



BEB 85

BOLETIN DE EDUCACION BIOQUIMICA

VOLUMEN IV

NUM. 4

DICIEMBRE 1985

EDITORIAL

**SOCIEDAD MEXICANA DE BIOQUIMICA
ACTUALIDAD Y PERSPECTIVAS
(1985-1987)**

En el número 2 del Volumen I del Boletín de Educación Bioquímica aparecieron tres artículos acerca de la Sociedad Mexicana de Bioquímica. El primero es un editorial del vicepresidente fundador, el Dr. Edmundo Calva Cuadrilla, en el que comenta los once objetivos del Artículo Segundo de los Estatutos de la Sociedad. En él se sugiere que la "Sociedad debe propiciar el desarrollo de una agrupación suficientemente fuerte para proteger la existencia de los centros de trabajo y con ellos, los intereses laborales de su personal o bien buscar a través de las organizaciones gubernamentales ya establecidas y relacionadas con el quehacer científico, una representatividad idónea que defienda los derechos de los hombres que dedican su vida a enriquecer el patrimonio científico nacional".

El segundo es un artículo del Dr. Antonio Peña, entonces presidente de la Sociedad, que intituló "La Sociedad Mexicana de Bioquímica Actual". En este escrito se hace un análisis del desarrollo de la bioquímica en México y exhorta a fortalecer los estudios de posgrado.

El tercero es una "Semblanza de los primeros 10 años de la Sociedad Mexicana de Bioquímica" y lo presentó el Dr. Guillermo Carvajal, socio fundador y Presidente en el período 1965-1967. Este artículo, además de referirse al tema del título, nos relata la génesis de la Sociedad. El haberme referido a los escritos anteriores tiene como propósito el atender a sugerencias de Directivas y lleva la intención

de volver a señalar aspectos muy fundamentales para el desarrollo de nuestra Sociedad, sin dejarse en el olvido deberán ser atendidos por los colegas que forman parte de la actual y futuras mesas directivas.

Mucho se ha dicho acerca de las virtudes de los socios fundadores, pero un punto que me gustaría enfatizar acerca de los investigadores que iniciaron la Sociedad es su juventud: el mayor contaba con 40 años de edad y el menor no llegaba a los 30. La Directiva actual tiene dos socios fundadores que trabajan con un gran entusiasmo y mucho cariño por su sociedad, a los 28 años de haber sido fundada: el Dr. Jesús Guzmán García, como vicepresidente y el Dr. Mario García Hernández, como asesor. Los otros miembros de la Mesa Directiva (1985-1987) son, la Dra. Victoria Chagoya de Sánchez, como Secretaria-tesorera, el Dr. Edgardo Escamilla Marván, como Subsecretario y el que suscribe, Dr. Carlos Gómez Lojero como Presidente.

La Directiva desea fortalecer el intercambio académico de sus miembros con todos los estudiosos de la bioquímica en México y para ello ha invitado a investigadores distinguidos a organizar simposios, coloquios, pláticas de actualización, etcétera. Los coordinadores que han aceptado son: Dr. Jesús Calderón Tinoco, para el área de "La Inmunología"; la Dra. Ana María López Colomé, para el coloquio de "Biología Celular"; el Dr. Antonio Velázquez, para "La Biomedicina"; el Dr. René Drucker Colín, para "La Neurobiología" de la conducta; la Dra. Alejandra Covarrubias, para "La Ingeniería Genética"; el Dr. Patricio Gariglio, para "Los Oncogenes" y el Dr. Jaime Martínez Medellín, para "Las Hemoproteínas". Además se tienen en proyecto unas pláticas sobre "La estructura de las Proteínas". Cada

COMITE EDITORIAL

GUILLERMO ALVAREZ LLERA
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

ALFONSO CARABEZ TREJO
Instituto de 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"

JESUS MANUEL LEON CAZARES
Instituto de 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 Rodriguez (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.), 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 85, Vol IV, Núm. 4 de Diciembre 1985

EDITORIAL

Sociedad Mexicana de Bioquímica. Actualidad y perspectivas (1985-1987) Carlos Gómez Lojero y Mario García Hernández 97

ARTICULOS

Estructura de los receptores adrenérgicos y de insulina. S.M. Teresa Hernández Sotomayor. 100

La síntesis de la leghemoglobina. Raúl Arredondo Peter 103

Formación de esteroides de la unidad fetoplacentaria. Ma. Eugenia Salinas y Mejía. 108

La interleucina 1: Caracterización y su función en la regulación del sistema inmune. Celia Parra, Felipe Mazzo, Ignacio Rayón y Luis F. Montaña. 114

OTRAS COMUNICACIONES

XII Taller de Actualización Bioquímica. Guillermo Alvarez Ll. 119

Homenaje al Dr. José Laguna García, Carlos Gómez Lojero. 121

Indice 1985 123

INDICES DE REVISTAS 125

Instrucciones para los colaboradores del Boletín de Educación Bioquímica 128



CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGIA,

DR. HECTOR MAYAGOITIA DOMINGUEZ
Director General

DR. GONZALO HALFFTER
Director Adjunto de Desarrollo Científico

DONATIVO PCSACNA-430640

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.

uno de los tópicos que se presentaran en el tema antes mencionado será cubierto en 3 días de una semana de cada mes, a partir de octubre de 1985 hasta octubre de 1986. También se realizarán conferencias de profesores que estén como visitantes en los laboratorios de algunos de los socios; por ejemplo, el Dr. Stephen Caderbaun que vendrá como invitado del Programa Universitario de Investigación Clínica y el Dr. David Krogmann de la Universidad de Purdue.

La Directiva hace un llamado a sus socios para que con la misma gran disposición que muestran al aceptar las invitaciones para dictar conferencias, asistan a las pláticas de sus colegas. Esta es una oportunidad para invitar al profesorado de bioquímica de distintas instituciones a que concurran a estos eventos, rogándoles que esta invitación, la hagan extensiva a sus estudiantes.

La Directiva va a iniciar talleres de redacción de trabajos científicos en inglés. Por intermedio del Dr. Antonio Peña, se ha invitado al Dr. Cyril Moore para conducir el primer taller y para el segundo contaremos con la entusiasta participación del Dr. David W. Krogmann.

En la sesión que tendrá verificativo el primero de julio de 1986, la Directiva hará la presentación de la memoria conmemorativa en la que se registran los primeros 25 años de labores.

La IV Reunión de la Rama de Bioenergética y Biomembranas se llevó a cabo en las instalaciones del Centro Vacacional del Instituto Mexicano del Seguro Social "Malintzi" en el estado de Tlaxcala, del 1 al 4 de diciembre de 1985. Los organizadores, la Dra. Victoria Chagoya de Sánchez, la Dra. Graciela Delhumeau de Ongay y la Dra. Marietta Tuena de Gómez Puyou han conformado el programa académico respectivo.

La Directiva de la Sociedad tiene el propósito de estimular las actividades de otras Ramas como las de ácidos nucleicos, neurociencias, inmuoquímica, bioquímica vegetal, etcétera, con el objetivo de que se incrementen las acciones cooperativas entre los grupos de investigación actualmente establecidos y acreciente la oportunidad para que los estudiantes confronten en forma oral su trabajo de inves-

tigación. Para alcanzar lo anterior la Directiva ha considerado conveniente que las reuniones de las Ramas se efectúen en los años noventa cuando no se organiza el Congreso Nacional.

En la sesión conmemorativa de los 30 años, que habrán de cumplirse en julio de 1987, se pretende publicar un folleto "Quiénes Somos, Qué hacemos, Dónde estamos y los Programas de Posgrado de Bioquímica de las distintas instituciones de nuestro país". Durante el mes de junio del mismo año, se organizarán mesas redondas y simposios, acerca del estado actual y perspectivas de las áreas de la bioquímica en el mundo y en particular en nuestro país.

Para el XVI Congreso Nacional que se realizará en el mes de noviembre de 1986, se presentarán 10 conferencias magistrales con la participación de dos socios numerarios y ocho investigadores extranjeros. Asimismo se tendrán 8 simposios, en los que estarán presentes jóvenes investigadores que se encuentran haciendo su entrenamiento posdoctoral en el extranjero.

Queremos volver a tener las presentaciones orales, aunque éstas serán en un número reducido: una por cada socio numerario y con derecho a cederle su lugar a un estudiante de su laboratorio. Obviamente contaremos con sesiones de exposición de cartelones.

Teniendo en consideración las inscripciones de los dos últimos congresos (425 en el de Guadalajara, 1982 y 725 en el de Morelia, 1984), esperamos que en el próximo congreso tengamos alrededor de 900 inscripciones.

Es deseo de la presente Directiva regularizar las cuotas de la membresía, para lo cual convocará a una sesión de negocios en la que se discutirá la cuota anual y la cuota vitalicia. Opinamos que es importante que la Sociedad cuente con fondos propios para sus actividades y en estas condiciones los miembros tengan una mayor participación en las acciones de la Sociedad, sientan y cuiden los intereses académicos y económicos de la misma.

Carlos Gómez Lojero. Presidente.
Sociedad Mexicana de Bioquímica

Mario García Hernández. Asesor.
Sociedad Mexicana de Bioquímica

ESTRUCTURA DE LOS RECEPTORES ADRENERGICOS Y DE INSULINA

S.M. Teresa Hernández-Sotomayor. Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina y Departamento de Bioenergética, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México. Apartado Postal 70-600; 04510, México, D.F.

INTRODUCCION

Podemos definir a un receptor hormonal como una proteína que tiene la capacidad de unir con muy alta afinidad y específicamente a su ligando para procesar el mensaje que lleva la hormona. Mucho del avance que se tenga en la farmacología, fisiología y bioquímica de la acción de estos agentes depende del conocimiento que se obtenga sobre la estructura y regulación de los receptores. Desafortunadamente el aislamiento y purificación de estas moléculas presentan considerables dificultades, debido a que generalmente se encuentran en muy pequeñas cantidades ya que la mayoría de los receptores son proteínas integrales de la membrana plasmática. No obstante estos problemas, se han logrado tener grandes avances en el conocimiento de la estructura de algunos de ellos.

En el presente trabajo, se han escogido tres ejemplos para ilustrar los avances de los últimos cinco años en cuanto a la caracterización, aislamiento y purificación de los receptores para hormonas: el receptor a insulina, los receptores a los agentes β -adrenérgicos y el receptor para los agentes α 1-adrenérgicos

1. RECEPTOR A INSULINA.

Se sabe que la insulina como la mayoría de las hormonas que actúan a nivel de la membrana plasmática se une a su receptor específico como primer paso en su mecanismo de acción, sin embargo no se tienen suficientes evidencias de cual sea el siguiente paso, es decir, el sistema transductor al cual esté acoplado y aún, si existe tal mecanismo de transducción, sin embargo, se han realizado una gran cantidad de estudios en cuanto a la caracterización de la estructura y regulación del receptor a insulina (1-8). Para estos fines se han utilizado técnicas tales como entrecruzamiento del receptor con un reactivo bifuncional, el disuccinimidil-suberato (3), solubilización del receptor y purificación por cromatografía de afinidad tanto con Sefarosa-insulina como con anticuerpos contra el receptor a insulina (1) y

marcaje *in vivo* de la parte protéica del receptor con [35 S] metionina (2).

En 1980 Jacobs y Cuatrecasas (1) purificaron el receptor de insulina del páncreas de rata y encontraron un tetrámero de peso molecular de 310 000 daltons compuesto por dos péptidos de 135 000 daltons y otros dos de 45 000 daltons unidos por puentes disulfuro. El grupo de Van Obberghen (2) al marcar biosintéticamente el receptor a insulina con [35 S] metionina y purificando posteriormente por cromatografía con anticuerpos contra el receptor a insulina, (dichos anticuerpos se obtienen de pacientes enfermos que presentan resistencia a insulina y *acanthosis nigricans* encontraron que este receptor presenta dos bandas en geles de SDS/poliacrilamida en condiciones reductoras, una de 130 000 daltons y otra de 90 000 daltons. Por otro lado, Massagué y Czech (3) en base a una serie de experimentos utilizando la técnica de entrecruzamiento con disuccinimidil-suberato sugieren que la estructura del receptor a insulina es un tetrámero de peso molecular de 350 000 daltons, compuesto por dos subunidades α y dos subunidades β , la subunidad α tiene un peso molecular de 130 000 daltons y la subunidad β de 80 000 daltons, estas subunidades están unidas por puentes disulfuro.

Hasta 1983 a pesar del avance que se tenía en cuanto a la estructura del receptor insulínico, se requería de una técnica con la cual se obtuviera una mejor purificación y una mayor actividad específica del receptor, por lo que Fujita-Yamaguchi *et al.* (4) hacen una serie de modificaciones al proceso de purificación reportado por Jacobs *et al.* (1) y encontraron en esta preparación una banda de 300 000 daltons en condiciones no reductoras y en presencia del reductor ditiotritol (DTT) dos bandas una de 135 000 daltons y otra de 90 000 daltons, las cuales representan al tetrámero y a la subunidad α β respectivamente (5).

Con estas mismas condiciones se caracterizó a la subunidad α como la responsable de la unión de la hormona (6).

Un proceso muy importante a nivel de regulación bioquímica es el fenómeno de fosforilación, se sabe que la unión de insulina con su receptor provoca la fosforilación del receptor y que esto ocurre en los residuos de tirosina. Kasuga *et al.* (6) se abocaron a la identificación de estos residuos de tirosina en el receptor. Posteriormente Petruzzelli *et al.* (7) al modificar una de las técnicas anteriores (4-6), encontraron que la subunidad β es la que presenta actividad de proteína cinasa indispensable para la fosforilación del receptor.

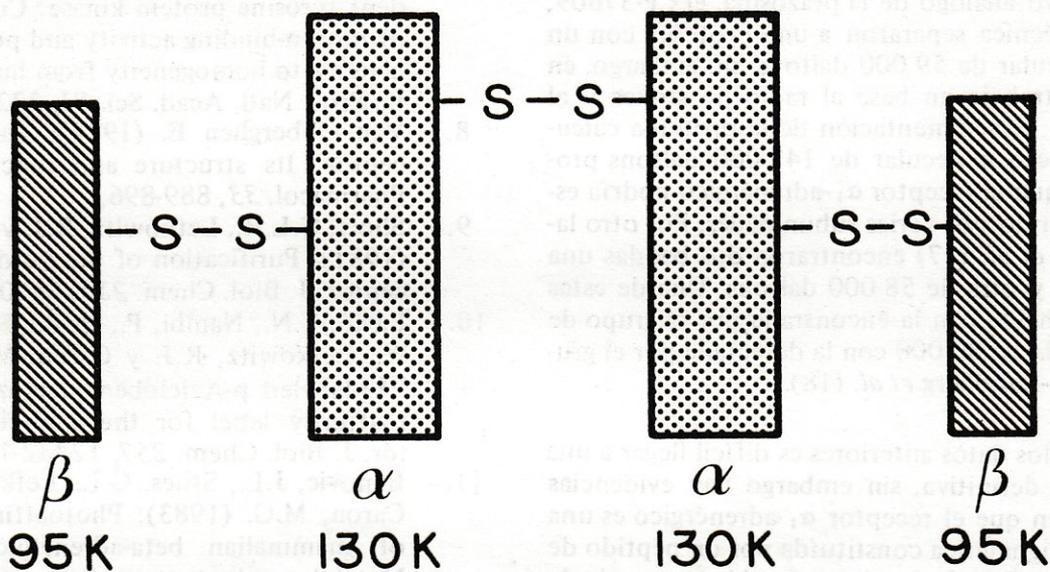


Figura 1. Modelo para la estructura del receptor a insulina.

