

BEB 88

BOLETIN DE EDUCACION BIOQUIMICA

VOLUMEN 7

No. 3

SEPTIEMBRE 1988

EDITORIAL

LAS CIENCIAS BASICAS Y LA TECNOLOGIA, SOPORTES DE LA CIRUGIA

Los aspectos cognoscitivos de la ciencia son simultáneamente un legado de las edades pretéritas y una contribución de los hombres de ciencia contemporáneos que con su hacer rinden un servicio a la humanidad permitiendo una mejor calidad de vida de todos los individuos.

El cirujano, como cualquier otro profesional de la salud, requiere de muchas cualidades humanas y personales, a más de la voluntad y el deseo de servir, para solventar con aplomo y con buen éxito cada una de las situaciones de enfermedad que el paciente presenta, incluso en condiciones extremas. Pero esto no es suficiente, se necesita el conocimiento proveniente de la integración del enfoque científico, para tener una concepción amplia del universo profesional. La actuación del cirujano es pragmática. Sin embargo, en el universo mental del consciente o del subconsciente están presentes, en abstracto: el anatomista, el fisiólogo, el patólogo, el bioquímico y otros muchos profesionales que con su grano de arena, apoyan —sabiéndolo o no— las decisiones que el cirujano tiene que tomar en todo momento de su ejercicio profesional.

La enfermedad puede presentarse de una manera clínica o subclínica. En la primera, ésta se manifiesta con signos aparentes que, debidamente interpretados, permiten plantear una hipótesis o diagnóstico presuncional, el cual ha de complementarse con la búsqueda de otras posibles enfermedades coexistentes. La enfermedad subclínica o preclínica puede ocultarse detrás de un estado de salud aparente. La experiencia profesional y la literatura médica actual han evidenciado una serie interminable de cuadros que acechan la perspicacia o el nivel de información profesional y por ello no pueden ser descartados síntomas generales, quizá leves, como anorexia, fatiga o cefalea que por desgracia, en ocasiones han sido considerados como intrascendentes. La comprobación diagnóstica de la enfermedad tiende a conceder cada vez mayor peso a la tecnología, la cual debe ser usada como una forma de instrumentación del proceso científico abstracto, ya sea ante un estudio de citología exfoliativa, de angiografía selectiva, de panendoscopia, de resonancia magnética nuclear, o ante cualquier técnica realizada en el laboratorio de análisis

pasa a la pág. 53

COMITE EDITORIAL

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

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



CONSEJO NACIONAL DE
CIENCIA Y TECNOLOGIA

DR. HECTOR MAYAGOITIA DOMINGUEZ

Director General

DR. JESUS GUZMAN GARCIA

Director Adjunto de Desarrollo Científico



Facultad de Medicina

UNAM

INDICE

BEB 88 Vol. 7 Núm. 3 septiembre 1988

EDITORIAL

LAS CIENCIAS BASICAS Y LA
TECNOLOGIA SOPORTES DE
LA CIRUGIA

Enrique Wintergerst Toledo..... 51

ARTICULOS

¿SON LAS MEMBRANAS BIOLÓGICAS
IMPERMEABLES A LOS PROTONES?

A. Julián Sánchez y H. Rivero Rosas..... 54

LOS CARBOHIDRATOS DE SUPERFICIE Y
SU PARTICIPACION EN EL MECANISMO
DE RECONOCIMIENTO POR EL
MACROFAGO

Lorena Vázquez, Rocío Estrada., Claudia Sierra,
Enrique Herrera, Guadalupe Maldonado,
Edgar Zenteno y Luis F. Montaña..... 58

OTRAS COMUNICACIONES

EL ION ALUMINIO EN LOS SISTEMAS
BIOLÓGICOS

Guillermo Carvajal, traductor 63

PREMIO DE INVESTIGACION

"ANTONIO LOPEZ SILANES S."..... 64

POSIBILIDADES DE TRATAMIENTO
INMUNOTERAPEUTICO CURATIVO
PARA LA *DIABETES MELLITUS*
JUVENIL (Tipo I)

