cambio en el camino metabólico de la urea. En eucariontes primitivos la urea era relativamente poco usada, inclusive algunas especies utilizaban urea como única fuente de nitrógeno; sin embargo, en algún estadio evolutivo, la producción de urea contribuyó a la osmorregulación de los fluidos en organismos para poder sobrevivir en medios salinos y probablemente después como un mecanismo de excreción de nitrógeno en medios no acuosos; así la función primaria de las reacciones involucradas cambiaron de la biosíntesis a la degradación de la arginina por la síntesis de la urea.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.—McGivan, J.D., Bradford, N.M. y Beavis, A.D. (1977). Factors influencing the activity of ornithineamino transferase in isolated rat liver mitochondria. *Biochem. J.*, 162, 147-156.
- 2.—Gamble, J.G. y Lehninger, A.L. (1973). Transport of ornithine and citrulline across the mitochondrial membrane. *J. Biol. Chem.*, 248, 610-618.
- 3.—Paulus, H. (1983). The evolutionary history of the ornithine cycle as a determinant of its structure and regulation. *Curr. Top. Cell Regul.*, 22, 177-200.
- 4.—Marvil, D.K. y Leisinger, T. (1977). N-acetyl glutamate synthase of *Escherichia coli*: Purification, characterization and molecular properties. *J. Biol. Chem.*, 252, 3295-3303.
- 5.—Gerhart, J.C. y Pardee, A.D. (1962). *J. Biol. Chem.*, 237, 891-896.
- 6.—Abdelal, A.T. (1979). Arginine catabolism by microorganisms. *Ann. Rev. Microbiol.*, 33, 139-168.
- 7.—Paulus, T.J. y Switzer, R.L. (1979). Characterization of pyrimidine-repressible and arginine-repressible carbamyl phosphate synthetase from *Bacillus subtilis*. *J. Bacteriol.*, 137, 82-91.
- 8.—Jauniaux, J.C., Urrestarazu, L.A. y Wiame, J.M. (1978). Arginine metabolism in *Saccharomyces cerevisiae*: Subcellular localization of the enzymes. *J. Bacteriol.*, 133, 1096-1107.
- 9.—Lue, P.F. y Kaplan, J.C. (1969). The aspartate transcarbamylase and carbamoyl phosphate synthetase of yeast: A multi-functional enzyme complex. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 34, 426-433.
- 10.—Wolf, E.C. y Weiss, R.L. (1980). Acetyl glutamate kinase. A mitochondrial feedback-sensitive enzyme of arginine biosynthesis in *Neurospora crassa*. *J. Biol. Chem.*, 255, 9189-9195.
- 11.—Mora, J., Tarrab, R. y Bojalil, L.R. (1966). On the structure and function of different arginases. *Biochim. Biophys. Acta.*, 118, 206-209.

INFECCIONES EN LOS HUMANOS POR LOS VIRUS DEL HERPES

Beatriz Gómez García, Departamento de Ecología Humana, Facultad de Medicina,
U.N.A.M.

INTRODUCCION

Las infecciones por virus del herpes en humanos se han descrito desde la época de Hipócrates. Por mucho tiempo desconcertó tanto el patrón epidemiológico, como las múltiples recurrencias de la infección causada por algunos de estos virus. La explicación de este fenómeno se logró en la década de 1950 cuando al disponer de la metodología que permitió identificar y caracterizar al virus, se comprobó que éste, permanece en forma latente en el organismo, después de la primera infección (1, 2).

El interés por estudiar estos virus se ha intensificado en los últimos años como consecuencia de que: 1) son la causa más frecuente de enfermedades venéreas, 2) producen infecciones latentes, 3) originan cuadros clínicos severos en neonatos y pacientes inmunodeprimidos, 4) se les ha asociado con cáncer y 5) pueden ser teratogénicos (3).

La familia *herpetoviridae*, cuyo nombre proviene del griego *herpos* que significa sentir hormigueo, cuenta con más de 70 virus, los cuales se han aislado de todas las especies de eucariotes en que se han buscado, desde hongos hasta mamíferos (2).

CARACTERISTICAS Y ORGANIZACION DEL VIRION.

Los virus del herpes presentan al microscopio electrónico características morfológicas similares entre sí, pero distintas en relación con virus de otras familias. Su tamaño varía de 120 a 150 nm; constan de 4 elementos morfológicos: la parte central "cove" contiene las nucleoproteínas y el genoma viral que es un DNA lineal de doble cadena con peso molecular de 100 a 150 x 10⁶ daltones; la cápside, con simetría icosaédrica, está compuesta de 162 capsómeros, con un diámetro de 95 a 105 nm; el tegumento, una estructura fibrosa no bien caracterizada aún y finalmente la envoltura, compuesta por lípidos del huésped y glucoproteínas codificadas por el genoma viral (3).

Frecuentemente varios virus de este grupo, infectan a un mismo huésped; el hombre es el huésped natural de cinco diferentes virus del herpes: varicela-zoster, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr (EBV), herpes simple tipo 1 (HSV-1) y herpes simple tipo 2 (HSV02) (4).

De los virus del herpes los HSV-1 y HSV-2 son los que más se han estudiado, su DNA está compuesto en un 65-67% por las bases G + C, consiste de dos componentes covalentemente unidos que se designan L y S; el componente L comprende el 82% del DNA y el S el 18%. Ambos componentes están flanqueados por secuencias de bases específicas que pueden invertirse entre ellas, de tal manera que el DNA del tipo silvestre obtenido de una suspensión viral consiste de 4 poblaciones equimolares que difieren únicamente en la orientación de los componentes L y S. (3).

Los viriones purificados muestran por electroforesis en geles de acrilamida 24 diferentes proteínas con pesos moleculares que varían de 25,000 a 275,000 daltones, seis de ellas están glucosiladas. Algunas de estas proteínas se han podido identificar en las diferentes estructuras del virión, la proteína viral PV-21 está unida al DNA, en la cápside se encuentran las PV5, 19c, 23 y 24, en el tegumento las PV13, 14, 15 y 16; finalmente en la envoltura se encuentran las glucoproteínas PV8, 8.5, 17, 18 y 19c (3). El diagrama del virus herpes simple tipo 1, se muestra en la figura 1.

CLASIFICACION.

La clasificación de los virus del herpes, al igual que la de los otros virus es provisional. Los virus aislados de humanos pueden agruparse en base a sus propiedades biológicas y al tipo de huésped que infectan en tres subfamilias. El HSV-1, HSV-2 y varicela-zoster pertenecen a la subfamilia *alfa-herpesvirinae*, se caracterizan por infectar diferentes



Figura 1. Diagrama del virión de Herpes simple (Tomado de Rapp, F.) (4).

especies, su multiplicación es rápida. En cultivos celulares tienen efecto citopático y originan destrucción de las células susceptibles. En el huésped natural producen infecciones autolimitantes en la piel y en el tracto respiratorio. Una vez pasada la enfermedad el virus puede persistir en el huésped y origina infecciones latentes (3).

Los HSV son muy similares entre sí tanto en la estructura, constitución molecular, como en sus características biológicas, sin embargo pueden distinguirse por diferentes pruebas, las inmunológicas son las más utilizadas (4).

A la subfamilia *beta herpesvirinae* pertenecen los citomegalovirus los cuales se caracterizan por multiplicarse lentamente. Las células infectadas *in vivo* e *in vitro* presentan citomegalia, así como cuerpos de inclusión en el núcleo y en el citoplasma. En el huésped natural producen infecciones benignas e inaparentes, en neonatos y en huéspedes inmunodeprimidos pueden ocasionar infecciones generalizadas y graves (2).

El EBV pertenece a la subfamilia *gamma herpesvirinae*, estos virus generalmente solo infectan a los miembros pertenecientes a la especie del huésped natural, son linfotrópicos, persisten en los linfocitos B, originan en el huésped natural infecciones linfoproliferativas benignas y transitorias. Ocasionalmente en otros huéspedes o en el natural, en presencia

de otros factores (genéticos, ambientales), pueden producir linfomas severos (3).

RESPUESTA DE LA CELULA A LA INFECCION VIRAL.

La interacción virus-célula se ha estudiado más ampliamente en los virus HSV-1 y HSV-2. El estudio del EVB y varicela-zoster se ha dificultado por carecer de cultivos celulares que produzcan alto rendimiento (1, 2). En el caso de citomegalovirus si bien se dispone de líneas celulares que permiten su propagación satisfactoria, el interés en estos virus es reciente por lo que únicamente se tienen reportes aislados de la infección a nivel celular (3).

Las células susceptibles a la infección por virus del herpes pueden responder de 3 diferentes maneras; una de ellas es la productiva, la célula permite la expresión del genoma completo del virus, posteriormente muere y se libera la progenie viral. Otra respuesta es una infección abortiva que puede ocasionar transformación maligna de las células; en ésta el virus no se multiplica, el control de la multiplicación celular se altera, la célula no muere sino adquiere características que le permiten propagarse *in vitro* indefinidamente, es decir, "inmortalizarse". La célula transformada incorpora una parte o el genoma completo del virus. Algunos genes virales se expresan, consecuentemente sintetizando antígenos virales y al ser inoculadas en animales susceptibles inducen tumores.