2. RECEPTORES β -ADRENERGICOS.

En los últimos años se han logrado grandes adelantos en el conocimiento de la estructura de los receptores para los agentes β -adrenérgicos (9-12), incluso ha sido posible la reconstitución del sistema de transducción compuesto por la adenilato ciclasa, los receptores β -adrenérgicos y la proteína reguladora de la actividad de la adenilato ciclasa (13).

Uno de los grupos que más ha contribuido a este estudio es el dirigido por el Dr. Robert Lefkowitz (9). Este grupo purificó el receptor β -adrenérgico de eritrocitos de rana encontrando que es un péptido con un peso molecular de 58 000 daltons. Por medio de la técnica de fotoafinidad, utilizada por Lavin *et al.* (10) se ha tratado de diferenciar los receptores β_1 a los β_2 -adrenérgicos. Para hacer el estudio el estudio comparativo utilizaron eritrocitos de pavo y pulmón de conejo que contienen predominantemente receptores β_1 y eritrocitos de rana, reticulocitos y pulmón de rata mismos que contienen predominantemente receptores β_2 . Ambos subtipos

Los datos anteriores indican el hecho de que diferentes grupos han contribuido a la elaboración de un modelo para el receptor a insulina, constituido por un tetrámero formado por dos cadenas de peso molecular de 130 000 daltons y dos cadenas con un peso molecular de 95 000 daltons, la unión de las cadenas está dada por puentes disulfuro, aparentemente la subunidad α es la responsable de la unión de la hormona y la subunidad β tiene actividad de proteína cinasa (8) (Fig. 1).

de receptores presentan un péptido cuyo peso molecular es de 62 000 a 64 000 daltons; sin embargo, en algunos casos como el de pulmón de rata y el pulmón de conejo, se encontraron otras bandas de menor peso molecular que presentan marcaje específico. Benovic *et al.* (11) realizaron un trabajo para investigar esta heterogeneidad en el receptor, proponiendo que las bandas de menor peso molecular son producto de proteólisis, (al hacer el marcaje de los receptores en presencia de inhibidores de proteasas, la marca radiactiva predomina en la banda de 64 000 daltons).

3. RECEPTOR α_1 -ADRENERGICO.

A pesar de que se han realizado varios estudios para dilucidar la estructura del receptor para los agentes α_1 -adrenérgicos aún no se tiene un conocimiento suficiente para sugerir un modelo de este receptor hormonal.

En los primeros trabajos para el aislamiento de este receptor, se utilizó la técnica de solubilización

con detergentes no iónicos, sin embargo, no se tuvo éxito debido al alto porcentaje de proteína que se pegaba al detergente, disminuyendo así la actividad específica. Guellaen *et al.* (14,15), desarrollaron otras técnicas utilizando, para el aislamiento del receptor, anticuerpos contra la fenoxibenzamina, el cual es un antagonista α -adrenérgico, o con la ayuda del agente entrecruzador, la N-dalitratadiamida, aislando una proteína con un peso molecular de 45 000 daltons. Graham *et al.* (16) aislaron al receptor α_1 -adrenérgico de hepatocitos de rata y lo purificaron por cromatografía de afinidad utilizando un nuevo análogo de la prazosina, el CP-57609, con esta técnica separaron a una proteína con un peso molecular de 59 000 daltons, sin embargo, en el mismo trabajo en base al radio de stokes y al coeficiente de sedimentación de la proteína calcularon un peso molecular de 147 000 daltons proponiendo que el receptor α_1 -adrenérgico podría estar constituido por varias subunidades. Por otro lado, Kunos *et al.* (17) encontraron dos bandas una de 80 000 y otra de 58 000 daltons. Una de estas bandas coincide con la encontrada por el grupo de Graham y la de 80 000 con la detectada por el grupo de Leeb-Lundberg *et al.* (18).

Con los datos anteriores es difícil llegar a una conclusión definitiva, sin embargo hay evidencias que sugieren que el receptor α_1 -adrenérgico es una proteína oligomérica constituida por un péptido de 80 000 y posiblemente otra subunidad como la de 58 000-59 000 daltons.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece la participación del Dr. J. Adolfo García-Sáinz y del Dr. Víctor M. Loyola-Vargas en la revisión de este trabajo y de la Sra. Guadalupe Ramírez por su asistencia secretarial.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Jacobs, S., Hazum, E. y Cuatrecasas P. (1980): The subunit structure of rat liver insulin receptor. *J. Biol. Chem.* 255, 6937-6940.
- 2.— Von Obberghen, E., Kasuga, M., Le Cam, A., Hedo, J.A., Itim, A. y Harrison, L.C. (1981): Biosynthetic labeling of insulin receptor: Studies of subunits in cultured human IM-g lymphocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 78 1052-1056.
- 3.— Massagué, J. y Czech, M.P. (1982) Role of disulfides in the subunit structure of the insulin receptor. *J. Biol. Chem.* 257, 6729-6738.
- 4.— Fujita-Yamaguchi, Y., Choi S., Sakamoto, Y. y Itakura, K. (1983): Purification of insulin

- receptor with binding activity. *J. Biol. Chem.* 258, 5045-5049.
- 5.— Fujita-Yamaguchi, Y. (1984): Characterization of purified insulin receptor subunits. *J. Biol. Chem.* 259, 1206-1211.
- 6.— Kasuga, M., Fugita-Yamaguchi, Y., Blithe, L. and Kahn, R.C. (1983) Tyrosine-specific protein kinase activity is associated with the purified insulin receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 80, 2137-2141.
- 7.— Petruzzelli, L., Herrera R. y Rosen, O.M. (1984): Insulin Receptor is an insulin-dependent tyrosine protein kinase: Copurification of insulin-binding activity and protein kinase activity to homogeneity from human placenta. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 81, 3327-3331.
- 8.— Van Obberghen E. (1984): The insulin receptor: Its structure and function. *Bioch. Pharmacol.* 33, 889-896.
- 9.— Shorr, G.L.R., Lefkowitz, R.J. y Caron, M.C. (1981): Purification of the β -Adrenergic Receptor. *J. Biol. Chem.* 256, 5820-5826.
- 10.— Lavin, T.N., Nambi, P., Heald, S.L., Jeffs, P. W., Lefkowitz, R.J. y Caron, M.C. (1982): ¹²⁵I-labeled p-Aziclobenzylcarazolol, a photoaffinity label for the β -adrenergic receptor. *J. Biol. Chem.* 257, 12332-12340.
- 11.— Benovic, J.L., Stiles, G.L., Lefkowitz, R.J. y Caron, M.G. (1983): Photoaffinity labeling of mammalian beta-adrenergic receptors: Metal-dependent proteolysis explains apparent heterogeneity. *Bioch. Biophys. Res. Commun.* 110, 504-511.
- 12.— Stiles, G.L., Strasser, R. H., Caron, M. C. y Lefkowitz, R.J. (1983): Mammalian β -adrenergic receptors. *J. Biol. Chem.* 258, 10689-10690.
- 13.— Cerione, R.A., Sibley, D.R., Codina, J., Benovic, J.L., Winslow, J., Neer, E.J., Birnbaumer, L., Caron, M.C. y Lefkowitz, R.J. (1984): Reconstitution of a hormone-sensitive adenylate cyclase system. *J. Biol. Chem.* 259, 9979-9982.
- 14.— Guellaen, G., Goodhardt, M., y Hanoune, J. (1982): Recent Advances in the Purification of the α_1 -adrenoceptor. *J. of Card. Pharm.* 4, S30-S34.
- 15.— Guellaen, G., Goodhardt, M., Barouki, R., y Hanoune, J. (1982): Subunit structure of rat liver α_1 -adrenergic receptor. *Biochim. Pharmacol.* 31, 2817-2820.
- 16.— Graham, R.M., Hess H-J. y Hamcy Ch. J. (1982): Biophysical characterization of the purified α_1 -adrenergic receptor and identification of the hormone binding subunit. *J. Biol. Chem.* 257, 15174-15181.

- 17.— Kunos, G., Hodan, W., Greguski, R. y Venter, J.C. (1983): Selective affinity labeling and molecular characterization of hepatic α_1 -adrenergic receptors with [^3H] Phenoxybenzamine, J. Biol. Chem. 258, 326-332.
- 18.— Leeb-Lundberg, L.M.F., Lomasney, J.W., Be

Bernardis, J.F., Lefkowitz, R. y Caron, M.G. (1985): Partial purification of the rat hepatic α_1 -adrenergic receptor by affinity and high performance liquid chromatography. Fed. Proc. 44, Abst. 6207, 1472.

LA SINTESIS SIMBIOTICA DE LA LEGHEMOGLOBINA

Raúl Arredondo Peter, Departamento de Microbiología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. I.P.N. Prol. Carpio y Plan de Ayala, Col. Sto. Tomás, México, D.F.

INTRODUCCION

La leghemoglobina (Lb) es una hemoproteína, del tipo globina, involucrada en el proceso de la fijación simbiótica del nitrógeno. Su presencia está restringida a los organismos vegetales y microbianos capaces de realizar dicho proceso, particularmente en la relación simbiótica entre *Rhizobium* y algunas especies de la familia de las Leguminosas, donde ha sido mejor caracterizada (para revisión consultar a 1, 2, 3).

La biosíntesis de esta proteína es el evento culminante en la simbiosis entre los organismos ya mencionados, donde se ha podido demostrar que la apoproteína es sintetizada por el vegetal y el grupo hemo por la bacteria. Este proceso de síntesis simbiótica de la Lb se discutirá en la presente revisión, además de que se presentarán brevemente algunas alternativas de trabajo a lo largo del escrito, así como algunas consideraciones acerca de su origen.

SINTESIS DE LA APOLEGHEMOGLOBINA.

Las propiedades electroforéticas de las Lbs parecen ser específicas de la especie vegetal a la que corresponden, a pesar de que la rizosfera de las leguminosas en el campo puede presentar una gran cantidad de tipos diferentes de *Rhizobium*. La aparente especificidad vegetal que se obtiene en los electroferogramas, puede reflejar una selección fuerte por la planta hacia la bacteria simbiote. En una nota preliminar, Cutting y Schulman (1968, contenido en 7) reportaron que cuando el antisuero preparado contra las Lbs de la Soya, se hacía reaccionar contra el material del sobrenadante de los nódulos homogeneizados de la misma especie, se

presentaba una reacción cruzada, pero no con los extractos de hojas, tallos, raíces o bacteroides. Los mismos autores también reportan que en un sistema libre de células, solamente los componentes vegetales podían incorporar aminoácidos radiactivos en el material de reacción cruzada y concluyeron que la planta es la responsable de la síntesis de la apoLb.

Otras dos líneas de evidencias sugieren que la planta sintetiza la apoproteína. La primera es que la microscopía electrónica muestra incrementos muy marcados en cuanto al contenido de ribosomas en la célula vegetal infectada con los rhizobia, comparado con las células no infectadas; aunque la determinación cuantitativa de la cantidad de ribosomas entre los dos estados y su capacidad de síntesis de proteínas, son dos parámetros que se requieren evaluar para darle mayor validez a esta línea. Segundo, el contenido promedio de RNA de las células bacterianas en los nódulos del Lupino amarillo, disminuye aproximadamente un octavo del valor inicial en el periodo, en el cual la síntesis de la Lb se incrementa logarítmicamente. Ya que la síntesis de proteínas bacterianas generalmente es paralela al contenido de RNA en las mismas células y que la Lb representa del 6 al 8% de las proteínas de la fracción vegetal (7), parece probable que la planta sea el sitio de síntesis de la Lb.

En experimentos en los cuales se varió la especie vegetal y se mantuvo constante la cepa inoculante, las diferencias marcadas en los patrones de elución para las Lbs del Lupino y la Serradela, sugieren que las proteínas son suficientemente diferentes para ser separadas por cocromatografía en DEAE-Celulosa. Estos resultados sugieren, debido a las diferencias entre dichos patrones, que los pigmentos pro-

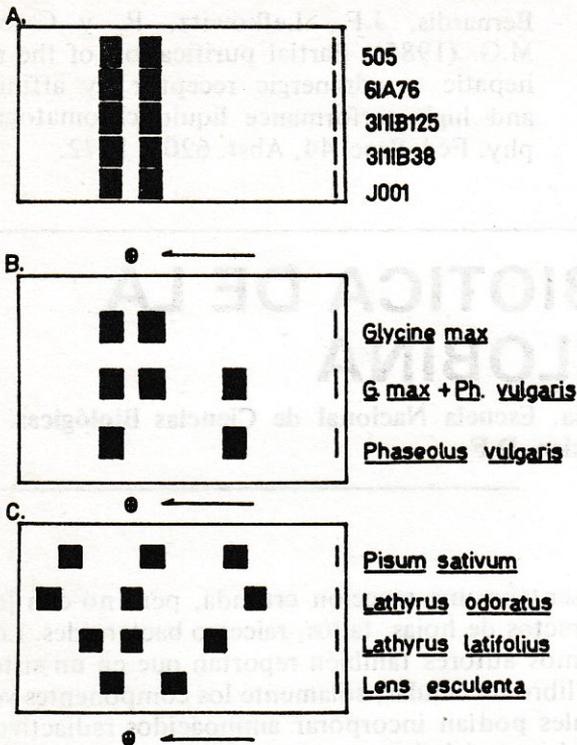


Figura 1. A), Electroferograma de las Lbs producidas en la Soya, *Glycine max*, inoculada con diferentes cepas de *Rhizobium japonicum*; B), electroferograma de las Lbs producidas en dos especies de Leguminosas infectadas con *Rh. japonicum* cepa 505; C), electroferograma de las Lbs producidas por especies diferentes de Leguminosas inoculadas con *Rhizobium* LOI, que corresponde a un grupo de inoculación cruzada (tomado de 5).

ducidos por la misma cepa de *Rhizobium* fueron diferentes para las dos especies de Leguminosas. La comparación de las Lbs producidas por el Lupino y la Serradela, ambas inoculadas con la misma cepa bacteriana, indicaron que la planta controla la variación en las propiedades físico-químicas de las Lbs (7). Sin embargo, se mantiene la posibilidad de que diferentes cepas bacterianas que nodulen a la misma Leguminosa produzcan una variación en las Lbs, e indiquen un control genético dual que involucre a la planta y a la bacteria. La cocromatografía de las Lbs de los nódulos del Lupino que contenían a las cepas WU8 y WU425, no muestran diferencias en las Lbs eluidas; la electroforesis discontinua de estos nódulos tampoco mostró diferencias en las Lbs. Además, al utilizar diferentes cepas de *Rhizobium* originadas en áreas muy distantes entre sí, capaces de formar nódulos efectivos en más de una especie vegetal, los electroferogramas son específicos del tipo vegetal (fig. 1) (5).

Por otro lado, las Lbs que se inducen por *Rhizobium lupini* de serotipo idéntico de dos Leguminosas que pertenecen a tribus diferentes de las Leguminales, la *Genisteae* (el Lupino) y la *Coronilleae* (la Serradela) y que son filogenéticamente diferen-

tes, muestran diferencias entre sus Lbs por cromatografía y electroforesis, las cuales se atribuyen al componente vegetal.