Guillermo Carvajal, traductor..... 65

SINTESIS DEL ESQUELETO DE LA
MOLECULA DE LA MORFINA POR
EL HIGADO DE MAMIFEROS

Guillermo Carvajal, comentarista..... 65

INSTRUCCIONES PARA LOS
COLABORADORES DEL BOLETIN
DE EDUCACION BIOQUIMICA..... 66

BOLETIN DE EDUCACION BIOQUIMICA (BEB) es una publicación trimestral editada por su Comité Editorial, ISSN 0185-5409
Correspondencia: Yolanda Saldaña de Delgadillo. Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina UNAM. Apdo. Postal 70159.
Delegación Coyoacán. 04510 México, D. F. Tiraje 2000 ejemplares.

LAS CIENCIAS BASICAS...

Viene de la pág. 51

clínicos. Los exámenes médicos de rutina, ya sea el ingreso a un nuevo empleo o realizados periódicamente, han alertado sobre la presencia clínica o preclínica de enfermedades. Otro avance tecnológico es el ofrecido por la computación con metodología apropiada lo que condiciona nuevas necesidades. Entonces, para resolver la problemática de la enfermedad, la ciencia y la tecnología ofrecen soluciones que a la vez crean nuevas necesidades, las cuales deben enfrentarse desde dos puntos de vista. El replanteamiento de la formación profesional y de investigación, y la necesidad del apoyo económico a la investigación; aunque mal canalizado, esto puede constituir otro problema, ya que en ocasiones los estudios de posgrado en el extranjero y la importación de tecnología son episodios aislados y en otras, un motivo más de dependencia.

El ejercicio actual de la cirugía ha resuelto muchos de los problemas que hasta la primera mitad del siglo XIX fueron vistos como insolubles. Es importante reconocer que la cirugía no progresó aislada ya que fue precedida por la anatomía, la anatomía patológica, la fisiología, la química de la respiración y por una especie de serendipia interdisciplinaria, la anestesia.

Quienes se han atrevido en este siglo a predecir los logros quirúrgicos del futuro, han señalado a la endocrinología y a la inmunología, así como a los trasplantes homólogos, heterólogos y aún a los implantes mecánicos como soluciones. Tales augurios se han visto realizados y hasta rebasados. La tecnología diagnóstica-terapéutica accede hoy de manera incruenta, o al menos poco traumática a los cálculos renales, a los cálculos biliares, a los pólipos del colon, etc., el paciente no requiere hospitalización, no tiene un período postoperatorio cruento y regresa pronto a sus actividades cotidianas.

No todo está resuelto. La vida depende de la interacción armónica de multitud de moléculas. Los tejidos y órganos vitales sostenidos y enlazados entre sí producen e intercambian información, sustancias y energía para efectuar el trabajo de mantener la homeostasis capaz de servir de basamento de una vida útil al individuo mismo y a los demás.

Son los individuos con enfisema pulmonar, con hipoxia crónica, los deshidratados por vómito, o los desnutridos, quienes pueblan los servicios de cirugía independientemente de que estas alteraciones al ser detectadas detallada y precisamente requieren de un manejo preoperatorio satisfactorio siempre que las circunstancias lo permitan.

En tanto se adelante o se posponga la participación de la tecnología moderada en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad, existe un recurso que no es nuevo y que requiere ser empleado con mucha mayor frecuencia para una labor médico-social más eficaz y responsable. Este recurso es el trabajo de equipo, es decir, la labor interdisciplinaria de los varios especialistas de áreas afines al problema por resolver. La interrelación del médico general con el internista y el cirujano constituye, en un buen número de casos, la mejor manera disponible para acercarse lo más posible al diagnóstico y para plantear e implantar la terapéutica adecuada. En muchas ocasiones la inclusión de otros especialistas como el cardiólogo, el endocrinólogo, etc., es indispensable e idealmente el médico investigador debe participar en la evaluación de un paciente.

La cultura científica, el sentido común la integración multidisciplinaria, son ingredientes de la personalidad completa del profesional de la cirugía.

Dr. Enrique Wintergerst Toledo

Departamento de Técnicas Quirúrgicas,
Facultad de Medicina, UNAM.

¿SON LAS MEMBRANAS BIOLÓGICAS IMPERMEABLES A LOS PROTONES?