La respuesta transformante la presentan frecuentemente las células infectadas por el EBV (6), en cambio para obtener cultivos de células transformadas infectadas con HSV-1 y HSV-2 es necesario recurrir a manipulaciones que permitan la expresión de algunos genes virales pero que impidan la muerte celular. Una de ellas frecuentemente utilizada es tratar al virus con luz ultravioleta antes de la infección (3). Con respecto a los citomegalovirus existen trabajos en los que se reporta la transformación de cultivos celulares; sin embargo estos datos no son del todo concluyentes (7).

Finalmente una tercera forma de respuesta de la célula es la infección latente, en la que el genoma viral se incorpora a la célula sin que ésta muestre cambios detectables (5).

Las 3 diferentes respuestas que dan las células a la infección por virus del herpes así como la relación entre ellas, están representadas en la figura 2 (5).

El HSV-1 y el HSV-2 pueden infectar una amplia

variedad de líneas celulares que dan una respuesta productiva, con este modelo de infección ha sido posible estudiar los pasos de la replicación del virus.

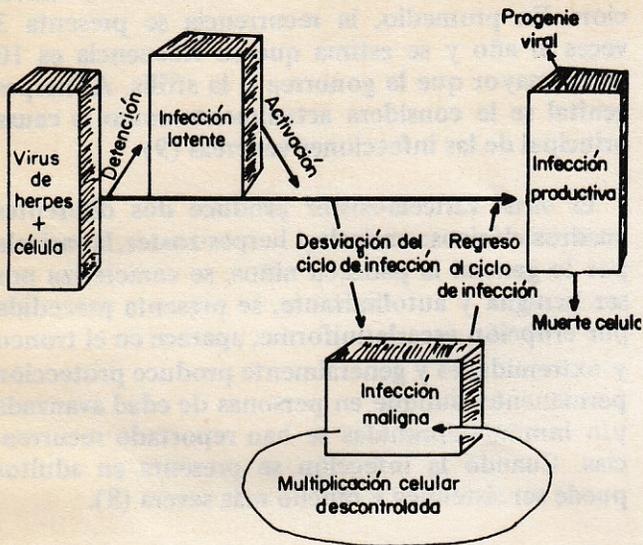


Figura 2. Relación entre la infección latente, la transformación maligna y la infección productora (Tomado de Richinson, A. L.) (5).

Para que se realice la infección productiva es necesario que las partículas virales se unan y entren a la célula, las glucoproteínas de la envoltura viral participan en la unión y adsorción del virus a la célula, después de la adsorción se funde la envoltura viral con la membrana celular permitiendo que en el citoplasma celular se libere la nucleocápside. Posteriormente el complejo DNA-proteína se transporta al núcleo, ahí se sintetiza el mRNA, el cual para el citoplasma donde se sintetizan las proteínas virales. La síntesis de estos polipéptidos se regula en forma de cascada, se han descrito 3 diferentes grupos de proteínas, que se designan α , β y γ , su síntesis está coordinada y regulada en forma secuencial, los polipéptidos α se producen inmediatamente después de la infección y se requieren para la síntesis del grupo β , los cuales interrumpen la síntesis de los α e inducen la síntesis de los γ polipéptidos, la mayoría de estos polipéptidos son proteínas estructurales del ciosa (1, 2, 3).

La cápside se ensambla en el núcleo, posiblemente el DNA entra a la cápside preformada. Una vez ensamblada la cápside, el virus adquiere por gemación, la envoltura que puede provenir de la membrana nuclear o de la membrana celular. Una célula infectada produce alrededor de 10^5 virus, de los cuales una pequeña fracción (10^2 a 10^3) es infecciosa (2, 2, 3).

INFECCIONES EN EL ORGANISMO.

Las infecciones en humanos por virus del herpes abarcan un amplio espectro de enfermedades, por lo que su estudio tiene aspectos biológicos y médicos de gran interés. Una característica común de estos virus es la de permanecer en el huésped donde originan infección latente o transforman a la célula. La infección latente en el huésped natural la producen los HSV-1, HSV-2, varicela-zoster y los citomegalovirus (1, 2, 8). La respuesta transformada la induce el EBV; los tres primeros permanecen en las células nerviosas, el EBV en los linfocitos B, los cuales tienen receptores para este virus. Los citomegalovirus quizá permanezcan también en los linfocitos (5).

El cuadro clínico producido por ambos HSV es muy similar. Por mucho tiempo se consideró que las infecciones por HSV-1 se localizaban de la cintura para arriba, principalmente en la cavidad bucal y ojos, las de HSV-2 de la cintura para abajo (1, 2). Sin embargo, este patrón de infección se ha modificado; con cierta frecuencia se aísla el HSV-1 de infecciones genitales y el HSV-2 de infecciones faciales (9).

Las infecciones por los HSV pueden involucrar a la piel, membranas, mucosas, ojos y ocasionalmente el sistema nervioso. La infección primaria se adquiere a través de la boca, membranas, mucosas, trauma cutáneo y contacto venéreo; la mayoría de las infecciones primarias pasan desapercibidas; el virus posiblemente entodos los casos permanece en forma latente, los anticuerpos séricos aparecen después de algunas semanas (1, 2).

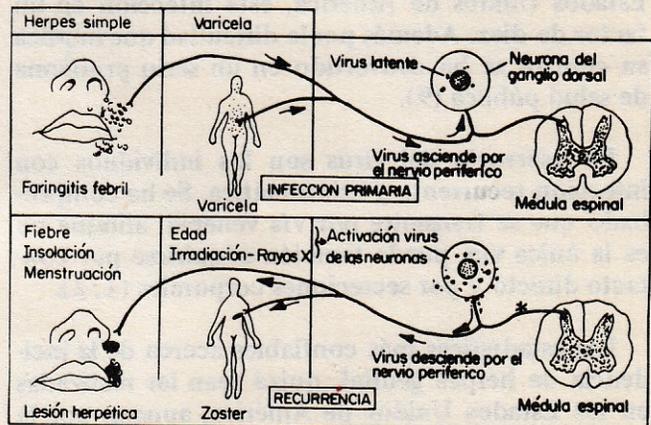


Figura 3. Relación entre la infección primaria y la reactivación de herpes labialis y varicela zoster (Tomada de Mims, A.C.) (8).

El virus coloniza y se multiplica en las células epiteliales, llega a las terminales de los nervios y asciende por el cilindro eje al ganglio, finalmente llega a la neurona de la raíz dorsal de la médula espinal, donde permanece en forma no infecciosa (4, 8).

Por diferentes estímulos, como irradiación con rayos X o con luz ultravioleta, tensión nerviosa, menstruación, inmunodepresión, etc. se reactiva la multiplicación viral, el virus desciende por las neuronas al sitio inicial de la infección, donde origina lesiones que por lo general, son benignas y localizadas (1, 2). Estas lesiones son la expresión de un proceso de hipersensibilidad celular, en la que las células infectadas atraen linfocitos citotóxicos lo que genera daño tisular y reacción inflamatoria. En neonatos e inmunodeprimidos el virus puede llegar a los nodos linfáticos de ahí pasa al sistema circulatorio el cual lo disemina y puede llegar finalmente al sistema nervioso central donde producen encefalitis (4).

La lesión recurrente se presenta aún a pesar de la presencia de anticuerpos, lo que dificulta prevenir la recurrencia por vacunación, puesto que la inmunidad adquirida por la infección natural no protege de la reactivación (9).

La figura 3 muestra la relación entre la infección primaria y la reactivación de una infección por herpes, el herpes *labialis* y el varicela-zoster (8).

Los HSV ocasionan numerosas infecciones; en los últimos años se le ha dado gran importancia al herpes genital debido al incremento en su frecuencia. En forma conservadora se calcula que en el periodo comprendido entre 1966 y 1980 se incrementó en Estados Unidos de América, esta infección en un factor de diez. Además por la dificultad que implica su control se ha convertido en un serio problema de salud pública (9).

El reservorio del virus son los individuos con infección recurrente y asintomática. Se ha comprobado que se transmite por vía venérea, aunque no es la única vía, puede también adquirirse por contacto directo y por secreciones corporales (1, 2).

Las estadísticas más confiables acerca de la incidencia de herpes genital, quizá sean las realizadas en los Estados Unidos de América, aunque por la naturaleza misma de la infección no es posible contar con datos exactos. En ese país se considera que anualmente se presentan de 6 a 10 millones de lesiones recurrentes de herpes genitales; este valor no incluye las recurrencias asintomáticas, que sin lugar

a dudas, son las más frecuentes. Por otra parte se calcula que cada año se incrementa el número de sujetos infectados en 500,000; lo que ocasiona un aumento substancial en los transmisores de la infección. En promedio, la recurrencia se presenta 3 veces al año y se estima que su frecuencia es 10 veces mayor que la gonorrea y la sífilis. Al herpes genital se le considera actualmente como la causa principal de las infecciones venéreas (9).

El virus varicela-zoster produce dos diferentes cuadros clínicos: varicela y herpes-zoster, la varicela por lo general la padecen niños, se caracteriza por ser benigna y autolimitante, se presenta precedida por erupción escarlatiniforme, aparece en el tronco y extremidades y generalmente produce protección permanente, aunque en personas de edad avanzada y/o inmunodeprimidas se han reportado recurrencias. Cuando la infección se presenta en adultos puede ser sistémica y mucho más severa (8).