Las diferentes Lbs son producto de genes distintos y esto se ha demostrado con los datos de secuencias de aminoácidos, así como con la traducción *in vitro* del RNAm de los nódulos, el cual produce los polipéptidos correspondientes a las distintas especies de Lb (revisado en 2). Además, se ha determinado y caracterizado la posición de los diferentes genes de la Lb en el genoma de la célula vegetal (10), lo que permite asegurar con un alto grado de confianza que la información para la sín-

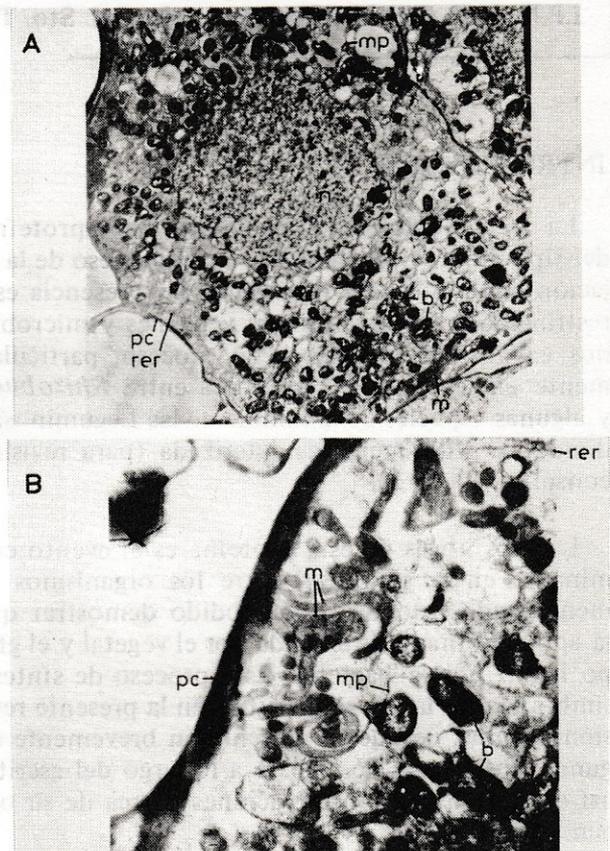


Figura 2. Micrografías al microscopio electrónico de células nodulares de *Phaseolus vulgaris*, L., infectadas por *Rhizobium phaseoli*. (A), vista general del grado de infección del citoplasma de la célula vegetal. 1795X. (B), desplazamiento de los organelos hacia la periferia de la célula por los bacteroides. 7500X. Nótese la gran diferencia entre la cantidad de bacteroides y de mitocondrias. (b), bacteroide; (mp), membrana peribacteroidal; (m), mitocondria; (n), núcleo; (pc), pared celular; (rer), retículo endoplásmico rugoso. Los aumentos corresponden a los originales del microscopio electrónico (tomado de 3).

tesis de la apoLb reside en el genoma de la célula vegetal y no en el de la bacteria. Los estudios de hibridación de los genes que codifican para las Lbs derivados del genoma de la planta, con diversas porciones del genoma de *Rhizobium*, aportarían resultados que permitirían tener una mayor seguridad en la aseveración anterior.

SINTESIS DEL GRUPO HEMO.

Tanto el micro como el macrosimbionte (bacteria y planta, respectivamente) en el nódulo deben poder sintetizar el hemo para los citocromos, la catalasa, la peroxidasa y otras hemoproteínas. Desde el punto de vista de las miles de bacterias por célula nodular y la escasez relativa de mitocondrias en tales células (fig. 2), el hemo de origen mitocondrial debe ser una fracción muy pequeña del hemo total del nódulo. Aunque el contenido de hemo de los citocromos de los bacteroides es aproximadamente dos veces mayor que el de los rhizobia crecidos en el laboratorio, este contenido es equivalente a sólo de 0.02 a 0.03 μmol del hemo total por gramo de peso fresco del nódulo. Comparado con la concentración de hemo de 0.2 a 1.0 μmol por gramo de peso fresco contenido en la Lb de los nódulos de Soya, el hemo de los bacteroides corresponde a una concentración relativamente baja. Concordantemente, al considerar el papel que juegan la planta y los bacteroides en la síntesis del hemo, para sus hemoproteínas correspondientes, se debe tomar en cuenta un incremento de 10 a 20 veces en la síntesis de este último (8). La velocidad de recambio en las diferentes hemoproteínas podría ser importante al decidir si este incremento también corresponde a la actividad de las enzimas que sintetizan el hemo.

Los estudios de la biosíntesis del hemo en los nódulos o sus extractos, han seguido tres líneas principales: a) establecer cuáles son los precursores que se incorporan en el hemo; b) estudiar cuáles enzimas están presentes en el bacteroide y en la planta al formar el nódulo, particularmente aquellas involucradas en la síntesis del hemo (fig. 3); y c) determinar si la actividad de estas enzimas varía entre la forma bacteroidal y los rhizobia crecidos en laboratorio.

Como resultado de la incubación de extractos fraccionados de tejido nodular con ácido δ -amino- (^{14}C) levulínico, (^{14}C) ALA y al extraer el hemo radiactivo resultante de la porción soluble del medio, se ha encontrado (4) que los bacteroides juegan un papel predominante en la producción del hemo para la biosíntesis de la Lb.

La capacidad de las fracciones del homogenizado nodular para incorporar el (^{14}C) ALA en el hemo se muestra en la tabla I. Por lo menos del 70 al 80% del hemo sintetizado a partir del (^{14}C) ALA en el extracto no fraccionado se atribuye a la actividad de la fracción particulada que contiene a los bacteroides (columnas A y C). Por otro lado, la fracción citoplásmica, libre de bacteroides, presenta una ca-

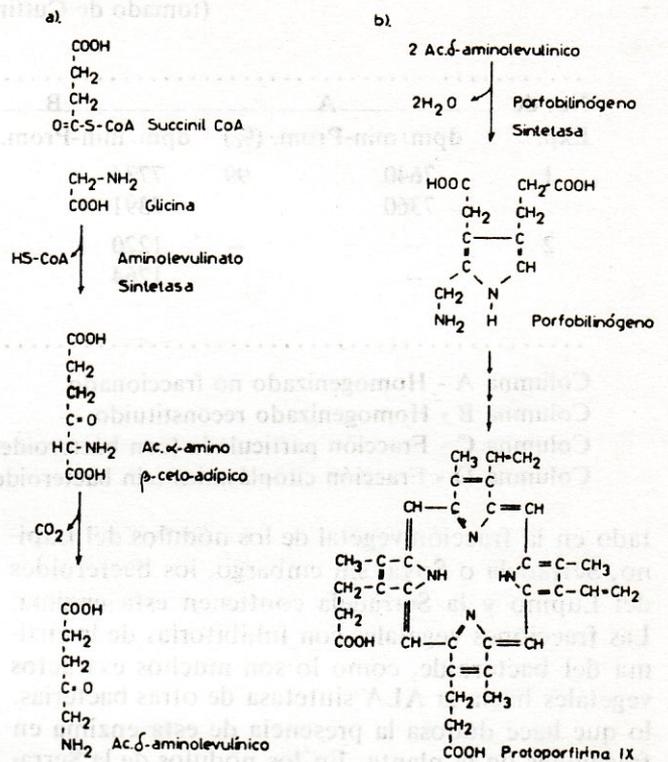


Figura 3. Biosíntesis del ácido δ -aminolevulínico (a), y su conversión en protoporfirina IX (b). Tomado de (11).

pacidad sintética del hemo prácticamente insignificante (columna D). La mezcla de las fracciones particulada y citoplásmica permite la restauración de la actividad del nivel no fraccionado (columnas A y B).

Si la incorporación del (^{14}C) ALA en el hemo representa el nivel de síntesis activa del mismo, entonces se podría esperar que los rhizobia crecidos en el laboratorio, los cuales poseen niveles relativamente bajos de hemo, tengan una actividad menor que la de los bacteroides aislados de los nódulos. A este respecto, los rhizobia son muy eficientes en la eliminación del (^{14}C) ALA y de la radiactividad del medio en 30 minutos de incubación (fig. 4a.), después de los cuales la distribución del ^{14}C entre el organismo y el medio no cambia más que un poco (9). La liberación del hemo de las bacterias al medio ocurre linealmente (fig. 4b.). Estos resultados indican que los bacteroides están involucrados directamente y juegan un papel predominante en la síntesis del hemo.

Con relación a lo anterior, la enzima 5-aminolevulinato sintetasa, (ALA sintetasa), no se ha detec-

Tabla 1

Síntesis del hemo a partir del (^{14}C) ALA por los componentes de nódulos homogenizados (tomado de Cutting y Schulman, 1969)

| No. de Exp. | A | | B | | C | | D | |
|-------------|-------------------|-----|-------------------|-----|-------------------|-----|-------------------|-----|
| | dpm/min-Prom. (%) | (%) |
| 1 | 7640 | 99 | 7734 | 100 | 5286 | 66 | 248 | 3 |
| | 7360 | | 7391 | | 4786 | | 248 | |
| 2 | -- | -- | 1220 | 100 | 984 | 83 | 32 | 2 |
| | -- | -- | 1264 | | 1030 | | 24 | |

Columna A - Homogenizado no fraccionado
 Columna B - Homogenizado reconstituido
 Columna C - Fracción particulada (con bacteroides)
 Columna D - Fracción citoplásmica (sin bacteroides)

tado en la fracción vegetal de los nódulos del Lupino, Serradela o Soya, sin embargo, los bacteroides del Lupino y la Serradela contienen esta enzima. Las fracciones vegetales son inhibitorias de la enzima del bacteroide, como lo son muchos extractos vegetales hacia la ALA sintetasa de otras bacterias, lo que hace dudosa la presencia de esta enzima en fracciones de la planta. En los nódulos de la Serra-

dela, la ALA sintetasa de los bacteroides es suficientemente activa para mantener la síntesis del hemo nodular y se ha observado un incremento de las formas crecidas en el laboratorio a la forma bacteroidal aislada de los nódulos. Por lo tanto, se ha supuesto que los bacteroides del Lupino y la Serradela contienen la secuencia completa de enzimas para la síntesis del ALA y su conversión al hemo. En las mismas Leguminosas, el mecanismo de síntesis del ALA por la fracción vegetal se desconoce, al igual que la actividad de las enzimas subsecuentes en la ruta biosintética del hemo (8).

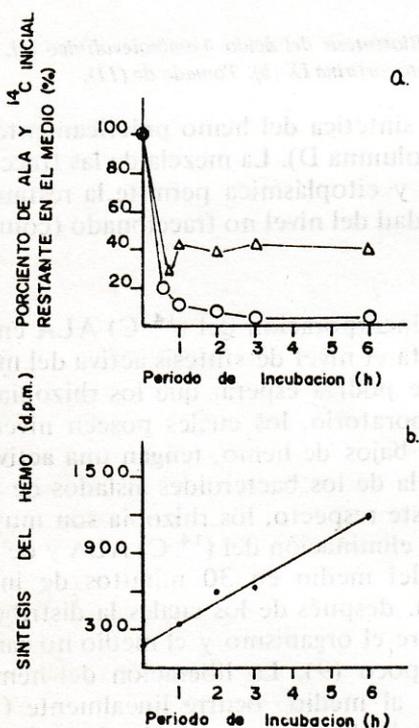


Figura 4. a), Cambios en ALA (o - o) y ^{14}C (Δ - Δ) extracelular durante la incubación de *Rhizobium lupini* crecido bajo condiciones de laboratorio. b), Síntesis del hemo por la fracción particulada durante la incubación, liberado y detectado en la fracción citoplásmica (tomado de 9).

Si los bacteroides son los responsables de la producción del hemo para la Lb, el sistema de control debe regular internamente la producción y un mecanismo adicional para regular su excreción, así como su integración con la apoLb. Cuando se adicionan concentraciones diferentes de hemo a alícuotas de nódulos homogenizados, y se incuban en presencia de (^{14}C) ALA por 8 hrs, se observa una inhibición máxima de la síntesis del hemo en un 50% a una concentración del hemo de 1×10^{-4} M (6), lo que indica que en homogenizados de nódulos la síntesis del hemo a partir del (^{14}C) ALA está sujeta a un control por retroalimentación negativa. Además, ya que se sabe que la protoporfirina IX y la cobalamina se encuentran presentes en grandes cantidades dentro de los nódulos radicales, ambos tetrapirroles también tienen un efecto inhibitorio sobre la síntesis del hemo a partir del (^{14}C) ALA (6).

Otros trabajos (13) indican que hay una síntesis coordinada del hemo y la apohemoglobina en las células eritroides de los vertebrados, donde parece que la apoproteína es esencial para que se exporte

tación en la ruta biosintética del hemo. De manera inversa, cuando la síntesis de la apoproteína se reduce (f y g), la concentración del hemo libre se incrementa, y se presenta la inhibición por retroalimentación (h) de la síntesis del hemo.

CONCLUSION

Finalmente, a manera de conclusión, se puede apoyar con un alto grado de confianza, con base en los experimentos y resultados que se presentan en los párrafos anteriores, la aseveración referente a que la Lb es el producto biosintético de la relación simbiótica entre el vegetal y la bacteria. Sin embargo, es necesario, todavía, caracterizar detalladamente estos sistemas y aplicar las experiencias resultantes a otros sistemas simbióticos en los cuales se produzcan Lbs o hemoglobinas relacionadas, como en el caso de *Rhizobium-Parasponia* o *Frankia*-no Leguminosas, con el objeto de aportar elementos de juicio que permitan explicar cual fue el origen de esta síntesis simbiótica, y su relación con otros sistemas similares.

REFERENCIAS

- 1.— Appley, C. A. (1984). Leghemoglobin and *Rhizobium* Respiration. *Ann. Rev. Plant Physiol.* 35: 443-478.
- 2.— Arredondo, P. R. (1985). La leghemoglobina, una globina vegetal. *Bol. Educ. Bioq.* 2(3): 3-8.
- 3.— Arredondo, P. R. (1983): Detección y purificación parcial de la leghemoglobina de *Crotalaria pumila*, Ort. (Leguminosae). Tesis Profesional. Fac. de Ciencias, UNAM. 61 pp.

- 4.— Cutting, J. A. y Schulman, H. M. (1969): The site of heme synthesis in soybean root nodules. *Biochim. Biophys. Acta*, 192: 486-493.
- 5.— Cutting, J. A. y Schulman, H. M. (1971): The biogenesis of leghemoglobin: The determinant in the *Rhizobium*-legume symbiosis for leghemoglobin specificity. *Biochim. Biophys. Acta*, 229: 58-62.
- 6.— Cutting, J. A. y Schulman, H. M. (1972): The control of heme synthesis in soybean root nodules. *Biochim. Biophys. Acta*, 261: 321-327.
- 7.— Dilworth, M. J. (1969): The plant as the genetic determinant of leghemoglobin production in the legume root nodules. *Biochim. Biophys. Acta*, 184: 423-441.
- 8.— Dilworth, M. J. y Appleby, C. A. (1979): Leghemoglobin and *Rhizobium* hemoproteins. En: *A treatise on the nitrogen fixation*. Sections I and II (editado por Hardy, R. W., Bottomley, F. y Burns, R. C.). Wiley-Interscience, Pub., NY, USA. pp. 671-764.
- 9.— Godfrey, C. A. y Dilworth, M. J. (1971): Haem biosynthesis from (¹⁴C) - δ-aminolevulinic acid in laboratory grown and root nodule *Rhizobium lupini*. *J. Gen. Microbiol.* 69: 385-390.
- 10.— Lee, J. S., Brown, G. G. y Verna, D. P. S. (1983): Chromosomal arrangement of leghemoglobin genes in soybean. *Nucl. Acids Res.* 11: 5541-5553.
- 11.— Lehninger, A. L. (1977): *Biochemistry*. Worth Pub. Co., NY, USA. pp. 719.
- 12.— Margulis, L. (1971): Symbiosis and evolution. *Sci. Am.* 295(2): 49-57.
- 13.— Yoda, B. e Israels, L. G. (1972): Transfer of heme from mitochondria in rat liver cells. *Can. J. Biochem.* 50: 633-637.

FORMACION DE ESTEROIDES EN LA UNIDAD FETO-PLACENTARIA

María Eugenia Salinas y Mejía. Washington University School of Medicine, 4911 Barnes Hospital Plaza, St. Louis M. USA.

Durante muchos años ha sido de gran interés reconocer los cambios hormonales importantes que ocurren durante el embarazo. Este interés en la endocrinología de la gestación ha permitido el aislamiento e identificación de numerosos esteroides,

como son: progesterona, pregnandioli, estrona, estradiol, estriol, etc.