A. Julián Sánchez y H. Riveros Rosas

Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM, Apartado Postal 70159, México, D. F., 04510 México.

La membrana constituye una de las estructuras celulares más importantes mediante la cual la célula puede regular y controlar la entrada y salida de diversos iones y metabolitos entre sus diferentes compartimientos, así como también con el medio externo que le rodea. Además, muchas funciones celulares requieren del mantenimiento de gradientes iónicos a través de la membrana, y esto se logra gracias a que las membranas constituyen una importante barrera al paso de los iones; y un ejemplo muy notable de esto último, lo constituyen los gradientes de protones, generados durante el proceso de respiración mitocondrial o de fotosíntesis, los cuales intervienen decisivamente en la formación de la fuerza electroquímica que dirige la síntesis de ATP (1).

En este sentido, los primeros experimentos encaminados a determinar la permeabilidad de las bicapas lipídicas al paso de iones como por ejemplo sodio o potasio (2), indicaron que éstas presentan muy baja conductividad iónica, con coeficientes de permeabilidad del orden de $10^{-12} \text{ cm s}^{-1}$. Estos últimos resultan ser sumamente bajos si se comparan por ejemplo, con el coeficiente de permeabilidad del agua, el cual es del orden de $10^{-3} \text{ cm s}^{-1}$ (e. g. 3), es decir, mil millones de veces más alto.

Con estos antecedentes, resulta sorprendente que las primeras medidas directas acerca de la permeabilidad de protones en bicapas lipídicas, arrojaran resultados en el rango de 10^{-5} a $10^{-4} \text{ cm s}^{-1}$ (4) muy por encima de la permeabilidad reportada para cualquiera otro ión. Si bien, estos resultados fueron primeramente cuestionados (5), pronto quedó bien establecido por diferentes grupos de investigadores que la magnitud del coeficiente de permeabilidad para protones es de 5 a 8 órdenes de magnitud mayor que el calculado para cualquier otro ión (6-8). En la tabla I se muestran ejemplos de determinaciones del coeficiente de permeabilidad a protones en bicapas lipídicas, medidos por diferentes grupos de investigadores.

¿Son ciertos los postulados básicos de la Teoría Quimiosmótica de Mitchell?

Estos resultados claramente cuestionan uno de los postulados básicos de la Teoría Quimiosmótica de Mitchell (1, 9), el cual establece que las membranas son prácticamente impermeables al paso de protones. Para los que ya tienen antecedentes sobre esta teoría, esto constituye aparentemente una aberración, ya que todos los postulados básicos de la teoría de Mitchell han sido demostrados en esencia como ciertos, por diferentes grupos de investigadores (10, 11). Sin embargo, también es cierto que las membranas son sumamente permeables a los protones. Entonces, ¿en dónde radica el error? ¿Cómo es posible que la membrana pueda mantener gradientes funcionales de protones, y a la vez ser más permeable a los protones que a cualquier otro ion?

El flujo de protones que atraviesa la membrana en liposomas es generalmente del orden de $10^{-15} \text{ mol cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ (12). Este valor no es muy distinto del reportado para otros iones como por ejemplo el potasio, para el que se obtiene valores de flujo del orden de $10^{-16} \text{ mol cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ con gradientes de concentración de alrededor de $10^{-4} \text{ mol cm}^{-3}$. Cuando se divide el flujo de iones potasio entre el gradiente de concentración que dirige este flujo se obtienen valores de permeabilidad para el potasio del orden de $10^{-12} \text{ cm s}^{-1}$ (12). Sin embargo, al efectuar este mismo cálculo para los protones, hay que recordar que aquí, los gradientes que dirigen el flujo son en general de una unidad de pH, típicamente entre 6.5 y 7.5, lo cual traducido a concentración nos da un gradiente de alrededor de $0.1 \mu\text{M}$ ($10^{-10} \text{ mol cm}^{-3}$) (ver anexo 1), por lo que entonces el coeficiente de permeabilidad para protones calculado a partir de estos datos es del orden de $10^{-5} \text{ cm s}^{-1}$.

¡7 órdenes de magnitud mayor que el calculado para el potasio! (4, 12).