La reactivación de la multiplicación viral origina el cuadro clínico conocido como herpes-zoster, se presenta principalmente en adultos produce vesículas a lo largo de los nervios sensoriales afectados, las cuales son precedidas y acompañadas de dolores intensos. Se han reportado casos de varicela y de herpes-zoster diseminado con complicaciones severas que presentan altos índices de mortalidad sobre todo en pacientes tratados con altas dosis de corticosteroides, fármacos citotóxicos o inmunodepresores, así como en los que tienen tumores malignos o leucemias.

La varicela se transmite por secreciones respiratorias, es muy contagiosa y en niños origina epidemias. Hasta el momento no se dispone de medios eficaces para prevenir y controlar la infección. Debido a la severidad de la varicela en adultos, no es recomendable el prevenir la infección en niños en tanto no se disponga de vacunas que den protección similar a la de la infección natural (2, 8).

La relación entre la infección primaria, varicela y la reactivación herpes-zoster se muestra en la figura 3 (9).

Los citomegalovirus también originan infecciones latentes las cuales se caracterizan porque el sujeto infectado produce y excreta virus en forma constante, a pesar de la presencia de altos títulos de anticuerpos séricos antivirales.

La infección primaria es inaparente, su incidencia se determina por estudios retrospectivos y a través de la presencia de anticuerpos séricos. De esa

manera se ha visto que del 20 al 80% de la población adulta adquirió la infección, en niños de 2 a 8 años este porcentaje es de 40 a 50% en adolescentes este valor disminuye, estos datos indican que la infección se adquiere a una edad temprana. Se transmite por secreciones corporales, posiblemente también por la vía venérea; el virus se excreta en la orina (2).

Por las características de esta infección no es posible asignar a estos virus como agentes etiológicos de una infección específica. De acuerdo a la estirpe celular afectada se les ha asociado con varios tipos de infección: hepatitis, neumonías, miocarditis, mononucleosis, etc. (1, 2).

En individuos inmunosuprimidos o que han sido sometidos a transplante de órganos originan infecciones graves que han permitido el aislamiento del virus, posiblemente el tratamiento agresivo dado a éstos pacientes activa la multiplicación viral.

Son agentes teratogénicos importantes; se estima que del 0.5 al 2.4% de los neonatos son portadores del virus, de estos del 10 al 15% presentan efectos teratogénicos, además este dato no es del todo confiable puesto que al presencia de los citomegalovirus no se determina en forma sistemática, posiblemente el porcentaje de infección es más alto. La mayoría de las infecciones en neonatos pasan desapercibidas sin ocasionar lesiones detectables en los primeros años. Retrospectivamente se ha visto que ocasionan defectos auditivos, del miocardio y retraso mental. El síndrome clásico que es microcefalia e hidrocefalia se presenta raramente (1, 2, 7).

Al EBV se le ha asociado con tres diferentes enfermedades; mononucleosis infecciosa, linfoma de Burkitt y carcinoma nasofaríngeo (7).

La mononucleosis infecciosa es una enfermedad benigna, autolimitante que se encuentra distribuida en todo el mundo y en diferentes niveles sociales.

En niveles socioeconómicos altos, se presenta a temprana edad y en condiciones higiénicas precarias durante la adolescencia. El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de linfocitos atípicos, es una infección glandular con proliferación linfoide, se presenta con fiebre, malestar general y en algunas ocasiones hepatitis benigna. En niños la infección pasa inadvertida. Además, los sujetos que presentan la infección tienen altos títulos de anticuerpos séricos contra el virus durante toda su vida. De los linfocitos de estos sujetos se pueden obtener líneas celulares y los virus cosechados de estas líneas pue-

den a su vez transformar linfocitos B de humanos y primates.

El linfoma de Burkitt en cambio es una enfermedad severa; origina tumor maxilar, se presenta en niños de 5 a 12 años. En Nueva Guinea y en Africa ecuatorial su incidencia es alta, fuera de estas regiones, que se les denomina cinturones de tumor, es infrecuente y cuando se presenta, lo hace tanto en adultos como en niños.

Los cultivos celulares de estos linfomas tienen características de células transformadas y producen virus infectantes pero no son capaces de transformar linfocitos B de humanos o primates.

El carcinoma nasofaríngeo, al igual que el linfoma de Burkitt, es una enfermedad severa, que se caracteriza por su alta incidencia en ciertas regiones geográficas, en el sureste de Asia y la región cantonesa de China. Además, en todas estas regiones la presencia de este cáncer es significativamente más alta en hombres que en mujeres (7).

Al igual que el EBV, los HSV y los citomegalovirus han sido asociados con diferentes tipos de cáncer. (3, 5, 7). Esta asociación se fundamenta en pruebas indirectas debido a que la naturaleza misma de la infección no permite establecer en humanos los postulados de Koch. Los criterios seguidos para asociar al virus con el tumor maligno o la leucemia son: 1) la presencia en el enfermo, de anticuerpos séricos antivirales, 2) presencia de antígenos y del genoma del virus en células obtenidas del tumor o leucemias, 3) transformación de cultivos celulares por los virus, 4) presencia de antígenos y genoma viral en las células transformadas, de tumores o leucemias.

Posiblemente la asociación del EBV con cáncer sea la mejor fundada, para este virus se cumplen todos los criterios establecidos. Los sujetos con linfoma de Burkitt y carcinoma nasofaríngeo muestran títulos de anticuerpos séricos antivirales, hasta diez veces más altas que los sujetos control. (1, 2).

Las células obtenidas del linfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo y mononucleosis infecciosa sintetizan y expresan en el núcleo y en la membrana antígenos codificados por el virus y el antígeno viral de la cápside. Estos mismos antígenos están presentes en linfocitos B de humanos o de primates transformados ya sea por las células o por el virus. Además, en las células transformadas, así como en las provenientes de los tumores, se detectan en 2 a

3 copias del genoma viral por célula; en algunas ocasiones este valor llega a 200 lo que implica que aproximadamente el 0.25% del contenido del DNA es viral.

El virus de EBV es único como virus tumoral. Puesto que en el mismo huésped induce linfomas y carcinomas, se le sigue considerando como un buen candidato entre los virus de DNA como agente etiológico de cánceres en humanos. Con tal motivo durante los años de 1975 a 1978 se realizó un estudio epidemiológico extensivo auspiciado por la Organización Mundial de la Salud al oeste del Nilo en Uganda.

Las conclusiones obtenidas de este estudio son: el EBV puede tener un efecto causal pero el tumor no es resultado directo de la infección. Para que se presente el tumor, deben estar involucrados otros factores, puesto que existen individuos infectados por el virus que no presentan la enfermedad; la infección por EBV puede ser necesaria pero no es suficiente para que se presente el tumor. En otras enfermedades se han encontrado altos títulos de anticuerpos séricos contra el EBV, algunas de tipo proliferativo: la enfermedad de Hodgkin y la leucemia linfática crónica; en otras como sarcoidosis, lupus eritomatoso y lepra lepromatosa. Sin embargo no ha sido posible encontrar el antígeno o el genoma viral en células de estos enfermos, por lo que se considera remota la posibilidad de que el EBV sea el responsable de estos padecimientos (7).

Con respecto al linfoma de Burkitt se tienen observaciones que pueden tener relación con la transformación maligna. Células transformadas, linfocitos B, provenientes de estos pacientes muestran anomalías en los cromosomas, la más frecuente es el intercambio de un segmento del cromosoma 8 al cromosoma 14 que es la región donde están los genes que codifican las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas. El segmento translocado de su contexto normal, se ha identificado recientemente, es el proto oncogene *c-myc*. Aún no se tienen una explicación satisfactoria de la relación entre la translocación, el virus y el tumor, sin embargo es un dato interesante (10).

Finalmente cabe considerar que a HSV-1 se le ha asociado con cáncer labial a HSV-2 con el cérvico uterino y a los citomegalovirus con el sarcoma de Kaposi. Todas estas asociaciones están basadas en la presencia de altos títulos de anticuerpos séricos antivirales en sujetos que presentan los diferentes cánceres. Los reportes de la presencia de antígeno y la del genoma viral en las células provenientes de

esos tumores son muy cuestionables. En conclusión, puede decirse que las evidencias con que se cuenta actualmente para asociar a estos virus con cáncer, son sugestivas pero definitivamente, no son suficientes para establecer una relación causa-efecto (6, 7).