La placenta ha recibido más atención a partir de 1905, cuando Halban (1) señaló su funcionamiento

como el de un órgano endócrino temporal. Sin embargo, muchos estudios posteriores demostraron que la placenta no puede sintetizar esteroides *de novo* a partir de acetato, como lo hacen otros tejidos endócrinos como las glándulas adrenales y gónadas. Los precursores provenientes de la madre o del feto son esenciales para la formación de hormonas esteroideas placentarias. Por otro lado, los estudios en el feto revelan la carencia de ciertas enzimas para una esteroidogénesis completa. Todo esto llevó al concepto de unidad feto placentaria propuesto por Diczfalusy en 1964 (2). Los dos sistemas se complementan uno al otro, ya que las enzimas de que carece el feto están presentes en la placenta y viceversa. De esta manera, el feto y la placenta juntos pueden elaborar la mayoría si no todos, los esteroides activos asociados con el embarazo.

El organismo materno influye también en las funciones placentaria y fetal y las hormonas fetoplacentarias ejercen efectos sobre la madre. Por lo tanto, la endocrinología del embarazo interrelaciona al feto, la placenta y la madre.

SINTESIS DEL COLESTEROL.

En varios tejidos endócrinos el colesterol es el precursor de los esteroides hormonales, los cuales pueden ser sintetizados a partir de acetato.

La capacidad de la placenta para sintetizar colesterol ha sido investigada. Los estudios *in vitro* en preparaciones placentarias, demostraron que existe formación de colesterol a partir de acetato, vía escualeno y lanosterol. Sin embargo, al perfundir acetato a placentas de embarazos a término, se formó muy poco colesterol (3). Parece entonces que la placenta tiene una capacidad muy limitada de síntesis de colesterol, no hay cambios en el embarazo cuando se encuentra incrementada notablemente la esteroidogénesis. Por lo tanto la placenta depende del feto y de la madre para la biosíntesis de colesterol. Diversos tejidos fetales tienen capacidad para sintetizar colesterol a partir de acetato, los principales son los de las glándulas suprarrenales, el hígado y los testículos. Otros tejidos también sintetizan colesterol pero en forma limitada. El feto utiliza el colesterol que sintetiza para la producción de hormonas esteroides y una parte pequeña de él es secretada a la placenta. En resumen, se estima que un 20% del colesterol fetal proviene de la madre y que el potencial del feto para suplir el colesterol necesario para la esteroidogénesis placentaria también es limitado.

Bloch (4) fue de los primeros en señalar que el colesterol materno es usado como precursor en la

síntesis de progesterona. Siguió el colesterol deuterado administrado a una mujer embarazada y encontró pregnandiol deuterado en la orina en forma de glucuronato de sodio. Calculó que la mayor parte del pregnandiol fue formado del colesterol administrado, probablemente por la placenta, a través de la producción de progesterona. Estos datos fueron confirmados por Davis y colaboradores (5). Ellos estimaron que dos tercios del pregnandiol excretado a mitad del embarazo se derivó del colesterol plasmático materno. La importancia del colesterol materno, como precursor de esteroides hormonales, fue establecida por Hellig y colaboradores (6). Después de administrar colesterol radiactivo a una mujer embarazada, se midió la actividad específica del colesterol en sangre materna, de la progesterona en placenta y del pregnandiol en orina. La conclusión fue que la progesterona tiene un solo precursor: el colesterol materno.

Recientemente se ha investigado cómo se utiliza el colesterol plasmático materno por la placenta y el feto. Simpson y colaboradores (7) cultivaron células de coriocarcinoma y demostraron que estas células utilizan preferentemente el colesterol derivado de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). El mecanismo de penetración puede ser similar al propuesto por Goldstein (8) y Brown (9) para fibroblastos humanos. Las células del coriocarcinoma contienen receptores específicos en la membrana plasmática que tienen una alta afinidad de unión por las LDL. La internalización de las LDL ocurre a través de un proceso de endocitosis adsorptiva, y las partículas formadas por endocitosis se fusionan con los lisosomas. Las proteasas lisosomales hidrolizan el componente proteico y dejan libre a los ésteres de colesterol, los que son hidrolizados por una lipasa lisosomal para producir colesterol y ácidos grasos libres; el colesterol es entonces usado en la esteroidogénesis. La cantidad de colesterol utilizado dependerá del número de receptores específicos; también ha sido demostrada una alta afinidad de unión en algunos tejidos fetales. Es interesante que los sitios de mayor afinidad se encuentran en los testículos y glándulas adrenales del feto, tejidos que también son importantes para la síntesis de esteroides hormonales. El feto también puede usar las LDL como fuente de colesterol, además de la síntesis *de novo*.

SINTESIS DE PROGESTERONA.

La progesterona es una de las hormonas más importantes que se sintetizan durante el embarazo. En el primer trimestre el cuerpo lúteo es el responsable primario de la síntesis, en el segundo y tercer

trimestres el sitio principal de síntesis es la placenta. Se ha observado que la muerte fetal y la anencefalia no reducen significativamente los niveles plasmáticos de progesterona en la madre o la excreción urinaria de pregnandioli. También, cuando se liga el cordón umbilical a la mitad del embarazo, no se afecta la excreción de pregnandioli. Por lo tanto, la contribución del feto a la poza de colesterol es mínima.

La progesterona y su precursor, la pregnenolona, son sintetizados eficientemente por la placenta a partir del colesterol que está disponible. La conversión de colesterol a progesterona requiere de varios pasos enzimáticos: el colesterol se transforma en pregnenolona por acción del complejo 20-22 desmolasa que produce la liberación de 6 carbonos de la cadena lateral del colesterol. La pregnenolona es convertida a progesterona por el complejo 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa - Δ^5 - Δ^4 -isomerasa.

SINTESIS DE COLESTEROL Y PROGESTERONA.

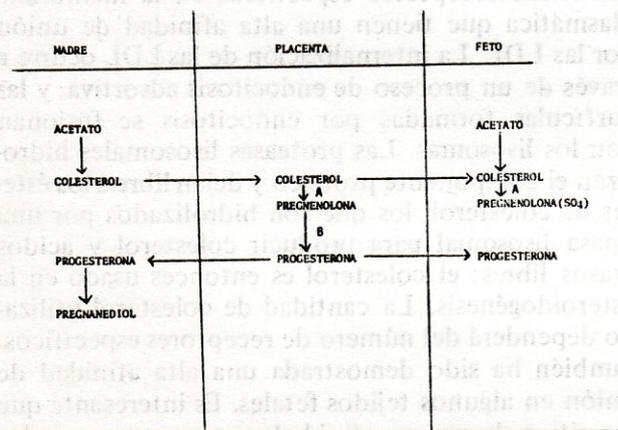


Figura 1. Las enzimas son: A: 20-22 Desmolasa; B: 3β -Hidroxiesteroide deshidrogenasa y $\Delta^5,4$ Isomerasa.

Una pequeña fracción de pregnenolona puede ser formada por el feto. Una vez que se forma la progesterona, el 90% de ella se secreta hacia la madre, donde se metaboliza a pregnandioli. El resto de la progesterona se secreta hacia el feto donde es el precursor de otros esteroides. Esto es importante porque el feto, en contraste con la placenta, tiene una capacidad limitada para convertir Δ^5 - 3β -hidroxiesteroides; como el colesterol y la pregnenolona,

a Δ^4 -3-ceto esteroides como la progesterona. Al hacer la perfusión de fetos con acetato o colesterol se demostró la formación de colesterol y pregnenolona, respectivamente, pero la formación de progesterona fue mínima o nula. Entonces, el feto tiene una amplia actividad de 20-22 desmolasa pero carece del complejo 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa-isomerasa (Fig. 1). La síntesis de progesterona durante el embarazo es por lo tanto, una función principalmente de la placenta, de lo que se concluye que el papel fundamental de la placenta es la formación de Δ^4 -3-ceto-esteroides a partir de Δ^5 3β -hidroxiesteroides.

SINTESIS DE DEHIDROEPIANDROSTERONA.

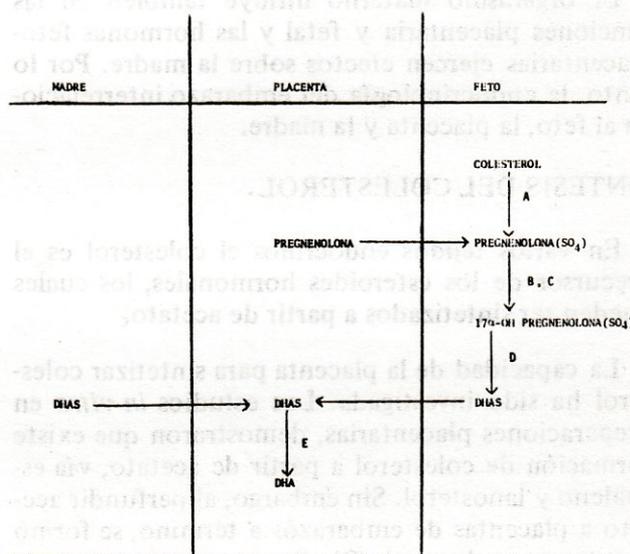


Figura 2. A: 20-22 Desmolasa; B: 17 α -Hidroxiilasa. C: Sulfocinasa. D: 17,20 Desmolasa. E: Sulfatasa.

SINTESIS DE ANDROGENOS Y ESTROGENOS.

La síntesis de andrógenos y estrógenos durante el embarazo implica la participación de muchas enzimas, así como la interacción feto-placenta-madre. Ni la ligadura del cordón umbilical, ni la muerte fetal reducen de manera importante la excreción de progesterona y pregnenolona; por el contrario sí disminuye marcadamente la excreción de estrógenos maternos. Esta disminución en la excreción de estrógenos también se aprecia en los embarazos con feto anencefálico. Esto demuestra que algunas de las enzimas clave para la síntesis de estrógenos están ausentes de la placenta y que el feto asume un papel importante en este proceso.

Las glándulas suprarrenales son el sitio principal

SINTESIS DE 16 α -HIDROXI DEHIDROEPIANDOSTERONA SULFATO Y ESTRIOL.

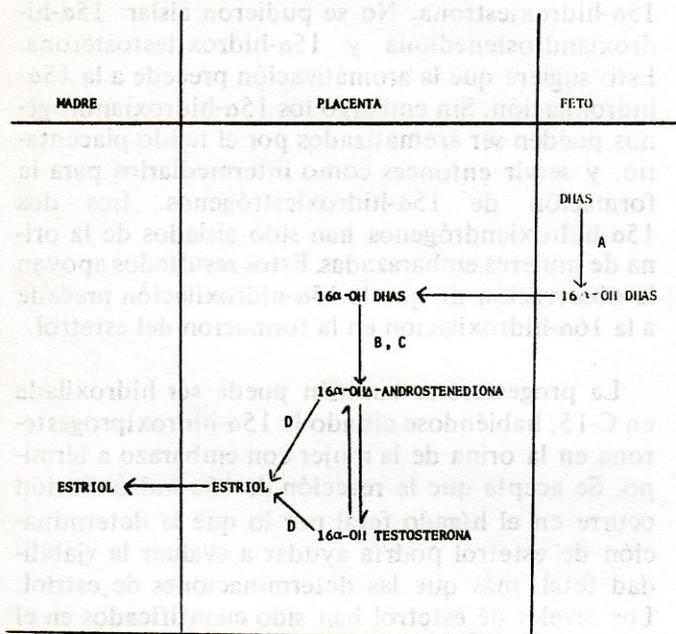


Figura 3. A: 16 α -Hidroxilasa. B: Sulfatasa. C: 3 β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa-Isomerasa. D: Aromatasa.

de síntesis de andrógenos durante el embarazo. El sulfato de dehidroepiandrosterona (DHAS) es sintetizado *de novo* por las glándulas adrenales del feto (Fig. 2); aunque también pueden ser utilizados como precursores parte del colesterol o de la pregnenolona. La 20-22 desmolasa está presente tanto en la placenta como en el feto.

SINTESIS DE 17 β -ESTRADIOL.

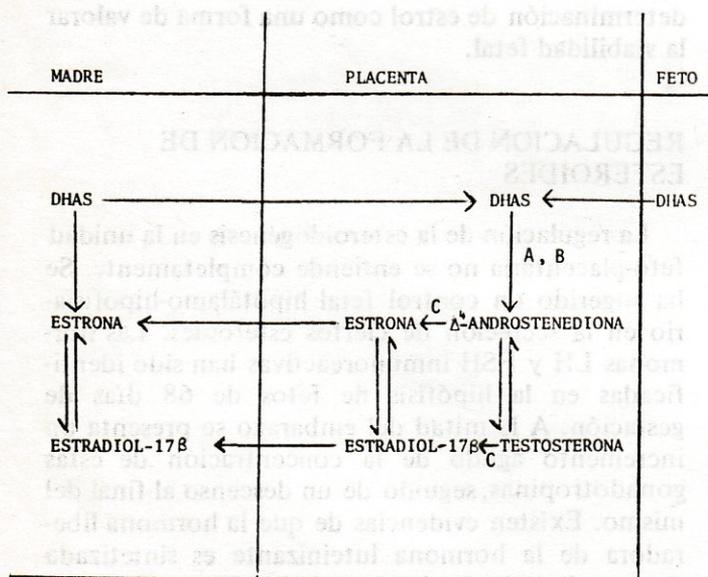


Figura 4. A: Sulfatasa B: 3 β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa-Isomerasa. C: Aromatasa.

En el feto, el colesterol y la pregnenolona son rápidamente conjugados a sulfato a través de la reacción catalizada por la sulfocinasa de la glándula adrenal y de otros tejidos fetales. El sulfato de pregnenolona es hidroxilado en C-17 para formar el sulfato de 17 α -hidroxipregnenolona. La remoción de la cadena lateral es catalizada por la 17-20 desmolasa para formar el DHAS. Las dos enzimas mencionadas son específicas del feto y no están presentes en la placenta. Una vez formado el DHAS, una pequeña parte es secretada a la placenta, vía circulación umbilical. La mayor parte es hidroxilado en C-16, en el feto, formando 16 α -hidroxi-DHAS que después es secretado a la placenta donde es metabolizado (fig. 3). La placenta posee gran actividad de sulfatasa que por hidrólisis produce DHA y 16 α -hidroxi-DHA, que son utilizados por la placenta como precursores de estrógenos.

Durante el primer trimestre, la mayoría de los estrógenos excretados en la orina materna provienen del cuerpo lúteo o del DHAS materno. A medida que el embarazo progresa, la secreción de la glándula adrenal fetal se incrementa significativamente y, en el segundo y tercer trimestre, es relevante la contribución fetal para la formación de estrógenos.

El DHAS, ya sea que provenga de la madre o del feto, puede rápidamente ser convertido a estrón y estradiol (Fig. 4). El DHAS es hidrolizado y luego convertido por la placenta en androstenediona por acción del complejo 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa-isomerasa, en una conversión similar a la que ocurre de pregnenolona a progesterona. Por aromatización la androstenediona se convierte a estrón. El grupo 17-ceto también puede ser reducido, formándose testosterona y estradiol.

Como la placenta tiene una gran capacidad para formar estrógenos, las cantidades de androstenediona o testosterona secretadas hacia la madre o el feto son mínimas. La estrón y el estradiol son secretados principalmente hacia la madre, donde tiene lugar su conversión a estríol. Más o menos el 90% de los estrógenos excretados durante el embarazo está constituido por estríol. Si la placenta tiene limitada la actividad de 16 α -hidroxilasa, la formación de estríol puede ocurrir por otra vía; el feto debe ser responsable de la formación de los precursores de estríol. La vía más importante es la formación de 16 α -hidroxi-DHA. Otros metabolitos también pueden ser substratos. Se ha reportado que la aromatización de esteroides neutros o la formación de estrógenos también puede ocurrir en el hígado fetal.