La respuesta entonces a esta aparente contradicción, radica en que los gradientes de protones que se generan en condiciones fisiológicas son lo suficientemente pequeños como para que el flujo de protones debido a la alta permeabilidad intrínseca de la membrana sea despreciable en términos de la función biológica de la membrana.

TABLA I
EJEMPLOS DE COEFICIENTES DE
PERMEABILIDAD A PROTONES MEDIDOS
EN BICAPAS DE LIPIDOS CERCA DE pH 7.0*

Modelo de Bicapa	Coefficiente de Permeabilidad (cm s ⁻¹)
Protones	
Liposomas grandes	
Huevo PC:PA 9:1	1.4 x 10 ⁻⁴
Fosfolípidos de plantas	1.4 x 10 ⁻⁴
DMPA	10 ⁻⁵ - 10 ⁻³
POPC	7 x 10 ⁻⁷
Liposomas pequeños	
PC	1.4 x 10 ⁻⁴
POPC	5.9 x 10 ⁻⁷
Bicapas lipídicas planas	
PE bacteriana	1 x 10 ⁻⁵
PE + lavado de BSA	7 x 10 ⁻⁷
Mitocondria	10 ^{-3**}
Sodio	
Liposomas pequeños	10 ⁻¹⁴
Liposomas grandes	10 ⁻¹²

Abreviaturas: PC fosfatidil colina, PA ácido fosfatídico, POPC1-palmitoil-2-oleoilfosfatidil-colina, DMPA ácido dimiristoil fosfatídico, PE fosfatidil etanol amina, BSA albumina de suero bovino.

* Modificado de Deamer (12).

** Calculado a partir de los datos de Mitchell y Moyle (9).

En el artículo clásico de Mitchell y Moyle (9), se demostró que la conductancia a los protones en la membrana mitocondrial en reposo es del orden de 0.45 x 10⁻⁶ mho cm⁻², la que resulta incluso menor a la conductancia reportada para otros iones, la cual oscila entre 10⁻⁷-10⁻³ mho cm⁻² (13). Esto implica por tanto, un flujo de protones de 10⁻¹³ mol cm⁻² s⁻¹ (ver anexo 2). Al dividir este flujo de protones entre el gradiente que lo dirige, se obtiene un coeficiente de permeabilidad de aproximadamente 10⁻³ cm s⁻¹, significativamente mayor que el reportado en liposomas (tabla I). En general, las membranas naturales (incluyendo la mitocondrial), presentan una mayor conductancia iónica que las membranas artificiales, probablemente debido a que las proteínas transmembranales producen de-

fectos en la estructura de la bicapa lipídica o canales específicos para los protones (6).

Es importante señalar que un típico error de los libros de texto (14-6) es el señalar a la membrana como impermeable a los protones; Mitchell y Moyle (9) nunca establecieron que la membrana fuera impermeable a los protones, lo que demostraron fue que en condiciones fisiológicas, el flujo intrínseco o pasivo de protones a través de la membrana es sumamente pequeño y despreciable en comparación con el flujo activo de protones.

La pregunta a contestar ahora es: **¿Cuál es el mecanismo que permite que los protones presenten un alto coeficiente de permeabilidad?**

MECANISMOS DE PERMEACION DE PROTONES

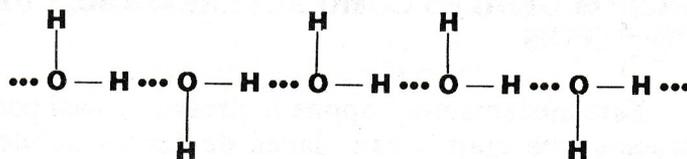
A la fecha, se han propuesto dos mecanismos distintos para explicar la alta permeabilidad que presentan las membranas al paso de protones. Estos dos mecanismos explican dos de las propiedades particulares que presenta la permeabilidad de protones:

Una es la alta variabilidad que se tiene para las determinaciones del coeficiente de permeabilidad a protones, los cuales oscilan entre 10⁻⁷ cm s⁻¹ y 10⁻⁴ cm s⁻¹ (tabla I); y la otra es que bajo ciertas condiciones, el flujo de protones es independiente del gradiente de pH que lo dirige.