BIBLIOGRAFIA

1. Ginsberg, H.J. (1980). Herpesviruses. En *Microbiology*. Editores: Davis, B.A., Dulbecco, R. Eisen, N.H. y Ginsberg. S.H. Harper and Row Publishers Inc. Maryland pp. 1061-1074.
2. Lang, J.D. (1980). Herpesviruses. En *Zinsser Microbiology*. Editores: Joklik, K.W., Willett, P.H. y Amos, D.B. Appleton Century Crofts. New York pp. 1200-1214.
3. Spear, P.G. y Roizman, B. (1981). Herpes simplex viruses. En *DNA tumor viruses*, Editor: Tooze, J., Cold Spring Harbor, New York, pp. 615-645.
4. Rapp, F. (1978). *Herpesviridae: Herpes simplex virus types 1 and 2*. En *Handbook Series in Clinical Laboratory Science*. Editor: Seligson, D. CRC Press Inc. Boca Raton, Florida. pp. 75-92.
5. Richinson, A.L. (1977). Herpesvirus et cancer. *La Recherche* 8: 1049-1057.
6. Rotola, A., Giuseppe, G., Diluca, D., Virgili, A.R., Mansergeri, R. y Cassai, E. (1983). Herpes simplex virus and human cancer. *Tumori* 69: 83-87.
7. Zur Hausen, H. (1981). Oncogenic herpesviruses. En *DNA tumor viruses*, Editor: Tooze, J. Cold Spring Harbor, New York pp. 747-795.
8. Mims, A.C. (1977). Failure to eliminate microbe. En *the pathogenesis of infectious disease*. Academic Press, New York pp. 184-195.
9. Adley, W.P. y Rapp, F. (1982). Concept review of genital herpes vaccines. *Journal of Infectious Diseases* 145: 413-421.
10. Rabbitts, T.H., Hamlyn, P.H. y Baer, R. (1983). Altered nucleotide sequences of a translocated *c-myc* gene in Burkitt lymphoma. *Nature* 306: 760-765.

LAS LECTINAS: UNA HERRAMIENTA DE LA BIOLOGIA MOLECULAR

Edgar Zenteno*, Cecilia Parra, Ignacio Rayón y Luis F. Montañó. Departamento de Inmunología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Calzada de Tlalpan 4502, México D.F., C.P. 14080. *Dirección actual: Laboratoire de Chemie Biologique, Université des Sciences et Techniques de Lille, 59655 Villeneuve D'asq, Cedix, France.

INTRODUCCION.

Distribuidas ámpliamente en la naturaleza, las lectinas son proteínas con la capacidad de ligarse específicamente a ciertos carbohidratos sin modificar la estructura de los mismos (1). Ya que los azúcares son componentes importantes de la superficie celular, el uso de las lectinas ha permitido entre otras cosas, profundizar en el conocimiento de la fisiología de las membranas celulares.

En virtud de los diversos sitios de enlace que dichas moléculas poseen y los diferentes azúcares a las que se unen, las propiedades biológicas de las lectinas son numerosas (Tabla 1), sin embargo la más conocida es la capacidad de inducir la agregación

de células en suspensión. Numerosas lectinas aglutinan eritrocitos humanos pudiendo muchas de ellas distinguir los diferentes grupos sanguíneos, otras aglutinan eritrocitos de diversas especies animales y otras más son capaces de aglutinar células neoplásicas y/o embrionarias (2). La transformación de linfocitos maduros a formas jóvenes capaces de reproducirse (transformación blastoide) es otra propiedad biológica importante de las lectinas, entre otras hay las que tienen la capacidad de bloquear la fertilización del óvulo por el espermatozoide, la de la fagocitosis por los macrófagos, la migración de células tumorales, etc. (3).

En esta revisión analizaremos algunos aspectos sobresalientes de las lectinas así como la aplicación de éstas proteínas en el desarrollo de métodos diagnósticos de aplicación clínica.

TABLA 1

ACTIVIDADES BIOLÓGICAS DE LAS LECTINAS
Aglutinación de los eritrocitos
Estimulación mitogénica de los linfocitos
Inhibición de la fagocitosis
Inhibición de la formación de vacuolas en los macrófagos
Efectos inmunosupresivos
Citotoxicidad
Inhibición del crecimiento de células tumorales
Inhibición de la migración de células tumorales
Inducción de la liberación de insulina por los islotes pancreáticos
Inducción de la liberación de histamina por los basófilos
Inhibición del crecimiento de hongos
Inhibición de la fertilización del óvulo por los espermatozoides.

1.- LECTINAS COMO REATIVOS EN LA TIPIFICACION DE GRUPOS SANGUINEOS HUMANOS.

A finales del siglo pasado Stillmarck reportó que los extractos acuosos de las semillas de *Ricinus communis* y de *Abrus precatorius* eran capaces de aglutinar glóbulos rojos, más tarde Karl Landsteiner encontró que los extractos de ciertas semillas aglutinaban determinados grupos de eritrocitos; a partir de entonces se inició la búsqueda de lectinas capaces de aglutinar eritrocitos y como resultado de este esfuerzo se ha logrado reunir información de cientos de extractos son actividad aglutinante de fuentes tanto vegetales: semillas, frutos, etc., como animales que van desde invertebrados como bacterias o moluscos hasta tejidos de animales como conejo o aves. Desafortunadamente aunque la gran mayoría no

son serológicamente específicas (4), se puede decir que se cuenta con cuando menos dos lectinas de actividad aglutinante específica para cada grupo sanguíneo del sistema ABO humano.

Los anticuerpos utilizados para tipificar los grupos sanguíneos reconocen la parte reductora no terminal de la cadena glucosídica del antígeno del grupo sanguíneo (5,6), mientras que las lectinas son capaces de reconocer los azúcares aunque estos se encuentren en la parte intermedia de dicha cadena, por esta razón, muchas lectinas a pesar de ser específicas para un azúcar, como la del cacahuate o la de *Ricinus communis* que ambas reconocen a la galactosa, no aglutinan exclusivamente eritrocitos del grupo sanguíneo B, a pesar de que este azúcar es el determinante antigénico de este grupo.

Existen diversas lectinas que aglutinan eritrocitos del tipo D y A, pero existen pocos ejemplares de lectinas capaces de aglutinar eritrocitos B, lo que dificulta en cierta medida la utilización rutinaria de estas sustancias en el laboratorio clínico. El caso más conocido es el de la lectina de *Bandeiraea simplicifolia* la cual aglutina eritrocitos B pero también a los del grupo A; esto obedece a que esta lectina es una mezcla de isolectinas siendo una de éstas la que aglutina selectivamente a los eritrocitos B (7). En la tabla 2 se presentan las principales lectinas que han sido aisladas capaces de aglutinar eritrocitos de los grupos A, B, O y N.

2.- SEPARACION DE CELULAS CON LECTINAS.

Existen numerosos métodos para separar subpoblaciones de células basados en la diferencia en

tamaño, densidad, carga eléctrica, etc. y otros métodos que se basan en las propiedades inmunológicas de la membrana plasmática. El primer tipo de método requiere de técnicas de centrifugación, sedimentación en gradientes de densidad o electroforesis. El segundo tipo involucra lisis selectiva de las células (como es el caso de la prednisona que lisa linfocitos) o bien, el enlace de las células sobre una matriz que puede ser inespecífica (como la fibra de vidrio), o bien, con receptores específicos para estas células (anticuerpos unidos covalentemente a agarosa). En este último aspecto las lectinas han probado ser de gran utilidad y existe alguna metodología que puede ser utilizada:

a) Con lectinas insolubles. La concanavalina A *Canavalia ensiformis* (Fig. 1) cubierta con lana de

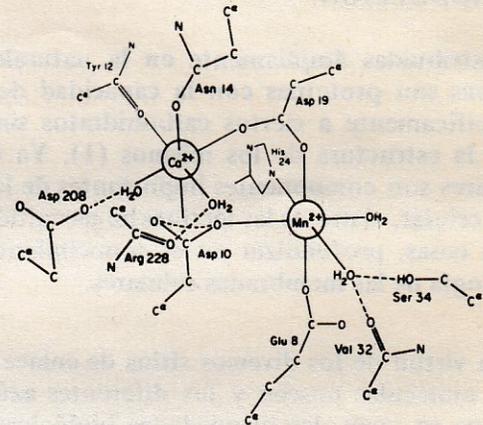


Figura 1. Ilustración esquemática de la región de unión a metales en concanavalina A. Ambos iones metálicos Mn^{+2} y Ca^{+2} están octaédricamente coordinados por 4 ligandos proteínicos y 2 moléculas de agua (Reproducido por permiso de la Academia de Ciencias de Nueva York, Ann. N.Y. Acad Sci 234 369 (1974).