SINTESIS DE GLUCOCORTICOIDES Y MINERALOCORTICOIDES.

Se sabe que la glándula adrenal fetal es especialmente activa en la síntesis de DHA y DHAS, que son precursores importantes en la formación de estrógenos. Estos esteroides C-19 pueden ser sintetizados *de novo* y ser utilizados como precursores de la placenta. Como la glándula adrenal fetal tiene una deficiencia del complejo 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa-isomerasa, la formación de esteroides α - β no saturados es muy limitada, hay preponderancia de Δ^5 - 3β -hidroxiesteroides, sin embargo parte de la progesterona sintetizada en la placenta es secretada hacia el feto, donde puede sufrir hidroxilación en las posiciones 11β , 17α y 21 , dando como resultado la formación de cortisol, el glucocorticoide biológicamente más activo. Las enzimas responsables de la formación del cortisol puede demostrarse a las 8 semanas de la gestación. A mitad del embarazo puede demostrarse la hidroxilación en 18 , con la formación del mineralocorticoide aldosterona. También se ha observado la formación de deoxicorticosterona. El aislamiento de estos compuestos en la glándula adrenal mostró que rápidamente son conjugados con sulfato.

En el feto de 20 semanas el cortisol formado es convertido a cortisona por la enzima 11β -deshidrogenasa, reacción que no se lleva a cabo en forma reversible. No se conoce el significado fisiológico de la no transformación de cortisona a cortisol. Se ha postulado que el cortisol fetal puede ser importante en la iniciación del trabajo de parto, así como en la maduración pulmonar fetal.

FORMACION DE ESTROGENOS 15α -HIDROXILADOS.

Los estrógenos una vez formados en el embarazo pueden ser hidroxilados en varias posiciones de la molécula. El interés se ha enfocado en la posición C-15. Los estrógenos urinarios del último trimestre del embarazo que fueron aislados primeramente son la 15α -hidroxiestrona, el 15α -hidroxiestradiol y el 15α -hidroxiestriol o estetrol. El estetrol se ha identificado como el metabolito principal en la orina de recién nacidos. El precursor más importante es el estradiol, aunque también pueden usarse los esteroides fenólicos y neutros. La estrona, el sulfato de estrona y el estradiol pueden ser convertidos a 15α -hidroxiestradiol por el hígado fetal y también pueden ser aislados del mismo órgano cuando se perfunde estrona o estradiol a la unidad fetoplacentaria.

Al perfundir al feto androstenediona y testosterona también se formaron 15α -hidroxiestradiol y 15α -hidroxiestrona. No se pudieron aislar 15α -hidroxandrostenediona y 15α -hidroxitestosterona. Esto sugiere que la aromatización precede a la 15α -hidroxilación. Sin embargo los 15α -hidroxiantrógenos pueden ser aromatizados por el tejido placentario, y servir entonces como intermediarios para la formación de 15α -hidroxiestrógenos. Los dos 15α -hidroxiantrógenos han sido aislados de la orina de mujeres embarazadas. Estos resultados apoyan la observación de que la 15α -hidroxilación precede a la 16α -hidroxilación en la formación del estetrol.

La progesterona también puede ser hidroxilada en C-15, habiéndose aislado la 15α -hidroxiprogesteronona en la orina de la mujer con embarazo a término. Se acepta que la reacción de 15α -hidroxilación ocurre en el hígado fetal por lo que la determinación de estetrol podría ayudar a evaluar la viabilidad fetal, más que las determinaciones de estriol. Los niveles de estetrol han sido cuantificados en el plasma materno, la orina y el líquido amniótico de embarazos normales y patológicos. En estos fluidos los niveles de estetrol se incrementan conforme progresa la gestación. Al final del embarazo los valores son los más altos. El estetrol urinario corresponde aproximadamente a $1/10$ del estriol. La proporción de estriol: estetrol no conjugado es de 4:1. El estetrol plasmático al final del embarazo es de aproximadamente 1.2 ng/ml, que corresponde a 7 tantos de lo observado a las 20 semanas de gestación. A pesar de que se ha ampliado notablemente el estudio de la 15α -hidroxilación, no existen a la fecha resultados concluyentes, que permitan usar la determinación de estetrol como una forma de valorar la viabilidad fetal.

REGULACION DE LA FORMACION DE ESTEROIDES

La regulación de la esteroidogénesis en la unidad feto-placentaria no se entiende completamente. Se ha sugerido un control fetal hipotálamo-hipofisario en la secreción de ciertos esteroides. Las hormonas LH y FSH inmunoreactivas han sido identificadas en la hipófisis de fetos de 68 días de gestación. A la mitad del embarazo se presenta un incremento agudo de la concentración de éstas gonadotropinas, seguido de un descenso al final del mismo. Existen evidencias de que la hormona liberadora de la hormona luteinizante es sintetizada durante la vida fetal, y que la hipófisis puede responder a su presencia con incremento en la secreción de gonadotropinas (10).

La ACTH también es secretada por la hipófisis fetal a mitad del embarazo. La secreción de testosterona por los testículos fetales se inicia alrededor de la décimo primera semana de gestación, tiempo que corresponde a una diferenciación sexual temprana. En ésta edad del embarazo se presente también el pico de secreción de la gonadotropina coriónica (hCG) y la LH está baja. Por lo tanto, se postula que la hCG es el estímulo trófico principal para la secreción de testosterona por las células de Leydig en los estadios iniciales, mientras que las gonadotropinas hipofisarias se encargan de mantener la secreción de testosterona en la gestación avanzada, para la diferenciación sexual completa. Las gonadotropinas son también responsables de los cambios en la maduración del ovario, pero la secreción de los esteroides por el ovario, durante la vida fetal, es de importancia limitada.

La administración de hCG al feto produce la secreción de grandes cantidades de DHA. Este efecto se observa también en el recién nacido. Si el DHA es el precursor principal de la síntesis de estrógenos por la placenta, éste puede ser el mecanismo por el cual la hCG puede regular la concentración de estrógenos formados. La producción adrenal de esteroides es estimulada por la ACTH. La acción trófica de la ACTH es importante en el embarazo avanzado, mientras que la hCG juega un papel importante en los primeros meses de la gestación.

La información sobre el papel funcional de los metabolitos esteroidales en la regulación de la esteroidogénesis es también limitada. Sin embargo, hay datos que demuestran la inhibición de algunas enzimas clave, por ejemplo la enzima placentaria 3β -hidroxi esteroide deshidrogenasa, que es esencial para la formación de progesterona a partir de pregnenolona. Esta enzima puede ser inhibida por diversos esteroides, incluyendo el estradiol, la androstenediona y la progesterona. También se ha reportado que algunos metabolitos inhiben la actividad de aromatasas en placenta, la enzima responsable de la formación de estrógenos.

La conjugación de esteroides por el feto puede ser un mecanismo por el cual éste se protege a sí mismo de la acción biológica de algunos esteroides. La actividad de sulfatasa que hidroliza esteroides conjugados, puede jugar un papel regulatorio de la biosíntesis de estrógenos en la placenta. Se observa que hay varias vías enzimáticas donde se puede regular la esteroidogénesis durante el embarazo, sin embargo para entender mejor estos mecanismos es necesario tener más información a través de posteriores investigaciones.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Halban, J. (1905): Arch. Gynaekol 75: 353. citado por: Diczfaluzi E. (1974). Endocrine functions of the human fetus and placenta. Am. J. Obstet. Gynecol. 119: 419-433.
- 2.— Diczfaluzi, E. (1964): Endocrine functions of the human feto placental unit. Fed. Proc. 23:791.
- 3.— Solomon, S., Bird, C. E. y Hing. W. (1967): Formation and metabolism of steroids in the fetus and placenta. Recent Prog. Horm. Res. 23: 297
- 4.— Bloch, K. (1945). The biological conversion of cholesterol to pregnanediol. J. Biol. Chem. 157: 661-665.
- 5.— Davis, M.E., Plotz, E.J. y Le Roy G.V. (1956): Hormones in human reproduction. Part I. Metabolism of progesterone. Am. J. Obstet. Gynecol. 72: 740-746.
- 6.— Hellig, H., Gattereau, D. y Le Febvre Y. (1970): Steroid production from plasma cholesterol: I conversion of plasma cholesterol to placental progesterone in humans. J. Clin Endocrinol. Met. 30: 624-631.
- 7.— Simpson, E. R., Porter, J. C. y Milewich L. (1978): Regulation by plasma lipoproteins of progesterone biosynthesis and 3-hydroxy-3 methyl glutaryl coenzyme A reductase activity in cultured human chorio carcinoma cells. J. Clin Endocrinol. Met. 47: 1099-1105.
- 8.— Goldstein, J. L. y Brown, M. S. (1974): Binding and degradation of low density lipoproteins by cultured human fibroblast. J. Biol. Chem. 249: 5153-5162.
- 9.— Brown, M. S., Kovanen, P. T. y Goldstein J. L. (1979): Receptor-mediated uptake of lipoprotein-cholesterol and its utilization for steroid synthesis in the adrenal cortex. Recent. Prog. Horm. Res. 35: 215-275.
- 10.— Clements, J. A., Reyes, F. I. y Winter, J. S. (1976): Studies on human sexual development: III. Fetal pituitary and serum, and amniotic fluid concentrations of LH, CG, and FSH. J. Clin Endocrinol Met. 42: 9-12.

REFERENCIAS GENERALES

- 1.— Kaplan, S. L. y Grumbach M. M. (1976): The ontogenesis of human faetal hormones. II. Luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH). Acta Endocrinol 81. 808-829.
- 2.— Schwargel, W. C., Kruggel, W. C. y Brodie,

estrogen biosynthesis: VIII. The development of inhibitors of the enzyme system in human placenta. *Endocrinology* 92: 866-880.

3.- Ferin, M., Van Uugt, D. y Wardlaw, S. (1984):

The hypothalamic control of the menstrual cycle and the role of endogenous opioid peptides. *Recent. Progress Horm. Res.* 40: 441-485.

LA INTERLEUCINA 1: CARACTERIZACION Y SU FUNCION EN LA REGULACION DEL SISTEMA INMUNE

Celia Parra, Felipe Masso, Ignacio Rayón y Luis F. Montaña, Departamento de Inmunología y Bioquímica, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Calzada de Tlalpan 4502, México, 14080, D.F.

La interleucina 1 (IL-1) es parte de la familia de moléculas que se conoce desde 1970, las cuales se agrupan bajo el nombre genérico de factores activantes de: linfocitos, de timocitos, de crecimiento para células T, etc. Las moléculas de esta familia inducen o transmiten señales de crecimiento y diferenciación entre varias estirpes celulares y probablemente son los principales efectores tanto de la regulación inmune como de los procesos inflamatorios. Todas las actividades de esta familia de moléculas fueron finalmente comprendidas, en 1980, al título genérico de interleucinas. El nombre de interleucinas se decidió darlo debido a que los efectos de esta sustancia se dan exclusivamente sobre leucocitos los cuales incluyen a todas las poblaciones de linfocitos que se conocen.

La historia de la IL-1, ha sido similar a la de otras moléculas, se conocía desde hacía tiempo, pero debido a que sus actividades son numerosas y muy variadas, la misma proteína había recibido diferentes nombres y estaba reportada con diversas siglas. Las actividades hasta hoy reconocidas de la IL-1 se resumen en la tabla 1. Es importante mencionar que aún no está claro si los efectos que se incluyen en la tabla son o no directos; a manera de ejemplo se puede decir que la liberación de aminoácidos del músculo esquelético (proteólisis muscular) es secundaria a un incremento en la producción y liberación de prostaglandina E₂ la cual a su vez es inducida por IL-1.

El descubrimiento de la IL-1 fue accidental. Ocurrió durante un experimento donde se intentaba demostrar la acción supresora de células activadas con antígenos de eritrocitos de carnero, sobre

células T estimuladas con fitohemaglutinina (PHA); en uno de los controles del experimento que incluía eritrocitos humanos, timocitos murinos y PHA, se detectó una variable actividad mitogénica para los timocitos. Eventualmente se demostró que esto se debía a la contaminación por monocitos ya que al incluir intencionalmente dichas células purificadas, el fenómeno de actividad mitogénica para los timocitos era constante. Al proseguir éste estudio, se describió un mediador soluble liberado por los monocitos que incrementaba la mitogénesis de los timocitos de manera directa o en presencia de concentraciones submitogénicas de PHA. En base a ésta propiedad se mantiene la definición actual de la interleucina 1.

Una unidad de IL-1 es considerada como la cantidad de interleucina que se requiere para duplicar la respuesta proliferativa de la subpoblación de timocitos murinos que carecen del receptor para la aglutinina de cacahuate y se asemejan más a las células T maduras (timocitos PNA⁻), en presencia de concentraciones submitogénicas de PHA o concanavalina A (Con-A). El ensayo clásico para demostrar la presencia y/o actividad de IL-1 fue reportado por Mizel, aunque actualmente se empieza a utilizar la reacción de activación de linfocitos la cual parece ser mucho más sensible.

Abreviaturas utilizadas: IL-1 = interleucina 1; PGE₂ = prostaglandina E₂; PNA = aglutinina de cacahuate; pI = punto isoelectrico; Kd = kilodaltons; HLA = antígeno de leucocitos de humano; TsF = factor soluble liberado por células T supresoras; RNAm = ácido ribonucleico mensajero; LPS = lipopolisacárido de *E. coli*; PHA = fitohemaglutinina; Con-A = concanavalina A; PHA = acetato de forbol mirístico.

La interleucina 1 es un polipéptido que en su forma secretada pesa 15 kilodáltons (Kd) y carece de residuos de carbohidratos. El RNAm que codifica para IL-1 en las células productoras de ésta molécula induce una proteína de aproximadamente el doble de tamaño, 35 Kd, la cual es procesada post-traduccionalmente de manera intracelular, a su forma extracelular. La naturaleza del estimulante de la célula productora de IL-1 determina si la molécula se produce y acumula en la célula o si tam-

La purificación de IL-1 había tenido muchos problemas hasta 1977, ya que, aunque la superinducción de monocitos humanos o murinos producía cantidades apreciables de la molécula, se requería de un medio de cultivo que contuviese suero fetal. Afortunadamente ese mismo año se descubrió una línea murina clonada de macrófagos conocida como P-388.D1, la cual crece y secreta IL-1 cuando se estimula con acetato de forbol mirístico (PMA) en medios de cultivo carentes de suero fetal bovino.

ACTIVIDADES RECONOCIDAS DE LA IL-1

TABLA I

Protege

A las células T de factores solubles supresores

Estimula

- La secreción del reactivo de fase aguda
- La reabsorción del cartílago
- La proteólisis muscular
- La proliferación y diferenciación de linfocitos B
- La producción de linfocinas por células T
 - factor estimulador de colonias
 - factor de crecimiento de células B

Actúa como

- Comitógeno para timocitos y células T periféricas
- Pirógeno endógeno

Activa

- Células sinoviales
- Células T cooperadoras

Disminuye

- Los niveles de citocromo P₄₅₀ en hepatocitos

Incrementa

- La expresión de receptores para IL-2 en hepatocitos
- La citotoxicidad de células "natural killer"
- La quimiotaxis, degranulación y liberación de neutrófilos por médula ósea
- La producción de superóxido por granulocitos

Induce

- La liberación de activador de plasminógeno por condrocitos
- La quimiotaxis de macrófagos
- La liberación de colagenasa por fibroblastos y células sinoviales
- La producción de PGE₂ por células vasculares, macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y sinoviales
- La liberación intracelular de ácido araquidónico por células endoteliales y sinoviales, macrófagos, fibroblastos
- Sueño
- Neutrofilia
- Secuestro de Fe y Zn en tejidos

bién se secreta hacia el ambiente extracelular; en consecuencia, agentes tales como las partículas de látex, lipopolisacaridos (LPS) y el zimósán estimulan un incremento de los valores intra y extracelulares de IL-1, mientras que las partículas de sílice y el acetato de forbol mirístico estimulan únicamente el incremento extracelular de IL-1. En monocitos humanos este efecto es secundario al envejecimiento de la célula, la cual pierde su función secretora pero no su capacidad de síntesis.