El primer mecanismo se basa en la formación de "alambres" transitorios de agua unidos por puentes de hidrógeno (17). El segundo mecanismo señala que el alto coeficiente de permeabilidad a protones, se debe a la presencia contaminante de ácidos débiles, los cuales actúan como acarreadores de protones (7).

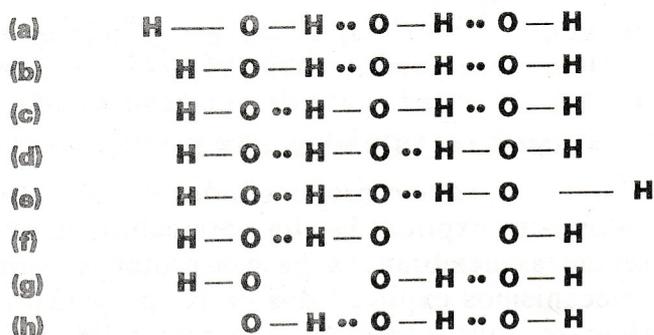
ALAMBRES TRANSITORIOS DE AGUA

Este mecanismo propone que dentro de las bicapas lipídicas, las moléculas de agua que permean a través de ésta, forman ocasionalmente y de manera transitoria cadenas de moléculas de agua unidas por puentes de hidrógeno, tal y como se muestra en el esquema 1.



ESQUEMA 1

Estas cadenas deben estar compuestas por lo menos de 20 moléculas de agua para que puedan atravesar la bicapa lipídica y formar literalmente "alambres" conductores de protones. Gráficamente la secuencia de pasos a seguir para que un protón atraviese la membrana se muestra en el esquema 2 (para simplificar, sólo se muestra una cadena de tres moléculas de agua en la cual los protones que no forman puentes de hidrógeno se omiten).



ESQUEMA 2

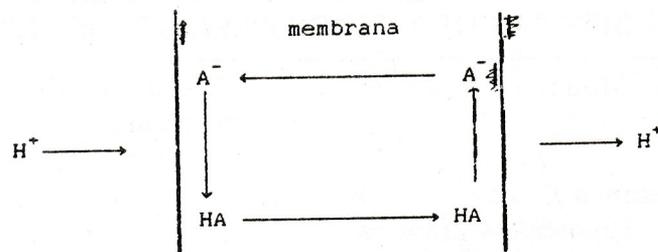
En el primer paso de este mecanismo propuesto por Nagle (17), un protón deja la solución de la izquierda para entrar en la cadena. En los pasos (b) - (d), el protón brinca a través del puente y en el paso (e), el protón deja la cadena y se incorpora a la solución de la derecha. En los pasos (f) - (h), se muestra cómo la cadena puede regresar a su estado original sin necesidad de transportar un protón en la dirección contraria.

Este mecanismo puede explicar fácilmente cómo es que el flujo de protones a través de la membrana se mantiene constante, independientemente de la magnitud del gradiente de pH, ya que en este caso el factor limitante de la velocidad de flujo de protones no sería la disponibilidad de protones, sino la formación de estos "alambres" transitorios de agua.

ACIDOS DEBILES COMO ACARREADORES DE PROTONES

Este mecanismo propone la presencia casi permanente de ciertas cantidades de ácidos débiles como contaminantes (e. g. ácidos grasos), los cua-

les actúan como acarreadores de protones, tal y como se muestra en el esquema 3.



ESQUEMA 3

Este mecanismo propuesto por Gutknecht (7), explica fácilmente el porqué de la alta variabilidad en la determinación de los coeficientes de permeabilidad para protones, ya que existe una diferencia de tres órdenes de magnitud entre el valor mínimo y máximo reportados: 10^{-7} cms^{-1} y 10^{-4} cms^{-1} (tabla I). Este mecanismo se apoya principalmente en que la albúmina de suero de bovino (un quelante de ácidos grasos), es capaz de disminuir importantemente el flujo de protones a través de la membrana (7).