TABLA 2

LECTINAS ESPECIFICAS PARA GRUPOS SANGUINEOS		
GRUPO	LECTINA	AZUCAR ESPECIFICO
A	<i>Dolichos biflorus</i> *	N-acetil-galactosamina
	<i>Phaseolus limmensis</i>	" "
	<i>Helix pomatia</i>	" "
B	<i>Bandeiraea simplicifolia</i>	galactosa
	<i>Abrus precatorius</i>	"
D	<i>Lotus tetragonolobus</i>	L - fucosa *
	<i>Anquilla anquilla</i>	"
N	<i>Vicia graminea</i>	galactosa

*Específica para el subgrupo A₁

vidrio o de nylon, fija selectivamente a timocitos (linfocitos T inmaduros) y deja libres a los linfocitos B, desafortunadamente con este método los timocitos no pueden ser recuperados. En otro ejemplo, se pueden retener células HeLa sobre fibra de nylon si ésta se recubre con la lectina de lenteja *lens culinaris* pero en este caso las células sí pueden ser recuperadas si se agrega al medio glucosa o manosa. La lectina de *Helix pomatia* o caracol de jardín insolubilizada sobre gel de agarosa se utiliza para purificar linfocitos T que han sido tratados con neuraminidasa. Estos linfocitos son recuperados mediante la adición de N-acetil-galactosamina.

b) Con lectinas libres o solubles. Algunas lectinas tienen la capacidad de aglutinar de manera selectiva ciertas subpoblaciones de linfocitos. Tal es el caso de la lectina del germen de trigo *Triticum vulgaris* que aglutina linfocitos B de ratón a una concentración hasta 5 veces menor que la necesaria para aglutinar linfocitos T. También los timocitos pueden ser divididos en dos subpoblaciones por la aglutinación con aglutinina de cacahuete. Las células maduras no son aglutinadas mientras que las células inmaduras pueden ser recuperadas con alto grado de viabilidad. Utilizando la aglutinina de soya se ha implementado un método relativamente sencillo para separar las subpoblaciones de linfocitos B que consiste en lo siguiente: los linfocitos de bazo en suspensión se incuban con la aglutinina en la pro-

porción de 1 mg de proteína por cada 2×10^8 células, durante 5 minutos a 25°C . Se agrega posteriormente suero fetal de ternera inactivado por calor y después de 15 minutos los linfocitos aglutinados (linfocitos B) se sedimentan y se disocian mediante la adición de galactosa 0.2 M. Por este método se obtiene un rendimiento hasta del 60% de células B con una excelente viabilidad.

3.— MITOGENICIDAD

La utilización de lectinas con actividad mitogénica ha permitido conocer los eventos bioquímicos más importantes involucrados en el proceso de conversión de una célula en reposo a una activa y en crecimiento. La lista de lectinas mitogénicas es numerosa (Tabla 3) y las células sobre las que más se ha estudiado la capacidad mitogénica son los linfocitos. Como se ha comentado, algunas lectinas parecen tener la habilidad de estimular solo a los linfocitos T (madurados en el timo), mientras que otras son específicas para linfocitos B (madurados en tejidos equivalentes a la Bolsa de Fabricio presente en las aves). Otras lectinas que no son mitogénicas también muestran selectividad a diferentes poblaciones linfocitarias, reforzando la hipótesis de que la respuesta de transformación celular no solo obedece a la adherencia de las moléculas de lectina a la membrana celular.

Al parecer la estimulación mitogénica es secundaria a la liberación de una segunda señal (AMPc) por la membrana celular, la cual estimula la síntesis de RNA mensajero. Utilizando lectinas mitogénicas se han logrado detectar variaciones en el número de moléculas de lectina que se unen a linfocitos normales con respecto a linfocitos de pacientes con leucemia linfocítica crónica los cuales enlazan tres veces menos moléculas de lectina y responden más pobremente a la actividad mitogénica de las mismas. En leucemia aguda los linfocitos de pacientes responden igual que linfocitos normales. Estos hallazgos se han efectuado con lectinas conjugadas con fluoresceína que permiten "visualizar" estas moléculas en la membrana celular confirmando así las observaciones que llevaron a Singer y Nicholson (9) a proponer el modelo del "mosaico fluido" el cual explica cómo en la membrana celular los componentes protéicos y glucoprotéicos se encuentran flotando en una matriz lipídica.

4.— AGLUTINACION DE CELULAS TUMORALES

Muchas lectinas poseen la capacidad de aglutinar exclusivamente células que han sido transformadas por virus oncogénicos o sustancias carcinogénicas lo que sugiere que la superficie de una célula tumo-

TABLA 3

LECTINAS CON ACTIVIDAD MITOGENICA		
LECTINA	Especificidad Celular	
<i>Abrus precatorius</i>	B	T
<i>Canavalia ensiformis</i>		T
<i>Lens culinaris</i>		T
<i>Phaseolus vulgaris</i>		T
<i>Phytolaca americana</i>	B	T
<i>Robinia pseudoacacia</i>	B	T
<i>Glycine max</i>		T
<i>Vlex europeus</i>		T
<i>Phaseolus limmensis</i>	B	
<i>Phaseolus coccineus</i>		T
<i>Amaranthus leucocarpus</i>	B	
<i>Machaerocereus eruca</i>		T

En esta tabla se dan los nombres latinos de la planta de la cual se extrae la lectina.

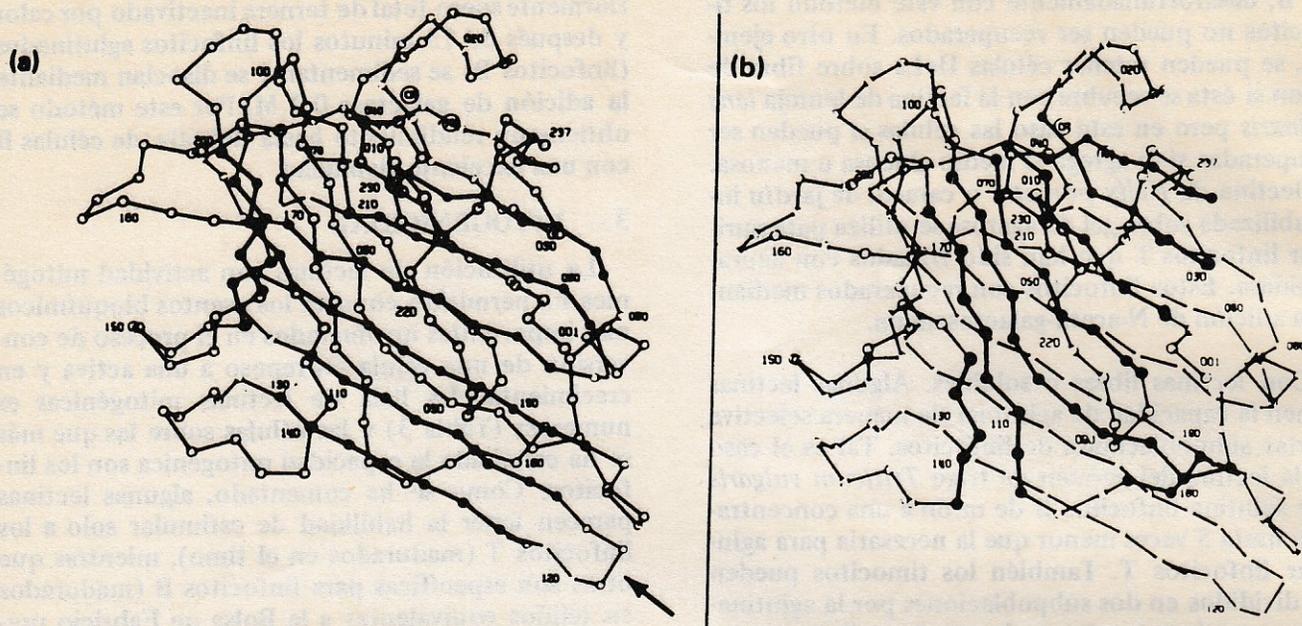


Figura 2. Estructura β de la concanavalina A. Los residuos ilustrados están envueltos en la estructura β y aunque la ilustración no es estérea en (a) se representa la porción posterior de la molécula (no torcida) y en (b) la porción anterior (torcida). La flecha en (a) indica la posición donde los cuatro fragmentos se unen.

ral difiere de una normal por la modificación de ciertos receptores reconocibles por las lectinas. Mediante la utilización de la lectina del germen de trigo se ha demostrado que los receptores presentes en la superficie de las células tumorales son diferentes, tanto química como topográficamente entre sí y que la movilidad de los receptores de células tumorales es menor que los de células normales. Esta propiedad de las lectinas puede ser ventajosa si la lectina que se utiliza es además, citotóxica, como es el caso de *Ricinus communis* y de *Abrus precatorius* las cuales producen muerte celular a concentraciones de 1 mg/ml por el siguiente mecanismo: ambas lectinas consisten de dos cadenas proteicas unidas por puentes disulfuro, una cadena reconoce a los carbohidratos de la membrana celular y la otra se interna en la célula bloqueando la síntesis de proteínas y provocando la muerte celular (10).

5.- OTRAS APLICACIONES

Las lectinas han demostrado ser herramientas útiles en técnicas de cromatografía de afinidad para la purificación de glucoproteínas solubles y membranales. Mediante esta técnica se han identificado receptores celulares y/o componentes de la superficie celular que han demostrado ser en algunas ocasiones indicadores del avance o desarrollo de alguna transformación maligna o cualquier anomalía

derivada de dichos procesos. Con la utilización de lectinas acopladas a matrices de polisacáridos (agrosa por ejemplo) es posible obtener información respecto a la estructura de las moléculas que los componen. Como ejemplo de lo anterior tenemos que una de las aplicaciones más importantes que se le está dando a la concanavalina A inmovilizada en matrices de polisacáridos, es la determinación de patrones de variación de la alfa-fetoproteína; esta proteína es muy abundante en el suero fetal, en líquido amniótico entre las 14-28 semanas de gestación y en el suero de enfermos con hepatopatías crónicas. Utilizando concanavalina A se han logrado identificar varios tipos de alfa-fetoproteína según la respuesta a la lectina y más importante aún es que se ha demostrado que la variación en la respuesta a la lectina se altera de manera importante en gestaciones con alguna anomalía intrauterina, así como en varias hepatopatías crónicas incluyendo el hepatocarcinoma. Esta aplicación de la concanavalina A se utiliza actualmente como ayuda diagnóstica en varios lugares del mundo (11).