No es raro encontrar reportes que hablan de IL-1 intracelular de mucho mayor peso molecular que probablemente representan únicamente agregados de la molécula. La IL-1 secretada por la línea J774 tiene un peso de 75 a 85 Kd. La IL-1 también es degradada a partículas más pequeñas de 2 a 4 Kd, que son detectables en la orina y que carecen de casi toda su actividad biológica, a excepción de su actividad de comitógeno para timocitos, la cual persiste.

En 1983 Krakauer descubrió una clona derivada de la línea de un linfoma histiocítico humano llamada THP-1 que también crece en medios de cultivo carentes de suero fetal bovino y que secreta IL-1 cuando se estimula con sílice o LPS. Recientemente se ha demostrado que en monocitos de humano estimulados con LPS en presencia de interferón gamma exógeno o derivado de células natural killer activadas, incrementan su producción y secreción de IL-1 al medio externo.

La IL-1 murina fue inicialmente purificada de los sobrenadantes de células P-388.D1 estimuladas con PMA. El protocolo consiste en la precipitación inicial del sobrenadante del medio de cultivo con sulfato de amonio al 65%, seguido de cromatografía hidrofóbica en fenilsefariosa, cromatografía de filtración en gel e isoelectroenfoque preparativo. A últimas fechas se prefiere la utilización de la cromatografía de afinidad en la que se usa un antisuero heterólogo, preparado en cabra contra IL-1 murina.

La interleucina 1 murina muestra una gran heterogeneidad de carga con puntos isoeléctricos de 4.9, 5.0 y 5.1. Lo mismo se ha observado en la IL-1 de humano en la cual se han determinado puntos isoeléctricos de 5.2, 5.4, 6.0 y 6.8.

Generalmente se acepta clasificar a la IL-1 derivada de células periféricas de humano como de dos tipos, la de pI 5.2 y la de 6.8 ya que se ha demostrado que son diferentes. La IL-1 con pI 6.8 es sensible al calor, no se une a Con-A lo cual sugiere que carece de grupos glicosídicos o manosídicos y la alteración de los grupos sulfhidrilo en su molécula destruye su actividad biológica. En contraste, la IL-1 con pI 5.2 es resistente al calor y a sustancias o reactivos con grupos sulfhidrilo. Debido a que ambos tipos de IL-1 se inactivan con fenilglioxal, se puede concluir que los residuos de arginina en la molécula de IL-1 son críticos para una función biológica adecuada.

El hablar de dos tipos de IL-1 basados en sus puntos isoeléctricos no quiere decir que sean dos IL-1 diferentes, ya que la cantidad de sialización de ambas es muy similar y su función en los ensayos biológicos parece ser la misma. Se sospecha que la heterogeneidad en puntos isoeléctricos de la IL-1 murina es secundaria a diversos grados de ruptura proteolítica de la proteína de 35 Kd que se localiza intracelularmente y que genera diversas moléculas con la misma función pero de diferente tamaño y pI. La heterogeneidad de la IL-1 de humano proba-

blemente tiene una explicación diferente, se ha postulado que las diferentes interleucinas 1 son producto de una familia de genes. Una hipótesis similar se maneja para la interleucina 2 que al parecer consiste de un número no bien determinado de moléculas casi idénticas, pero que actúan sobre poblaciones celulares diferentes. Las hipótesis anteriores tuvieron mayor validez cuando se determinó que la secuencia de aminoácidos de la IL-1 de humano pI 6.8 varía muchísimo de la IL-1 murina con pI 5.0

Las diferentes poblaciones celulares capaces de producir IL-1 o factores similares a la IL-1 que actúan como comitógenos para timocitos se enlistan en la tabla 2. Los agentes capaces de estimular o inhibir la producción de IL-1 por parte de las poblaciones celulares se resumen en las tablas 3 y 4 respectivamente (fig. 1) Llama mucho la atención un reporte reciente que menciona un efecto sinérgico entre la IL-1 y el inhibidor urinario de la IL-1, que hace que la producción de PGE₂ se incremente de manera muy importante. Esta observación probablemente esta relacionada con los mecanismos de regulación, aunque la secuencia de eventos es aún difícil de dilucidar. A manera de ejemplo se puede decir que se ha documentado la liberación de IL-1 y del inhibidor específico de 22 Kd, por parte de monocitos estimulados con complejos inmunes.

La importancia de la IL-1 esta dada por sus nu-

POBLACIONES CELULARES PRODUCTORAS DE INTERLEUCINA 1

TABLA 2

Células no transformadas:

- Monocitos, macrófagos, células dendríticas
- Queratinocitos
- Células mesangiales de riñón
- Epitelio de la córnea
- Linfocitos B presentadores de antígeno
- Linfocitos B estimulados
- Células "natural killer"
- Fibroblastos
- Astrocitos
- Células de glioma
- Células de la epidermis
- Células endoteliales

Células transformadas:

- Lineas murinas derivadas de leucemias monocíticas
J-774 y P-388.D1
- Lineas humanas derivadas de leucemias monocíticas
M-20, THP-1^o, JUSK-1 y U-937
- Melanoma humano
- Linfocitos B humanos transformados con EBV
ROHA-9^{oo}
- Queratinocitos murinos transformados
PAM-212

^o existen reportes que niegan su capacidad de producir IL-1.

^{oo} depende de la presencia de IL-1 para crecer.

un linfoma T murino de muy alta afinidad (1 a 5×10^{-9} M) que nos hace pensar en la función posiblemente reguladora de crecimiento, de la IL-1.

El papel de esta molécula también parece relacionarse de manera importante con algunos estados patológicos como por ejemplo la artritis reumatoide, entidad en la que se ha observado que el bloqueo en la producción de IL-1 mejora los síntomas de la enfermedad.

La función de la IL-1 a nivel del sistema inmune no se reduce a su actividad de comitógeno para timocitos sino que también ejerce efecto sobre células T periféricas. Esta última población celular requiere de la participación de células presentadoras de antígeno la positivas para responder adecuadamente a los mitógenos, sin embargo se sabe que la adición externa de IL-1 suple la ausencia de células la positivas en ensayos de proliferación con mitógenos.

Se sabe que la IL-1 estimula la división de células T por su acción como cofactor ya sea para mitógenos o para antígenos, el estímulo combinado hace que la célula T libere interleucina 2 la cual induce a las células T poseedoras de receptor para interleucina 2 a entrar a la fase S del ciclo de generación celular. Su acción no sólo se limita a lo descrito anteriormente ya que se ha observado que es capaz de aumentar la expresión de receptores para IL-2 en las células T poseedoras de éstos.

Para que una célula T cooperadora proliferare requiere reconocer antígeno o mitógeno en asociación con moléculas del sistema principal de histo-

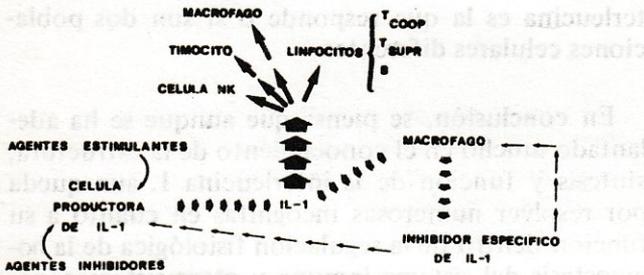


Figura 1. Mecanismo efector de la Interleucina 1.

meras acciones las cuales se describen en la tabla 1, sin embargo, queda claro que los mecanismos de acción de esta molécula son de dos tipos: a) actúa como mediador local en sitios de inflamación y b) actúa como hormona circulante. Esta última actividad merece especial atención ya que hace pensar que esta molécula no solo funciona en situaciones de inflamación sino que en realidad puede tener un papel más importante, al regular la homeostasis de funciones habituales por parte del organismo. No se debe olvidar que se ha demostrado la presencia de un receptor específico en células de

TABLA 3

AGENTES ESTIMULANTES DE LA PRODUCCION Y LIBERACION DE IL-1

| | |
|---|--|
| Acetato de forbol mirístico | Complejos inmunes en presencia de complemento |
| Lipopolisacárido de pared bacteriana | Componente 5a del complemento |
| Lípido A | Cristales de sílice, urato e hidroxüurea |
| Pared celular de bacterias gram positivas | Ionóforos de calcio °° |
| Muramildipéptido | Traumatismos |
| Exotinas bacterianas | Radiación ultravioleta (activa queratinocitos) |
| Zimosán | Estradiol |
| Hemaglutininas virales | Progesterona |
| RNA viral de doble cadena | Fisostigmina (estimula sistema parasimpático) |
| Linfocitos T activados ° | Interferon alfa y gamma °°° |

° a través de contacto celular y con restricción Ia.

°° para que la IL-1 funcione adecuadamente requiere de la presencia de calcio extracelular.

°°° solamente en presencia de cantidades subóptimas de LPS.

TABLA 4

AGENTES INHIBIDORES
DE LA PRODUCCION
Y SECRECION DE IL-1

Dexametasona
Cortisol
Acido acetil salicílico^o
Prostaglandina E^{2oo}
Ciclosporina A
Radiación ultravioleta de monocitos
Inhibidor urinario de IL-1
L-norepinefrina (estimula sistema simpático)

^o funciona debido a que inhibe a la lipociclooxigenasa.
^{oo} el efecto es secundario a un incremento en los niveles de AMPc.

compatibilidad en la superficie de las células presentadoras de antígeno. La ausencia de IL-1 afecta este reconocimiento pero la evidencia en contra de un papel directo de la IL-1 en la presentación de antígeno por parte de las células presentadoras es categórica; sin embargo, hay que reconocer que la respuesta de la célula T a un antígeno específico es proporcional a la cantidad de moléculas Ia y K¹ presentes en la membrana del macrófago. Se sabe que las células incapaces de secretar IL-1 al medio externo, como son los macrófagos fijados, expresan actividad de IL-1 en su membrana, con lo cual podrían de cualquier manera proveer una señal. Esta IL-1 de membrana también se ha localizado en células de la línea P-388.D1. La IL-1 activa básicamente a las células T cooperadoras e inhibe la producción de células T supresoras. Queda por definir si este efecto es secundario a la sobreproducción de células T cooperadoras que enmascaran a las células T supresoras, o si es un efecto directo. Además de lo anterior, la IL-1 protege a las células T cooperadoras de los efectos supresores inducidos por factores solubles liberados por células T supresoras. Recordar la producción de TsF-1, TsF-2 y Tsf-3 en la cascada de activación de células T supresoras.

Recientemente se ha sugerido que una función de la molécula Ia presente en la membrana de macrófagos es recibir señales estimuladoras de las células T. Si esta última célula tiene algún defecto en el sistema de señalamiento célula T/macrófago, la producción de IL-1 por parte del macrófago podría verse seriamente afectada.

La IL-1 también induce la maduración de células B precursoras y actuando sinérgicamente con otras

linfocinas, promueve la proliferación de células B, aunque para esta última función, requiere de la presencia de antígeno o anti-inmunoglobulina junto con factor de crecimiento de células B y posiblemente interleucina 2 e interferón gamma. La evidencia reciente sugiere que las mismas células B son capaces de producir sustancias solubles similares a la IL-1.

Finalmente, el macrófago además de producir IL-1 responde a la misma liberando prostaglandina E₂ y se activa para matar células tumorales. Queda por aclararse si la misma célula que produce la interleucina es la que responde o si son dos poblaciones celulares diferentes.

En conclusión, se piensa que aunque se ha adelantado mucho en el conocimiento de la estructura, síntesis y función de la interleucina 1, aun queda por resolver numerosas incógnitas en cuanto a su función dentro de la regulación fisiológica de la homeostasis del sistema inmune y otros sistemas, como podría ser el sistema nervioso central. Falta aclarar si es una molécula o una familia de moléculas y finalmente queda por determinar si hay más poblaciones celulares capaces de producirla. La ausencia de un anticuerpo altamente específico para esta proteína ha retrasado el avance en el estudio de esta interleucina.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Conlon. P.J., Henney C.S. y Gillis S. (1982): Cytokine-dependent thymocyte responses: characterization of IL-1 and IL-2 target subpopulations and mechanism of action. *J. Immunol.* 128: 797.
- 2.— Evequoz V., Schnyder J., Trechsel U., Baggiolini, M. y Fleisch H. (1984): Influence of macrophage products on the release of plasminogen activator collagenase, B-glucuronidase and prostaglandin E₂ by articular chondrocytes. *Biochem. J.* 219: 667.
- 3.— Fontana A., Hengartner H., Tribolet N. y Weber E. (1984): Glioblastoma cells release interleukin 1 and factors inhibiting interleukin 2 mediated effects. *J. Immunol.* 132: 1837.
- 4.— Gery I. y Waksman B.H. (1972): Potential of the T lymphocyte response to mitogens. II. The cellular source of potentiating mediators *J. Exp. Med.* 136: 143.
- 5.— Krakauer T. (1984): Structural analysis of the charge heterogeneity of human interleu-

kin I. Arch. Biochem. Biophys. 234: 371.
 6.— London J., Berrih S. y Bach. J.F. (1978): A new tool for studying T lymphocyte subpopulations. J. Immunol. 121: 438.
 7.— Oppenheim J.J. y Gery I. (1982): Interleukin 1 is more than an interleukin. Immunol. Today 3: 113.
 8.— Wakasugi H., Harel A., Dokhelar M.C., Fradelizi D. y Tursz. T. (1984): Accessory function and interleukin 1 production by human leukemic cell lines. J. Immunol. 132: 2939.
 9.— Mizel S.B. y Mizel D. (1981): Purification to apparent homogeneity of murine interleukin 1. J. Immunol. 126: 834.

10.— Scala G., Allavena P., Djeu J. Y., Kasaharas T., Ortalso. J.R., Herberman R. B. y Oppenheim J.J. (1984): Human large granular lymphocytes are potential producers of interleukin 1. Nature 309: 56.
 11.— Battisto J.R., Beckman K. y Yen-Lieberman B. (1985): Dextran augments delayed-type hypersensitivity by interrupting one limb of the suppressor cascade. J. Immunol. 134: 2131.
 12.— Krakauer T. (1985): Biochemical characterization of interleukin 1 from a human monocytic cell line. J. Leukocyte Biol. 37: 511.

EL XII TALLER DE ACTUALIZACION BIOQUIMICA

El Taller de Actualización Bioquímica es un evento académico anual, organizado por el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM y que desde el año de 1974 reúne a un centenar de profesores de bioquímica procedentes de las instituciones de educación superior en el país. En este año de 1985, el XII Taller se realizó del 22 al 27 de septiembre en la Escuela de Medicina Humana y la Facultad de Medicina Veterinaria de la Uni-

versidad Autónoma de Zacatecas (UAZ). El Comité Organizador Central, estuvo integrado por los doctores: Guillermo Alvarez Llera, Yolanda Saldaña de Delgadillo, Silvia Jiménez Thomas y Aída Hernández Tobías, todos ellos del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, UNAM, y por el Dr. Edgardo Escamilla Marván del Instituto de Fisiología Celular UNAM.