COROLARIO:

Los dos mecanismos propuestos para explicar la alta permeabilidad que presentan las membranas a los protones, no son excluyentes entre sí, sino más bien complementarios. Esto ha sido propuesto por Perkins y Cafiso (8), quienes han demostrado que mientras mayor sea el cuidado en la pureza de los fosfolípidos a utilizar en la preparación para medir la permeabilidad a protones, menor es la magnitud del coeficiente de permeabilidad; de hecho, los valores más altos se obtienen con técnicas que involucran diálisis con detergentes (8). Por otra parte, el mecanismo de los ácidos débiles no explica la alta permeabilidad remanente después de incubarse en condiciones que aseguren concentraciones extremadamente bajas de ácidos débiles contaminantes (8).

De todo esto se desprende que ambos mecanismos deben de operar simultáneamente en mayor o menor grado, dependiendo de las condiciones de trabajo.

Por último, queda por resolver ¿cuál es la importancia para la célula de poseer una alta permeabilidad a protones?, ¿cumple ésta una función biológica específica, o es sólo una propiedad inherente a toda membrana biológica y hasta cierto punto indeseable? Estas cuestiones han comenzado a ser revisadas por Verkman (18), y si bien hasta el momento no se tiene una respuesta concluyente, se ha demostrado que la permeación pasiva de protones está involucrada de manera importante con el mecanismo de acción de los anestésicos generales (19, 20); sin embargo, son muchos los estudios que quedan aún por hacer, antes de establecer las consecuencias generales de este fenómeno.

ANEXO 1

La conductancia iónica a través de una membrana indica la "facilidad" con que una sustancia con carga puede atravesarla. La conductancia se mide en unidades de mho/unidad de área de membrana² y corresponde al inverso de la resistencia (1 mho=1ohm⁻¹).

Esta conductancia, en unidades de mho cm⁻² [(Cm) Elec], se relaciona con el flujo de protones a través de la membrana en unidades de moles de H⁺ s⁻¹ cm⁻² [(Cm)Quim], de acuerdo con la ecuación:

$$(Cm)Quím = (Cm) Elec \times \frac{2.3 RT}{F^2}$$

en donde F es la constante de Faraday (96 486 coulomb mol⁻¹), R es la constante universal de los gases (8.31 Joules K⁻¹ mol⁻¹) y T es la temperatura absoluta en Kelvins (9).

De esta manera, tenemos que a 25°C:

$$(CM)Quím = (Cm) Elec \times 6.12 \times 10^{-7} \frac{\text{Joules mol}}{\text{coulomb}^2}$$

y como

$$\text{mho} = \frac{\text{ampere}}{\text{volt}} = \frac{\text{coulomb s}^{-1}}{\text{Joules coulomb}^{-1}} = \frac{\text{coulomb}^2}{\text{Joule s}}$$

se obtiene finalmente:

$$(Cm)Quím = (CM) Elec \times 6.12 \times 10^{-7} \frac{\text{mol}}{\text{mho s}}$$

por lo que entonces, una membrana que tiene una conductancia del orden de 10⁻⁶ mho cm⁻², presenta un flujo de protones del orden de 10⁻¹³ mol cm⁻² s⁻¹.

*2 También se utilizan los Siemens para medir conductancia (1Siemens = 1 mho)

ANEXO 2

por definición

$$\text{pH} = -\log [H^+]$$

por lo que entonces tenemos que la [H⁺] a pH = 6.5 es

$$[H^+]_{\text{pH } 6.5} = 10^{-6.5} \text{ M} = 0.3 \mu\text{M}$$

y a pH = 7 tenemos

$$[H^+]_{\text{pH } 7} = 10^{-7} \text{ M} = 0.1 \mu\text{M}$$

por tanto, el gradiente de protones Δ [H⁺] generado a través de la membrana es aproximadamente de 0.2 μM, es decir, del orden de 10⁻¹⁰ moles cm⁻³; 6 órdenes de magnitud menor que los típicos gradientes de concentración utilizados para determinar la permeabilidad a otros iones (véase texto)!