CONCLUSIONES

A pesar de que se desconoce el papel fisiológico que poseen las lectinas en la naturaleza, la aplicación de estas proteínas en distintas áreas de la medicina, la biología molecular o la inmunología entre

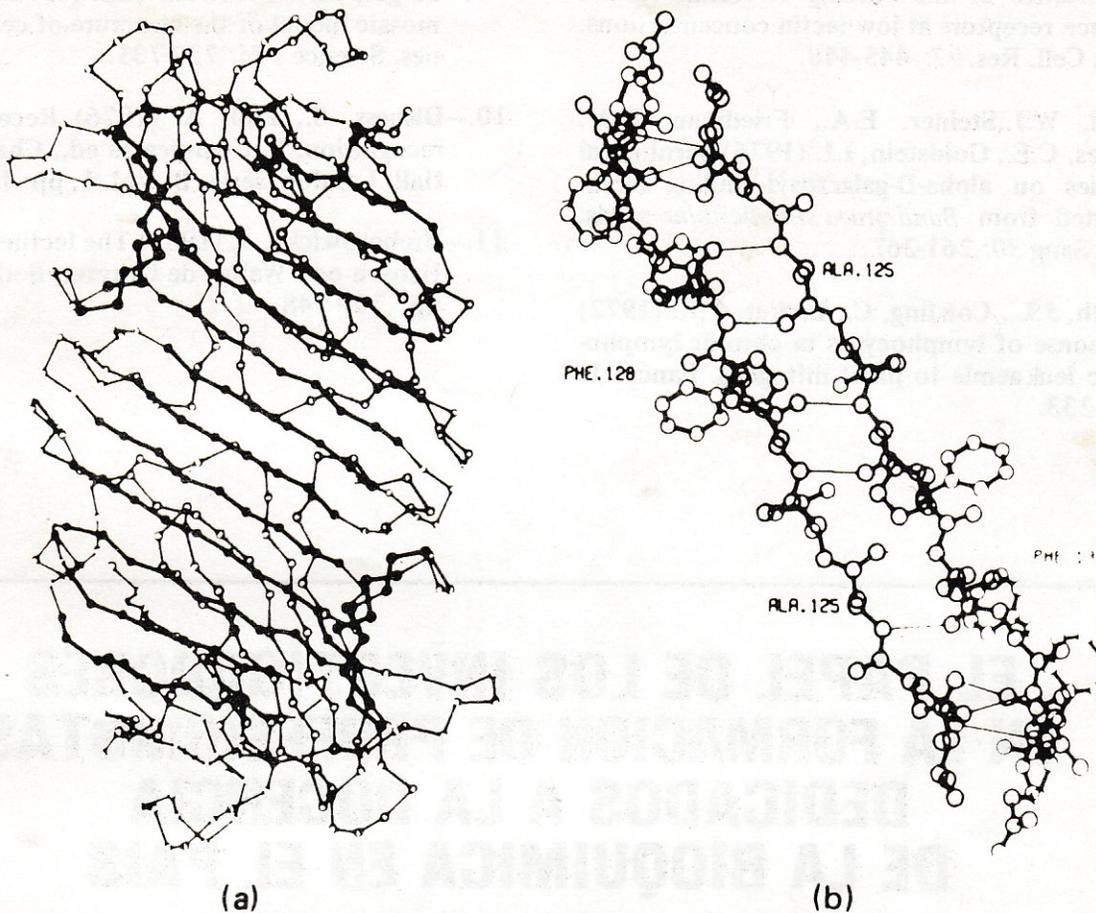


Figura 3. Estructura del dímero de concanavalina A. a) 2 protómeros relacionados por un eje doble en el centro de la figura. Los residuos que pertenecen a la estructura β de los dos protómeros se enfatizan. b) Se observan los detalles de la interacción en la región de contacto en el centro del dímero. Los puentes de H entre las subunidades están representados por líneas delgadas.

otras, se ha hecho de uso frecuente. Las ventajas que ofrecen las lectinas en contraste con la utilización de otros reactivos, como los anticuerpos son: en primer lugar, las lectinas pueden obtenerse fácilmente en grandes cantidades; en segundo, el complejo glucoproteína-lectina puede ser disociado con monosacáridos y por último la disociación puede efectuarse a un pH neutro sin causar perjuicios graves en la estructura o actividad biológica de la glucoproteína en cuestión.

Es probable que con el tiempo se vayan conociendo muchos otros efectos y aplicaciones de las lectinas mediante el análisis de estas proteínas y el hallazgo de nuevas lectinas con diferentes especificidades. Desafortunadamente en nuestro país el número de grupos dedicados a la tarea de identificación de nuevas fuentes de lectinas es pequeño, pensamos que un renglón importante en nuestro desarrollo tecnológico está en el aislamiento y caracterización de lectinas a partir de las numerosas especies vegetales con las que contamos.

REFERENCIAS

- 1.—Lis, H., Sharon, N. (1977) Lectins: their chemistry and application to immunology. En *The Antigens*, M. Sela ed., Academic Press, New York, Vol. 2, pp: 57-78.
- 2.—Boyd, W.C. (1963) The lectins: their present status. *Vox Sang* 8: 1-32.
- 3.—Sharon, N., Lis, H. (1972) Lectins: cell-agglutinating and sugar-specific proteins. *Science* 177: 949-959.
- 4.—Makela, D. (1957) The Lectins. *Ann. Med. Exp. Biol. Fenn.* 35, supl. 11.
- 5.—Hakomori, S.I., Kobata, A. (1974) Blood group antigens. En *The Antigens*, M. Sela ed., Academic Press, New York Vol. 2, pp: 79-140.
- 6.—Reisner, Y., Lis, H., Sharon, N. (1976) On the

importance of the binding of lectins to cell surface receptors at low lectin concentrations. *Exp. Cell. Res.* 97: 445-448.

7.—Judd, W.J., Steiner, E.A., Friedman, B.A., Hayes, C.E., Goldstein, I.J. (1976) Serological studies on alpha-D-galactosyl-binding lectin isolated from *Bandeiraea simplicifolia* seeds. *Vox Sang* 30: 261-267.

8.—Smith, J.L., Cowling, C., Barker, C.R. (1972) Response of lymphocytes in chronic lymphocytic leukaemia to plant mitogens. *Lancet* 1: 229-233.

9.—Singer, S.J., Nicolson, G.L. (1972) The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science* 175: 720-731.

10.—Disness, S., Phil, A. (1976) Receptors and recognition, P. Cuatrecasas ed., Chapman and Hall, London, series B, Vol. 1, pp: 131-173.

11.—Breborowickz, J. (1982) The lectins, T.C.Bøg-Hansen ed., Walter de Gruyter, Berlin, Vol. 2, pp: 110-148.

EL PAPEL DE LOS INVESTIGADORES EN LA FORMACION DE PROFESIONISTAS DEDICADOS A LA DOCENCIA DE LA BIOQUIMICA EN EL PAIS

Yolanda Saldaña de Delgadillo, Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, U.N.A.M.,
Apartado Postal 70159, 04510, México, D.F.

Empezaré esta presentación haciendo una semblanza al respecto del contexto poblacional de la República Mexicana. En México, con dos millones de kilómetros cuadrados, somos aproximadamente 78 millones de habitantes, de los cuales el 73% es población con menos de 29 años de edad. De estos 57 millones de jóvenes y niños, 34 millones están en edad adecuada para hacer estudios universitarios

La población que recibe instrucción superior es, conforme los últimos datos, ligeramente superior a los dos millones, lo que representa un 6.6% de la población con edad universitaria, esto es uno de cada 15 jóvenes llega a las universidades (2).

Esta población se encuentra distribuida en 32 universidades públicas, autónomas y estatales, una universidad nacional, una metropolitana, un instituto politécnico nacional, una universidad pedagógica, 42 tecnológicos regionales, 10 tecnológicos agrope-

TABLA I

DISTRIBUCION DE LA POBLACION POR EDADES.

	%
POBLACION NACIONAL ACTUAL	78 000 000 100
POBLACION CON MENOS DE 29 AÑOS	57 000 000 73
POBLACION EN EDAD UNIVERSITARIA (DE 16-29 AÑOS)	34 000 000 44
POBLACION QUE REALIZA ESTUDIOS UNIVERSITARIOS (6.6 % DE LA POBLACION EN EDAD UNIVERSITARIA)	2 254 296 3

* Ponencia presentada en el Simposio sobre Educación Bioquímica realizado durante el IV Congreso Panamericano de Bioquímica y llevado a cabo en Buenos Aires, Argentina. Noviembre de 1984.

cuarios y un conjunto de instituciones privadas. Todos estos centros constituyen la infraestructura de la educación superior y en el mejor de los casos disponen de los recursos para cumplir su función (3).

La educación superior en México ofrece una gran cantidad de problemas que brotan de factores estructurales tales como: la explosión demográfica y la migración rural-urbana, hechos que han generado grandes poblaciones en las ciudades y por lo tanto un aumento significativo en la densidad escolar y por ende en la educación superior.