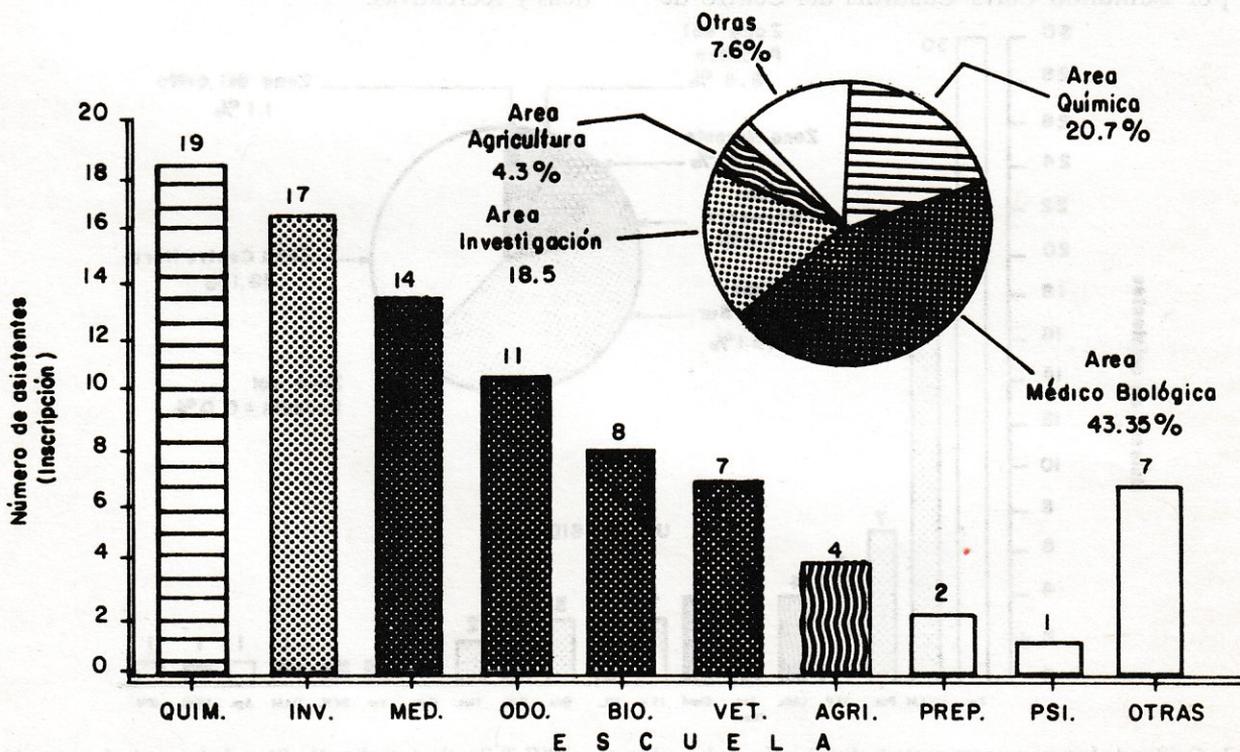


Figura 1. Gráfica de barras que representa la distribución de los asistentes al XII Taller de Actualización Bioquímica, según la escuela en donde trabajan. La gráfica circular, agrupa a los mismos asistentes por el área del conocimiento a la cual pertenece la escuela señalando su porcentaje.

La realización del Taller en fecha tan cercana después de ocurrido el gran sismo que sacudió a la Ciudad de México, fué la causa de que en esta ocasión hubiera una asistencia de profesores procedentes del Distrito Federal ligeramente inferior a la acostumbrada, como también ocasionó que se suspendiera el curso posterior al taller que se tenía programado; puede decirse sin embargo, que se cumplieron en forma satisfactoria los objetivos y metas del Taller; ello debido en gran parte al decidido apoyo prestado por la Rectoría de la UAZ y las direcciones de la Escuela de Medicina Humana y de la Facultad de Medicina Veterinaria, así como al empeño desarrollado por el Químico Manuel Escobar Lujan y el Ingeniero Rómulo Bañuelos Valenzuela, miembros del Comité Organizador Local.

Las facilidades ofrecidas por la Escuela de Medicina Humana de la UAZ permitieron que las sesiones se realizaran en un auditorio amplio y cómodo, en donde se presentaron las 13 ponencias incluídas en la programación y de las cuales hubo: tres de biología molecular, tres de regulación metabólica, tres de bioquímica vegetal, dos de didáctica, una sesión práctica y una presentación corta a cargo de profesores de provincia. El nivel de las ponencias fue uniformemente alto y todas fueron muy bien aceptadas por la audiencia, logrando sobresalir en la evaluación las que siguen: Teoría Física y Aspectos Matemáticos de la centrifugación en Bioquímica por Edmundo Calva Cuadrilla del Centro de

Investigaciones y Estudios Avanzados del IPN, Algunos Aspectos del Metabolismo Nitrogenado en Microorganismos por Alicia González Manjarrez del Centro de Investigaciones sobre Fijación del Nitrógeno, UNAM; Origen y Evolución Celular por Jesús Manuel León Cázares del Instituto de Investigaciones en Fisiología Celular, UNAM; Transporte Intracelular de Proteínas por Alfonso González Noriega del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM; Fotosíntesis Microbiana por Heliodoro Celis Sandoval y Teoría del Control Metabólico por Rafael Moreno Sánchez de la Facultad de Medicina, UNAM.

El XII Taller cumplió así con su principal objetivo de: "Ofrecer a los profesores de Bioquímica un mecanismo de actualización de los conocimientos de su área así como la sistematización y tecnología de la enseñanza, mediante el intercambio de la experiencia y puntos de vista entre miembros del personal académico de diversos Centros de Educación Superior de la República Mexicana".

Paralelamente al desarrollo de las sesiones se instaló en los pasillos cercanos una exposición de carteles con temas de correlación bioquímica-clínica que habían sido premiados en las Jornadas Docentes en Bioquímica organizadas en la Facultad de Medicina de la UNAM. Así mismo se organizaron por el Comité Organizador Local actividades artísticas y recreativas.

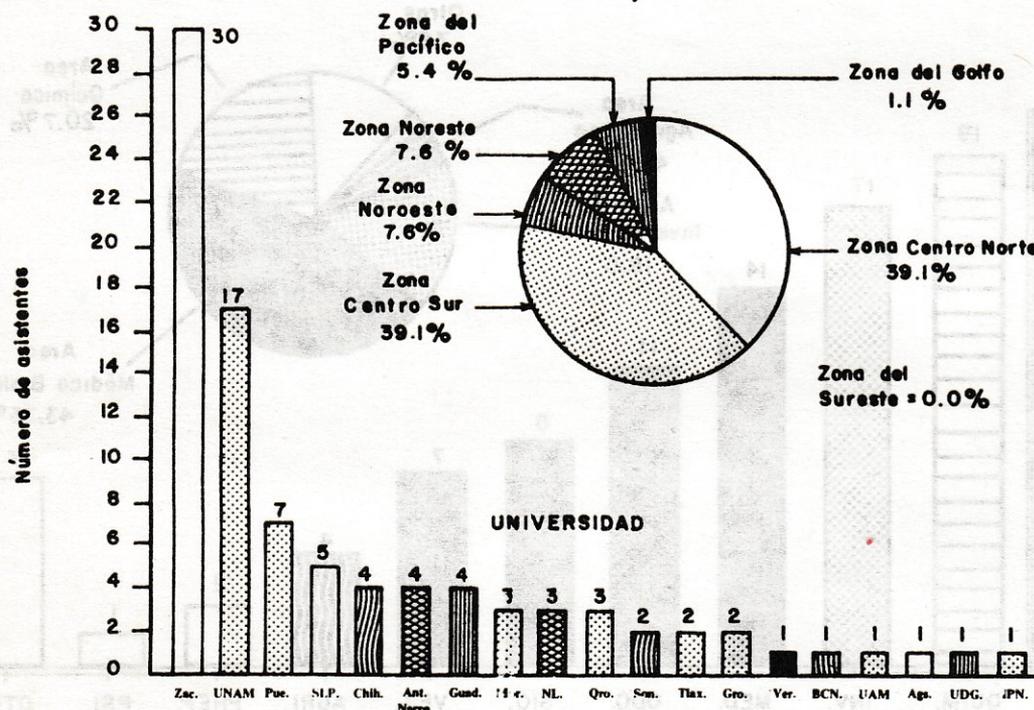


Figura 2. Gráfica de barras que representa la distribución de los asistentes al XII Taller de Actualización Bioquímica, según la universidad de origen. La gráfica circular, agrupa a los mismos asistentes por la región geográfica en la que se sitúa la universidad de origen, señalando su porcentaje.

En esta ocasión se editó para el evento, con un tiraje de 1000 ejemplares el Volumen VIII del Mensaje Bioquímico, que recoge en sus 361 páginas, las ponencias presentadas en el Taller y del cual se repartieron ejemplares a los asistentes, quedando el resto para su venta en la Facultad de Medicina de la UNAM.

Al hacer la tabulación de los asistentes según la escuela de procedencia y después de agrupar a éstos por área se obtienen los datos de la figura 1.

Así mismo, al tabular a los asistentes según la universidad de donde proceden y agruparlos después por zonas se obtiene la figura 2.

Otros datos de interés que surgen de la encuesta aplicada, muestran que el 47.1% de los asistentes son profesores de bioquímica y el 39.7% lo son de materias afines; el 13.2% restante corresponde a

alumnos y otras personas interesadas.

Finalmente, el Comité Organizador del XII Taller de Actualización Bioquímica, hace presente su agradecimiento a las instituciones que prestaron su apoyo económico y material para la realización de este evento: La Subsecretaría de Educación Superior e Investigación Científica, Dirección General de Investigación y Superación Académica de la Secretaría de Educación Pública; la Dirección Adjunta de Desarrollo Científico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología; la Rectoría de la Universidad Autónoma de Zacatecas; la Dirección General de Intercambio Académico de la UNAM y la propia Facultad de Medicina de la UNAM.

Guillermo Alvarez Llera
Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina, UNAM

HOMENAJE AL DOCTOR JOSE LAGUNA GARCIA

Palabras del Dr. Carlos Gómez-Lojero, Presidente de la Sociedad Mexicana de Bioquímica en el desayuno que el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México ofreció al Dr. José Laguna García, Profesor Emérito de la UNAM el día 16 de noviembre de 1985 en la Unidad de Seminarios Dr. Ignacio Chávez.

Dr. José Laguna García
Dra. Julieta Calderón de Laguna
Dr. Fernando Cano Valle

Estimados compañeros:

La Sociedad Mexicana de Bioquímica se congratula al conocer el reconocimiento que la Universidad Nacional Autónoma de México hace al Dr. José Laguna García al nombrarlo Profesor Emérito. Desde que conocimos la iniciativa de los Profesores definitivos del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina entre los cuales me honro en pertenecer, nos adherimos con entusiasmo, no solo porque el Dr. Laguna haya sido uno de los 15 investigadores que fundó la Sociedad, ni tampoco porque haya sido su Secretario en el período de 1957-1959 o bien su Presidente de 1965 a 1967, sino que, por lo que como Maestro influyó en más de 20 socios numerarios y cientos o quizá miles de médicos cirujanos.

El Dr. Laguna termina su carrera de Médico Cirujano en el año de 1943, su inquietud por la investigación lo lleva a hacer estudios en la Universidad de Harvard por 2 años. A su regreso se instala como investigador en el Laboratorio de Productos Naturales de la entonces Escuela Nacional de Ciencias Químicas de la UNAM. Posteriormente parte a Escocia a la Universidad de Aberdeen y al Instituto Rowett de Nutrición Animal.

En 1951 inicia en forma ya ininterrumpida como Profesor de la Escuela Nacional de Medicina y establece el laboratorio de Bioquímica y Metabolismo del entonces Hospital de Enfermedades de la Nutrición.

En 1954 inició el laboratorio de Bioquímica de la División de Investigación de la Industria Nacional Químico Farmacéutica.

En 1958 fundó el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM, grandes cambios habían de ocurrir en el espíritu y mística en la enseñanza de la bioquímica en la entonces Escuela de Medicina.

Junto a su inseparable amigo Jesús Guzmán García, su compadre Raúl N. Ondarza, el Dr. Córdoba

y el Dr. Carlos del Río, organiza al profesorado para escribir el Manual del Laboratorio de Bioquímica como parte fundamental de la enseñanza de las materias básicas. Los objetivos que se persiguen son enseñar a los estudiantes a hacer observaciones exactas, ayudar a que los estudiantes aprendan haciendo los experimentos, a estimular su curiosidad, a desarrollar en los estudiantes una actitud crítica ante los nuevos adelantos y descubrimientos, a insistir en los aspectos cuantitativos de la ciencia.

También se establece una disciplina en el profesorado del Departamento ejemplar y seria, la cual pretende que el nivel de conocimientos de toda la generación sea uniforme a través de exigir al profesorado el cumplimiento de horario, programa e implanta los exámenes departamentales que evalúan tal situación. El ambiente del Departamento se complementó con la presencia de Elisa Mora ahora de Salles y la Sra. Magdalena Reyes inolvidable Sra. Piti. Pero dejemos que el propio Dr. Laguna nos narre el nacimiento de la bioquímica moderna en la entonces Escuela Nacional de Medicina, como lo escribe en "Principios y Desarrollo de la Bioquímica en México":

"La historia de nuestra Bioquímica comenzó a principios de la década de los 50s coincidiendo con una época en que se hicieron increíbles descubrimientos. Se aisló y cuantificó la coenzima A, se descubrió el papel de los nucleótidos de uridina en la biosíntesis de los carbohidratos. Se demostró que en la mitocondria residen las enzimas del ciclo de los ácidos tricarbónicos, las enzimas de la beta oxidación y las de la fosforilación oxidativa. Se descubre la equivalencia de bases en el DNA, se propone la estructura de alfa-hélice de las proteínas, se demuestra que los ribosomas son el sitio de la síntesis de proteínas y se plantea el modelo de doble hélice para el DNA. El conjunto de descubrimientos señalados constituyó las bases para el desarrollo futuro de buena parte de la bioquímica mundial; para nosotros fueron las piedras angulares de las que arrancamos para explorar caminos que a la larga han sido fructíferos. En esos momentos, sin apenas darnos cuenta fuimos testigos de que la Bioquímica dejó de ser un simple catálogo de sustancias y de las reacciones enzimáticas que las presiden y al iniciarnos en su estudio ya pudimos entenderla como una serie de principios organizadores más inteligibles y más útiles para analizar los problemas de la biología. En esos años los hechos aislados y las hipótesis dispersas se consolidaron en un arreglo lógico, unificado por unos cuantos conceptos fundamentales: de repente empezamos a comprender los principios de la transferencia de energía en la

célula, la importancia de las membranas, el significado de los ribosomas y de los sistemas de regulación de los principales caminos metabólicos.

Poco después y como consecuencia de estos avances aprendimos que la secuencia de aminoácidos de una proteína determina su estructura tridimensional y por lo tanto sus funciones biológicas y se afirman las bases moleculares de la genética que han transformado toda la biología".

En 1960 aparece la primera edición del libro de Laguna "Bioquímica", libro que no tiene alardes tipográficos, libro confiable en lo importante, El conocimiento, que fué guía para muchas generaciones de estudiantes de la Facultad de Medicina, entre los cuales me encuentro, pero dejemos nuevamente que sea el propio Dr. Laguna el que nos diga su pretensión al escribir dicho libro.

"Este libro es un libro de texto especialmente escrito para estudiantes de Medicina, es un libro en el que se tiende, por todos los medios posibles a grabar en la mente del estudiante, que la bioquímica es una ciencia básica de la Carrera de Medicina, que le será de utilidad para alcanzar su más preciado deseo: ser un buen médico. De este modo sin entrar en detalles de clínica o patología no se desaprovecha la oportunidad para poner de manifiesto la proyección de la bioquímica en la práctica médica, pero evitando al máximo el que el estudiante confunda la Bioquímica con los análisis clínicos, situación observada con frecuencia en nuestro medio. En esta obra se ha tratado de presentar el estado actual de conocimientos en forma integral y conceptual se ha evitado la presentación proliza de experimentos específicos, aún sabiendo que ellos son la base y arranque de toda ciencia. El análisis de los experimentos individuales sólo se ha usado para derivar conceptos y secuencias de significado e implicaciones generales".