REFERENCIAS

1. Mitchell, P. (1979). *Keilin's Respiratory chain concept and chemiosmotic consequences*. Science **206**(7): 1148-1159.
2. Mueller, P. y Rudin, D. O. (1967). *Action potencial phenomena in experimental biomolecular lipid membranes*. Nature **213**: 63-604.
3. Garrik, R.A., Ryan, U. S. y Chinard, F. P. (1988). *Water permeability of insolated endothelial cell at different temperatures*. Am. J. Physiol. **255**(Cell Physiol. 24): C311-C314.
4. Nichols, J. W. y Deamer, D. W. (1980). *Net proton-hydroxyl permeability of large unilamellar liposomes measured by an acid-base titration technique*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **77**: 2038-2042.
5. Nozaki, Y. y Tanford, C. (1981). *Proton and hydroxide ion permeability of phospholipid vesicles*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **78**(7): 4324-4328.
6. Deamer, D. W. y Nichols, J. W., (1983). *Proton-hydroxide permeability of liposomes*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **80**: 165-168.
7. Gutknecht, J. (1987). *Proton Conductance Through Phospholipid Bilayers: Water or Weak Acids?* J. Bioenerg. Biomemb. **19**(5): 413-426.

8. Perkins, W. R. y Cafiso, D. W. (1987). *Characterization of H⁺/OH⁻. Currents in Phospholipid Vesicles*. J. Bioenerg. Biomemb. 19(5): 443-455.
9. Mitchell, P. y Moyle, J. (1967). *Acid-Base Titration across the Membrane System of Rat-Liver Mitochondria*. Biochem. J. 104: 588-600.
10. Racker, E. (1980). *From Pasteur to Mitchell: a hundred years of bioenergetics*. Fed. Proc. 39: 210-215.
11. Nichols, D. G. (1982). *Bioenergetics: An introduction to the Chemiosmotic Theory*. Academic Press. New York.
12. Deamer, D. W. (1987). *Proton Permeation of lipid Bilayers*. J. Bioenerg. Biomemb. 19(5): 457.
13. Maddy, A. H. ; Huang, C. y Thompson, T. E. (1966). *Studies on lipid bilayer membranes: a model for the plasma membrane*. Fed. Proc. 25: 933-936.
14. Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. y Watson, J. D. (1989). *Molecular Biology of the Cell*. Second Edition. Garland Publishing. New York. pp. 492.
15. Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A. y Rodwell, V. W. (1988). *Bioquímica de Harper*. Undécima edición. Manual Moderno. México. pp. 112.
16. Stryer, L. (1988). *Biochemistry*. Tercera edición. W. H. Freeman. New York. pp. 398.
17. Nagle, J. F. (1987). *Theory of passive proton conductance in lipid bilayers*. J. Bioenerg. Biomemb. 19: 413-426.
18. Verkman, A. S. (1987). *Passive H⁺/OH⁻ permeability in epithelial brush border membranes*. J. Bioenerg. Biomemb. 19: 481-493.
19. Barchfeld, G. L. y Deamer, D. W. (1988). *Alcohol effect on lipid bilayer permeability to protons and potassium: relation to the action of general anesthetics*. Biochim. Biophys. Acta 949: 40-48.
20. Lachowicz, R. M., Hammoud, N. M., Teibel, J. L. y Dix, J. A. (1988). *Phospholipase activation, free fatty acids and the proton permeability of a biological membrane*. FEBS lett. 234(1): 195-198.

LOS CARBOHIDRATOS DE SUPERFICIE Y SU PARTICIPACION EN EL MECANISMO DE RECONOCIMIENTO POR EL MACROFAGO

Lorena Vázquez¹, Rocío Estrada², Claudia Sierra¹, Enrique Herrera², Guadalupe Maldonado³, Edgar Zenteno³ y Luis F. Montaña⁴

(1) Centro de Investigaciones Biológicas. Universidad Autónoma del Estado de Morelos, (2) Centro de Investigación en Genética y Biotecnología UNAM, Cuernavaca, Morelos, (3) Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina de la UNAM, (4) Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, S.S.A.

El mecanismo de reconocimiento inmunológico es altamente específico y exquisitamente discriminativo, en función de la existencia de células comprometidas con una estructura. Por ello, éstas pueden diferenciar entre un componente extraño y otro en algunas ocasiones entre un componente propio y otro, por lo que un monocito solamente reacciona con un antígeno y no con otros. En la evolución de las especies este mecanismo aparece a partir de peces sin mandíbula (ciclostomos).