En México como en todos los países del mundo, la educación representa uno de los problemas más importantes de nuestro tiempo y por lo mismo es una preocupación apremiante. La educación superior representa la cúspide del planteamiento, organización y ejecución de los métodos educativos. Las universidades mexicanas tienen el desafío de:

1. Atender la demanda social de educación.
2. Aumentar la eficiencia y hacer ascender el nivel educativo de estudios de posgrado e implementarlo con programas de investigación para sostenerlo.
3. Integrar en forma coherente el sistema educativo nacional.
4. Interaccionar en forma creciente y significativa con la sociedad (4).

POBLACION INSCRITA EN LA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

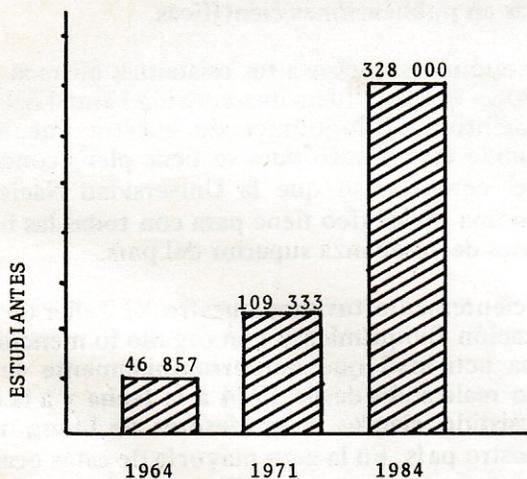


Figura 1. Población inscrita en la Universidad Nacional Autónoma de México.

La Universidad Nacional Autónoma de México UNAM es, por la proporción de alumnos que atiende y por la trascendencia de su labor en el contexto universitario del país, la institución de mayor importancia educativa ya que ha servido como modelo para la organización de la educación superior en México. En la UNAM al igual que en el resto de centros de enseñanza del país; la población escolar se ha incrementado significativamente con valores de un 700% con respecto a la existente hace 20 años y en un 300% con respecto a la de hace 13 (fig. 1).

La UNAM, actualmente atiende al 14% de los estudiantes de educación media del país (preparatoria o bachillerato), al 17% de los estudiantes de licenciatura o carreras profesionales y al 47% de los estudiantes de posgrado. En las diferentes instalaciones de esta universidad están inscritos 328 000 estudiantes, además de 165 612 que quedan inscritos a ella mediante un sistema de incorporación y revalidación (fig. 2).

Con un total de casi medio millón de estudiantes cualquier problema o necesidad que exista en la UNAM, se multiplica considerablemente y es importante tomar en cuenta que la sociedad mexicana requiere de una Universidad Nacional que esté de acuerdo a las necesidades del país y que sea capaz de captar y evaluar todos los requerimientos y plantear soluciones.

De los 328 000 estudiantes inscritos en la UNAM, en el presente año son 160 000 los que se encuentran distribuidos en 54 carreras profesionales y 14 000 en 86 especializaciones, 108 maestrías y 51 doctorados. Los 154 000 restantes son estudiantes que cursan actualmente el nivel de preparatoria (5).

Existe una serie de situaciones las cuales son factores determinantes que inciden de una manera significativa en la baja calidad del educando y en muchas ocasiones del egresado de la Universidad Nacional.

1. La gran mayoría de los profesores que enseñan en las diferentes escuelas o facultades son profesores por horas.
2. Muchos de los profesores no han tenido oportunidad de recibir una formación pedagógica adecuada.
3. El nivel de formación de la gran mayoría de los profesores es el de licenciatura.

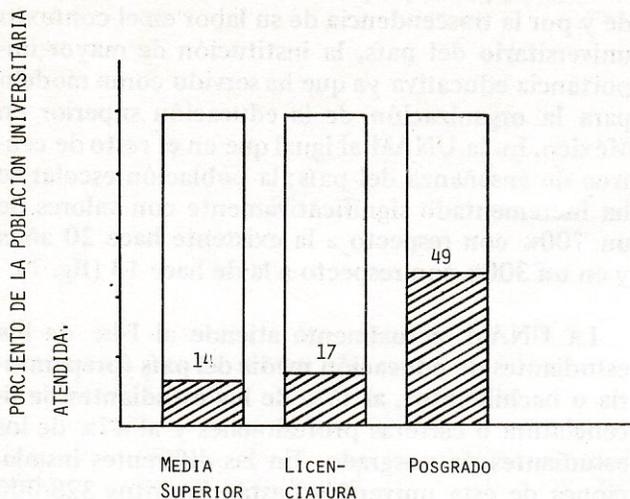


Figura 2. Participación de la UNAM en la educación universitaria del país.

4. La masificación estudiantil conduce a una pérdida de identidad del educando.
5. Como resultado de esta masificación ha habido necesidad de improvisación de profesores muchos de ellos sin la formación mínima requerida.

Con todas estas situaciones se plantea en la UNAM, la necesidad de formación de personal académico la cual contempla dos dimensiones, una la de contenido y la otra la pedagógica. La primera atiende el problema del *qué enseñar* y la segunda del *cómo enseñar*.

La primera se cubre en parte con los programas de especialización, maestría y doctorado y de esta manera es posible llevar al aula el conocimiento más profundo, integral y medular que se adquiere en el laboratorio de investigación; el segundo rubro es atendido por una serie de centros dedicados a poner a la disposición del docente los apoyos necesarios para hacer llegar al estudiante en forma más dinámica lo que habrá de aprender.

En el año de 1981 fueron 48 206 los estudiantes de primer ingreso que cursaron bioquímica en las escuelas o facultades de medicina, biología, química, veterinaria, odontología, agronomía y enfermería de las universidades del país.

Ante esta realidad quiero hacer mención que la cantidad de investigadores con formación básica ideal para ejercer la enseñanza de la bioquímica en el país es aproximadamente de 200; mismos que se encuentran concentrados en la capital y muy pocos de ellos en universidades del interior de la República. Aquí es importante hacer notar que existe en muchos casos un cierto distanciamiento entre docentes e investigadores, pues cada grupo se encuentra, por costumbre, alejado de las labores del otro.

Ante esta situación es inminente que muchos de los profesores que enseñan bioquímica son personas que se dedican al ejercicio libre de su profesión y entre otras cosas, también enseñan bioquímica. Aquí se plantea un problema muy significativo y es que los investigadores no están en contacto con la gran mayoría de los profesores de la materia, aunque recientemente se están dando algunas facilidades a nivel oficial para abrir centros de investigación en algunas ciudades del interior, hecho que en el mejor de los casos podrá atenuar la situación.

En 1974 ante la problemática presentada por el aumento tan significativo en la población estudiantil y la consecuente improvisación de profesores, el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, decidió intervenir organizando una reunión dirigida a profesores de bioquímica de cualquier carrera de todas las universidades del país; en la que investigadores con una formación reconocida trabajarán en forma de taller durante una sesión de 3 horas en el tema en el que sean expertos.

1. Planteando una visión panorámica del campo.
2. Incorporando los últimos datos de la literatura aún no insertos en los libros de texto.
3. Integrando algunas de sus aportaciones incluídas en publicaciones científicas.

La reunión satisfizo a los asistentes mismos que instaron a que ésta fuera una actividad anual del Departamento de Bioquímica de nuestra Facultad, aceptando éste el reto pues se tiene plena conciencia del compromiso que la Universidad Nacional Autónoma de México tiene para con todas las instituciones de enseñanza superior del país.

Recientemente tuvimos nuestro XI Taller de Actualización Bioquímica y con orgullo lo menciono, es una actividad que ininterrumpidamente se ha venido realizando desde 1974 a la fecha y a la que han asistido cientos de profesores de bioquímica de nuestro país. En la gran mayoría de estas ocasiones hemos contado con la asistencia de algunos profesores de bioquímica de Centroamérica y del Caribe.

Desde el primer Taller se pidió al investigador material de apoyo mediante el cual el profesor asistente pudiera mejorar su conocimiento del tema, se contó en un principio con una cita bibliográfica, se progresó año con año, hasta que en 1978 se pudieron reunir en el libro llamado "Mensaje Bioquímico" (6) los capítulos escritos por profesores e investigadores con una sólida formación en su campo, lo que les permite discutir con claridad los aspectos más avanzados de su área, además de que cada artículo se encuentra reforzado con una extensa bibliografía, lo que permite que aquellos profesores o estudiantes que deseen profundizar en cierto tema lo puedan hacer con facilidad. En el XI Taller de septiembre próximo pasado se entregó el volumen VII de la colección "Mensaje Bioquímico", el cual junto con los anteriores viene a constituir un adecuado vehículo de la difusión de la bioquímica en nuestro medio, pues el rápido desarrollo de la misma requiere de un mecanismo más expedito que el libro de texto y menos especializado que el artículo científico.

Durante los Talleres y con el material publicado en el Mensaje Bioquímico, se revisan temas en los que participan investigadores que cultivan la bioquímica desde un punto de vista básico, otros lo hacen desde un punto de vista clínico y casi constantemente se ha tenido la participación de investigadores docentes los cuales hacen un análisis de los métodos utilizados y las experiencias obtenidas en la docencia en el área de la bioquímica. También algunos pedagogos han contribuido con sus aportaciones sobre los diferentes aspectos del complejo problema de la enseñanza-aprendizaje.