En 1966 el Dr. Laguna organiza la Primera Reunión Internacional de Bioquímica en la Ciudad de México; todos recordamos el International Symposium Enzymatic Aspects of Metabolic Regulation donde conocimos gente de la talla de Sir Hans Krebs, Luis Leloir, Tatum, Changeux, Lardy, Koshland, Pardee y Schimke, los trabajos aparecieron publicados en la monografía del National Cancer Institute, es de destacar que 16 de los 26 trabajos fueron contribuciones latinoamericanas y de éstas 8 contribuciones de investigadores mexicanos.

En 1969 se publicó el libro "Ensayos Bioquímicos" en el cual un número destacado de investiga-

dores mexicanos, miembros de esta Sociedad Mexicana de Bioquímica, fueron reunidos por el Dr. Guillermo Soberón, editor del libro, para rendir homenaje al Dr. José Laguna García en su XXV Aniversario Profesional.

Laguna como formador de investigadores, su primer alumno fue el Dr. Guillermo Soberón, forjador también de grupos de investigación. La inquietud de Laguna como maestro lo lleva a promover los grupos pilotos en la ya Facultad de Medicina; los cuales fueron semilleros de personas activas en la investigación y que actualmente son socios numerosos de la Sociedad Mexicana de Bioquímica, tales como: Aurora Brunner, Alfonso Cárbaz Trejo, Heliodoro Celis, Victoria Chagoya de Sánchez, Edmundo Chávez, Juan Díaz Zagoya, Edgardo Escamilla Marván, Sergio Estrada-O., Carlos Gómez-Lojero, Armando Gómez Puyou, Alberto Hamabata, Antonio Peña, Enrique Piña, Pablo Rivera, Marietta Tuena y Samuel Zinker, que en gran parte se encuentran trabajando en el actual Instituto de Fisiología Celular, que al decir del Dr. Peña, primer Director del Instituto, junto con el grupo generado por el recordado Dr. Massieu; forman el núcleo fundamental de dicho Instituto. Es posible que se escape a mi memoria alguno más, pero estoy consciente que el Dr. Laguna también tuvo influencia para muchos estudiantes que permanecieron como médicos o que fueron a otras Instituciones a hacer investigación, tal es el caso de la Dra. Kaethe Willms, que así lo mencionó en la Comisión de Mérito Académico de la UNAM, de Yolanda Saldaña, Arcelia de la Roz, Gonzalo Cinco y Guadalupe Villaseñor.

El Dr. Laguna entendió la importancia del posgrado para el desarrollo de la ciencia en México e

integró los cursos de maestría y doctorado de la cual fue Jefe y que ahora dependen de la División de Estudios Superiores de la Facultad de Química de la UNAM.

Laguna en 1966 después del Congreso de Veracruz, reúne al profesorado y estudiantes para evaluar la participación del Departamento, en dicho Congreso, se inicia la revisión de los estudios de posgrado y se dan mayores facilidades para la lectura de artículos recientes. Laguna admite la crítica y todavía más, algo más difícil, la auto-crítica.

Por lo anterior expuesto no queda duda de la justicia que hace la UNAM al nombrarlo Profesor Emérito.

Tuve la dicha de convivir cotidianamente con el Dr. Laguna durante 8 años de 1962-1970, después ingresé al Departamento de Bioquímica, del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, aprecié su autoridad, su estímulo, sus consejos, su capacidad para dar la enseñanza limpia, aún a costa de ensuciarse las manos, para mí ha sido una figura providencial que ha influido en la ruta profesional que he seguido. Recuerdo con mucha claridad cuando él me dijo, que yo debería de ser maestro de Bioquímica, ya que la carrera que yo había escogido de investigador me daría grandes satisfacciones, pero no todos los días y que muchos de ellos al enfrentarse al fracaso de algunos experimentos podría sentirse un vacío, pero que si se enseña siempre, se tiene la sensación de haber hecho algo creativo, esta enseñanza practicada por 22 años me hace conocer la convicción profunda que como maestro, Laguna ha tenido.

Muchas gracias

INDICE ANUAL

Este índice contiene los nombres de los autores y artículos que aparecieron en el Boletín de Educación Bioquímica a partir de marzo de 1985 y que constituyen el volumen IV.

AUTORES

Alvarez Ll., Guillermo. XII TALLER DE ACTUALIZACIÓN BIOQUÍMICA; Núm. 4. pág. 119.

Arredondo Peter, Raúl. LOS MECANISMOS PARA EVALUAR LA EVOLUCIÓN A NIVEL BIOQUÍMICO; Núm. 2. pág. 40.

Arredondo Peter, Raúl. LA SÍNTESIS DE LA LEGHEMOGLOBINA; Núm. 4. pág. 103.

Bernal Lugo, Irma, Parra González, Ma. del Carmen y Gavilanes, Marina. EXTRACCIÓN DE RNA DE TEJIDOS VEGETALES. COMPARACIÓN DE TRES MÉTODOS; Núm. 2. pág. 46.

Baeza R., Ma. Isabel y Wong R., Carlos. CONDENSACIÓN *IN VITRO* E *IN VIVO* DEL ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO; Núm. 3. pág. 86.

Carvajal S., Guillermo. LA CAQUEXINA; Núm. 2. pág. 58.

Díaz Zagoya, Juan C. SE CREO EL INSTITUTO DE FISILOGIA CELULAR; Núm. 2. pág. 59.

García Salazar, Ma. Eugenia, Hernández Tobías, Aída y Jiménez, Thomas, Silvia. EL MANUAL DE REACTIVOS EN BIOQUIMICA COMO MATERIAL DE APOYO PARA LA ENSEÑANZA; Núm. 1. pág. 27.

Gómez Lojero, Carlos. HOMENAJE AL DOCTOR JOSE LAGUNA GARCIA; Núm. 4. pág. 121.

Gómez Lojero, Carlos y García Hernández, Mario. SOCIEDAD MEXICANA DE BIOQUIMICA. ACTUALIDAD Y PERSPECTIVAS (1985-1987); Núm. 4. pág. 97.

Hernández Sotomayor, S.M. Teresa. ESTRUCTURA DE LOS RECEPTORES ADRENERGICOS Y DE INSULINA; Núm. 4. pág. 100.

Juárez Oropeza, M.A. y Díaz Zagoya, J. C. ENZIMAS CLAVE DEL METABOLISMO DEL COLESTEROL Y SU REGULACION; Núm. 1. pág. 8.

León Cazares, Jesús M. DE NUESTROS LECTORES; Núm. 2. pág. 52.

Liras Martín, Antonio. FUNDAMENTOS DE LA CROMATOGRAFIA LIQUIDA DE ALTA PRESION Y SUS APLICACIONES EN BIOMEDICINA; Núm. 2. pág. 52.

López Florez, Silvia. HACIA LOS CAMBIOS TRASCENDENTALES EN LA EDUCACION BIOQUIMICA; Núm. 2. pág. 49.

Moreno Sánchez, Rafael. REGULACION DE LA FOSFORILACION OXIDATIVA; Núm. 1. pág. 20.

Parra, Celia, Masso, Felipe, Rayón, Ignacio y Montaña, Luis F. LA INTERLEUCINA 1: CARACTERIZACION Y SU FUNCION EN LA REGULACION DEL SISTEMA INMUNE; Núm. 4. pág. 114.

Peña Díaz, Antonio. ¿HACIA DONDE VAMOS?; Núm. 3. pág. 65.

Piña Garza, Enrique. BIOQUIMICA Y SOCIEDAD; Núm. 2. pág. 33.

Piña Garza, Enrique. ANALISIS DESCRIPTIVO DE LAS PRIMERAS DOCE REUNIONES ANUALES BIANUALES Y NACIONALES DE LA S.M.B. Núm. 3. pág. 67.

Piña Garza, Enrique, Rodríguez Carranza, Rodolfo, Ortíz Ortíz, Librado, Cárabez Trejo, Alfonso y Granados Navarrete, Manuel. PROPUESTA PARA LA DESIG-

NACION DEL DR. JOSE LAGUNA GARCIA, COMO PROFESOR EMERITO DE LA UNAM; Núm. 3. pág. 94.

Racker., Efrain. VERSION DE LA BIOLOGIA MOLECULAR ACERCA DEL ORIGEN DE LA VIDA; Núm. 1. pág. 28.

Rodríguez Ramos, María G. y Ríos Orlandi, Henriette. EL CONOCIMIENTO CIENTIFICO Y EL DESARROLLO ECONOMICO; Núm. 1. pág. 1.

Saavedra Molina, Alfredo. EL CICLO DE LA UREA: II ENZIMAS MITOCONDRIALES DEL CICLO DE LA UREA; Núm. 1. pág. 4.

Salinas y Mejía, María Eugenia. FORMACION DE ESTEROIDES DE LA UNIDAD FETOPLACENTARIA; Núm. 4. pág. 108.

Videla A., Luis. CITOTOXICIDAD DE XENOBIOTICOS. UN PROBLEMA METABOLICO; Núm. 2. pág. 35.

Villalobos Molina, Rafael, Hernández Muñoz, Rolando y Suárez Munguía Jorge. AVANCES EN EL ESTUDIO DE LA REGULACION METABOLICA DEL GLUCOGENO; Núm. 3. pág. 81.

TITULOS

ACIDO DESOXIRRIBONUCLEICO, CONDENSACION *IN VITRO* E *IN VIVO* DEL, Ma Isabel Baeza R. y Carlos Wong R.; Núm. 3. pág. 86.

BIOQUIMICA Y SOCIEDAD, Enrique Piña Garza; Núm. 2. pág. 33.

CAQUEXINA, LA, Guillermo Carvajal; Núm. 2. pág. 58.

CICLO DE LA UREA: II ENZIMAS MITOCONDRIALES DEL CICLO DE LA UREA, EL, Alfredo Saavedra Molina, Núm. 1. pág. 4.

CITOTOXICIDAD DE XENOBIOTICOS, UN PROBLEMA METABOLICO, Luis A. Videla; Núm. 2. pág. 35.

CONOCIMIENTO CIENTIFICO Y EL DESARROLLO ECONOMICO, EL, María G. Rodríguez Ramos y Henriette Ríos Orlandi; Núm. 1. pág. 1.

CROMATOGRAFIA LIQUIDA DE ALTA PRESION Y SUS APLICACIONES EN BIOQUIMICA, FUNDAMENTOS DE LA, Antonio Liras Martín; Núm. 2. pág. 52.

EDUCACION BIOQUIMICA, HACIA LOS CAMBIOS TRASCENDENTALES EN LA, Silvia López Flórez; Núm. 2. pág. 49.

ENZIMAS CLAVE DEL METABOLISMO DEL COLESTEROL Y SU REGULACION, M.A. Juárez Oropeza y J.C. Díaz Zagoya; Núm. 1. pág. 8.

ESTEROIDES DE LA UNIDAD FETO-PLACENTARIA, FORMACION DE, María Eugenia Salinas y Mejía; Núm. 4. pág. 108.

EXTRACCION DE RNA DE TEJIDOS VEGETALES. COMPARACION DE TRES METODOS, Irma Bernal Lugo, Ma. del Carmen Parra González y Marina Gavilanes; Núm. 2. pág. 46.

¿HACIA DONDE VAMOS? Antonio Peña Díaz; Núm. 3. pág. 65.

INSTITUTO DE FISILOGIA CELULAR, SE CREO EL, Juan C. Díaz Zagoya; Núm. 2. pág. 59.

INTERLEUCINA 1: CARACTERIZACION Y SU FUNCION REGULADORA DEL SISTEMA INMUNE, LA, Celia Parra, Felipe Masso, Ignacio Rayón y Luis F. Montañó; Núm. 4. pág. 114.

JOSE LAGUNA GARCIA, HOMENAJE AL DOCTOR, Carlos Gómez Lojero; Núm. 4. pág. 121.

LEGHEMOGLOBINA, LA SINTESIS DE LA, Raúl Arredondo Peter; Núm. 4. pág. 103.

MANUAL DE REACTIVOS EN BIOQUIMICA COMO MATERIAL DE APOYO PAR LA ENSEÑANZA, EL, Ma. Eugenia García Salazar, Aída Hernández Tobías y Silvia Jiménez Thomas; Núm. 1. pág. 27.

MECANISMOS PARA EVALUAR LA EVOLUCION INDICES DE REVISTAS

A NIVEL BIOQUIMICO, LOS, Raúl Arredondo Peter; Núm. 2. pág. 40.

NUESTROS LECTORES, DE, Jesús M. León Cazares; Núm. 2. pág. 61.

PROFESOR EMERITO, PROPUESTA PARA LA DESIGNACION DEL DR. JOSE LAGUNA GARCIA COMO, Enrique Piña Garza Rodolfo Rodríguez Carranza, Librado Ortíz, Alfonso Cárabez Trejo y Manuel Granados Navarrete; Núm. 3. pág. 94.

RECEPTORES ADRENERGICOS Y DE INSULINA, ESTRUCTURA DE LOS, S.M. Teresa Hernández Sotomayor; Núm. 4. pág. 100.

REGULACION DE LA FOSFORILACION OXIDATIVA, Rafael Moreno Sánchez; Núm. 1. pág. 20.

REGULACION METABOLICA DEL GLUCOGENO, AVANCES EN EL ESTUDIO DE LA, Rafael Villalobos Molina, Rolando Hernández Muñoz y Jorge Suárez Munguía; Núm. 3. pág. 81.

SOCIEDAD MEXICANA DE BIOQUIMICA. ACTUALIDAD Y PERSPECTIVAS (1985-1987), Carlos Gómez Lojero y Mario García Hernández; Núm. 4. pág. 97.

SOCIEDAD MEXICANA DE BIOQUIMICA, ANALISIS DESCRIPTIVO DE LAS PRIMERAS DOCE REUNIONES ANUALES, BIANUALES Y NACIONALES DE LA, Enrique Piña Garza; Núm. 3. pág. 67.

XII TALLER DE ACTUALIZACION BIOQUIMICA, Guillermo Alvarez Ll.; Núm. 4. pág. 119.

VERSION DE LA BIOLOGIA MOLECULAR ACERCA DEL ORIGEN DE LA VIDA, Efrain Racker; Núm. 1. pág. 28.

NUM. 64/AÑO XI

ciencia
y desarrollo

SEPTIEMBRE-OCTUBRE 1985

INDICE

| | |
|--|----|
| Carta del editor | 2 |
| Cartas de nuestros lectores | 3 |
| De frontera | 5 |
| Los gemelos: una extraña dimensión de la inteligencia ¹ Oliver Sacks | 15 |
| Visión por computadora José C. Pineda-Castillo | 29 |
| La recursividad del Universo Enrique Calderón y José Negrete | 39 |
| La producción televisiva de reportajes sobre ciencia y tecnología Carlos Velo Cobelas | 49 |
| Muestreo aplicado a la abundancia de recursos bióticos Raúl Garduño Ochoa | 57 |

| | |
|--|----|
| La investigación sobre tecnología y organización del trabajo en México José de la Cerda y Carlos Enrique Orozco | 69 |
| 87 Reflexiones Perdido en el siglo XX ² por Albert Szent-Györgyi | |
| 103 Desarrollo científico y tecnológico Corrosión y protección en la industria química mexicana Javier Avila Mendoza y Joan Genescà Llongueras | |
| 113 Descubriendo el Universo | |
| 129 La era digital El lenguaje Forth por Victor M. Guerra | |
| 135 Ciencia ficción Mundo blanco por José Luis Zárate Herrera | |

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, Peservation, 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 o 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. Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Apdo. Postal 70-159, Delegación Coyoacán, 04510 México, D.F., o al Dr. Alberto Hamabata, Departamento 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.