De este modo podemos observar que el *investigador* de las áreas arriba señaladas participa en medida de lo posible en la formación del profesional de la carrera de medicina, biología, química, odontología, agronomía, veterinaria y enfermería, que han optado por dedicarse a la enseñanza de la bioquímica.

TALLER DE ACTUALIZACION BIOQUIMICA.

FACULTADES, ESCUELAS O CENTROS DE EDUCACION SUPERIOR PARTICIPANTES.

NÚMERO DE TALLER.	NÚMERO TOTAL.	NACIONALES		EXTRANJERO
		DISTRITO FEDERAL	PROVINCIA	
I	16	7	9	2
II	22	9	13	2
III	31	13	18	1
IV	32	13	19	1
V	23	7	16	0
VI	21	12	9	0
VII	29	16	11	2
VIII	19	11	17	1
IX	23	11	11	1
X	17	7	9	1
XI	22	9	13	0

Como un punto más dentro de la historia natural de este proceso, en el año de 1981, se gesta el producto de la inquietud ventilada en los Talleres de Actualización Bioquímica, al igual que en otros grupos de bioquímicos del país: la necesidad de tener y de evaluar los beneficios que produjera una publicación periódica en la cual se incluyeran revisiones de tópicos bioquímicos y la publicación de notas cortas y otras comunicaciones que sirvan para actuali-

zar la creciente información bioquímica. En marzo de 1982 surge el Boletín de Educación Bioquímica (BEB) como una publicación trimestral que en sus orígenes ha sido patrocinada exclusivamente por la Universidad Nacional, recientemente el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología está participando como copatrocinador del Boletín, con lo que se cubre una etapa más de su evolución. El Boletín tiene aceptación, da servicio y pone en contacto a

POBLACION ASISTENTE A LOS TALLERES.

NÚMERO DE TALLER	NÚMERO TOTAL DE ASISTENTES	NACIONALES		EXTRANJEROS
		DISTRITO FEDERAL	PROVINCIA	
I	64	40	22	2
II	82	50	29	3
III	121	80	40	1
IV	147	96	50	1
V	72	29	43	0
VI	90	51	39	0
VII	114	50	60	4
VIII	97	59	37	1
IX	116	44	71	1
X	88	35	52	1
XI	78	44	34	0

muchos profesores distribuidos en nuestra patria y en algunos sitios del continente, que aunque distantes coincidimos en la problemática en nuestros salones de clase. El Boletín es un órgano de comunicación y difusión que la Universidad Nacional Autónoma de México pone al alcance tanto del que desee recibirlo como del que tenga algo que aportar a la comunidad bioquímica.

El Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM ha sido tradicionalmente un sitio de formación de investigadores, un semillero, un centro que va a la vanguardia. Con las actividades que desarrolla en el programa de formación de profesores de bioquímica en el país, está propiciando que el investigador con esa visión integral del campo incida sobre los estudiantes a través del profesor.

Finalmente un punto de alta significancia para que la participación del investigador afecte de una manera radical al estudiantado sería que en los planes curriculares de las maestrías y doctorados se incluya indefectiblemente el enfoque didáctico y pedagógico mediante el contacto en el salón de clase con los alumnos.

- 1.- Censo General de la Población Mexicana (1980).
- 2.- Población de Licenciatura en México (1981). Serie: Consulta y Documentación. ANUIES. México.
- 3.- Instituciones Miembros de la Asociación Nacional de Universidades e Institutos de Enseñanza Superior (1978). Aportación de la ANUIES al Plan Nacional de Educación. Revista de la Educación Superior. Abril-Junio 1978 pp. 31-89.
- 4.- Soberón, G. (1980) Las universidades Mexicanas y el Desarrollo del País, Serie Deslinde, Cuadernos de Cultura Polítca Universitaria. Vol. 123.
- 5.- Rivero Serrano, O. (1984). Evaluación y Marco de Referencia para los cambios Académico Administrativo. UNAM. México.
- 6.- Saldaña de Delgadillo Y., Alvarez Llera G. y Piña, E. (Eds.) (1978). Mensaje Bioquímico. Facultad de Medicina, UNAM., México.



MINISTERIO DE SALUD PUBLICA
INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MEDICAS
DE LA HABANA

I CURSO INTERNACIONAL DE
APLICACION DE LAS CIENCIAS
BASICAS A LA ATENCION EN SALUD

FEBRERO 1986

PRIMER AVISO

UNIDAD DE CIENCIA Y TECNICA
INSTITUTO DE CIENCIAS BASICAS Y
PRECLINICAS "VICTORIA DE GIRON"

con la colaboración de

ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA
SALUD (OPS)

La atención de la salud constituye una de las prioridades de todos los países del área, de acuerdo con la estrategia de "Salud para todos en el Año 2000" propuesta por la OMS.

La Unidad de Ciencia y Técnica del ICBP "Victoria de Girón", siguiendo estos lineamientos, ha orientado su trabajo hacia la integración de la investigación científica, básica y clínica, para dar respuesta a las necesidades e intereses sociales en el campo de la salud, abordando estos problemas de forma conjunta por grupos multidisciplinarios, partiendo de resultados anteriores y con objetivos de adaptación de tecnologías ya existentes, así como el desarrollo de nuevas tecnologías. De este modo ha iniciado con pasos firmes, un desarrollo armónico de la ciencia y de la técnica aplicadas a los problemas de salud.

La experiencia acumulada en el trabajo sobre diagnóstico de enfermedades de origen genético, hepatitis viral tipo B y crecimiento y desarrollo, permite

que en estos momentos podamos ofrecer cursos teórico-prácticos sobre algunos aspectos relacionados con estos temas en el marco de una conferencia científica en la cual se presentarán temas libres y se realizarán talleres para una amplia discusión de estas materias.

Los cursos se efectuarán de forma simultánea y tendrán una duración total de 20 horas.

Se brindarán además conferencias por expertos en estas materias.

PROGRAMA DE LOS CURSOS

I

Actualización en diagnóstico de enfermedades de origen genético. Experiencia en Cuba.

- Defectos del cierre del tubo neural.
- Anemia a hematies falciformes
- Síndrome de Down y otras cromosomopatías.
- Errores congénitos del metabolismo.

II

Hepatitis Viral Tipo B

- Diagnóstico humoral y tisular de los marcadores del virus productor de la hepatitis B.
- Terapéutica de la hepatitis Viral Tipo B. Empleo de antivirales. Profilaxis activa y pasiva.

III

Crecimiento y Desarrollo

- Registro Nacional de malformaciones congénitas.
- Bloque básico de información perinatal automatizada.
- Antropometría en el recién nacido. Utilidad en la evaluación del crecimiento y desarrollo intrauterino.
- Evaluación nutricional de la embarazada.
- Métodos estadísticos en las investigaciones.

PARTICIPANTES

Profesionales vinculados a estas temáticas con alguna experiencia práctica que les permita presentar y discutir resultados.

Cuota de inscripción: \$150.00 U.S.

Duración: 1 semana

Idioma: Español

ESQUEMA GENERAL DEL DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES

- Plenaria sobre evaluación de tecnologías avanzadas.
- Cursos
- Presentación temas libres
- Talleres

Cursos Internacionales
Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana
Vice Rectoría de Investigaciones y Postgrado.
Avenida 25 No. 15005, Playa.
La Habana 16, CUBA.

También puede comunicarse por vía
telex al 511681 OSPAN CU La Habana.

A todos aquellos que envíen el cupón de este primer
aviso, se les comunicará a través del segundo aviso,
su preinscripción en el curso, así como el programa
de los mismos y otras informaciones de interés para
los participantes.

INDICES DE REVISTAS

VOLUME 12 NUMBER 4 OCTOBER 1984

Biochemical Education



A QUARTERLY PUBLICATION
OF THE INTERNATIONAL
UNION OF BIOCHEMISTRY

Editor: E J WOOD, LEEDS, UK

CONTENTS

Editorial	145	Experimental Section	
Structure and Function of Transferrin. M C-M CHUNG ..	146	Imparting Some Biochemical Fundamentals in the Course of Basic Education of Chemistry Students with the System Urease/Urea as an Example. P GRUNWALD	170
Demonstration of Topoisomers Using Solomon's Knot DNA. G BANFALVI	155	An Experiment in Photobiochemistry: α -Oxidation of Indole-3-acetic Acid Catalyzed by Peroxidase. N DURÁN, J E BRUNET and H GALLARDO	173
Microcomputers and other Educational Hardware: A Department's Experience. G PARSLow	157	Phycobiliproteins — Characterization of Coloured Algal Proteins by a Simple Electrophoretic Procedure. W. MORISSET and B P KREMER	178
Choosing a Microcomputer. A THOMSON	161	Letters to the Editor	181
Objective Examining — The Jena Experience with Preclinical Students. H HOPPE, E HOFFMANN- BLUME, A HORN and H FRUNDER	164	Videotape Review	183
Conference on Chemical Education: Impressions by a Chemistry-teaching Biochemist. V VERSÉE	167	New Products and Teaching Aids	183
Effect of Enzyme Inhibition. S F RUSSO	169	Book Reviews	184
		Lexicon	191
		Monitor	192

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 figuras 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 deposition 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. pp. 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 incluidas 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.