En la escala filogenética, el reconocimiento de lo propio y lo extraño es menos complejo, se observa en la formación de colonias en especies marinas, donde varios amebocitos se reconocen, además, estas células son capaces de reconocer organismos extraños no relacionados filogenéticamente, que los adhieren a su superficie, ingieren por endocitosis y lo degradan por digestión intracelular. Esto indica que el reconocimiento es parte de un mecanismo

de conservación de la individualidad y de la defensa, el cual se ha conservado en la escala evolutiva hasta las especies más avanzadas de mamíferos.

Este mecanismo está a cargo de células con capacidad fagocítica que, en los vertebrados, conforman el sistema fagocítico mononuclear (SFMN), está constituido por una gran variedad de tipos celulares (fagocitos mononucleares) los cuales se encuentran ampliamente distribuidos en el organismo y sus características dependen del órgano al cual se encuentran asociados pudiendo ser: pulmón, ganglios linfáticos, hígado, bazo, peritoneo, etc. Este sistema de reconocimiento es parte importante del aparato inmunológico ya que se encuentra directamente en los mecanismos de defensa de la respuesta inmune, tanto celular como humoral, pues cualquier sustancia que entra al organismo es reconocida, captada y procesada por estas células (macrófagos) y después presentada a los linfocitos para echar a andar la respuesta alta-

mente específica que es la inmunológica. Los macrófagos cumplen con la función de discriminación y de primera barrera defensiva contra lo extraño; a pesar de esta capacidad discriminativa éste no es un mecanismo específico de reconocimiento, por lo que se le ha calificado como no-inmunológico.

El macrófago, célula principal del SFMN presenta diferentes actividades dentro de las que se pueden incluir, entre otras: producción y secreción de enzimas hidrolíticas, producción y liberación de interleucina 1, interacción física con linfocitos inmunocompetentes durante la respuesta inmune humoral y celular, su participación durante las infecciones microbianas en la eliminación de bacterias, virus, parásitos, de eritrocitos viejos o dañados (1).

En este trabajo se somete a la consideración del lector los principales mecanismos de reconocimiento de lo propio y lo extraño, ya que el reconocimiento inmunológico pertenece a otro capítulo de esta serie.

FAGOCITOSIS MEDIADA POR FACTORES INMUNES.

A principio de siglo Metchnikoff y Wright observaron que la fagocitosis de microbios por los macrófagos era facilitada cuando al sistema se le agregaba suero de algún animal inmunizado; a estos factores facilitadores se les llamaron opsoninas. Se dice que son los mediadores del reconocimiento y adhesión, que pueden ser anticuerpos o la fracción b del complemento 3 del sistema de complemento (C3b), por lo que se plantea que estas moléculas tendrían por un lado sitios específicos para los componentes propios alterados o para material extraño y por otro lado, una estructura que sería reconocida por receptores en el macrófago, específicos para cada tipo de opsonina. Una vez que el material extraño o alterado propio está opsonizado es endocitado por el macrófago y procesado en el interior de estas células por medio de diversas enzimas.

En realidad, este mecanismo de destrucción de agentes extraños al organismo implica un recono-

cimiento previo, sin embargo, se tienen diversos ejemplos de fagocitosis que no está mediada por la participación de anticuerpos, tal como los eritrocitos envejecidos o aquellos que han perdido los residuos de ácido siálico de superficie por la acción enzimática, o bien como ocurre con diversas bacterias, partículas de zimosán provenientes de levaduras o partículas de carbón. La pregunta para entender el mecanismo de reconocimiento sería: "¿existen en la superficie del fagocito estructuras capaces de identificar algún componente estructural en la partícula a fagocitar? o, ¿existen en la superficie de algunos organismos (bacterias, levaduras, virus, etc.) estructuras que reconocen algún componente en la superficie del macrófago? Para responder a estas preguntas se han hecho varios trabajos; algunos sugieren la existencia de interacciones no bio-específicas (como las hidrofóbicas electrostáticas, etc.) basados en el hecho de que algunas células al perder su carga eléctrica negativa de superficie, dada por los residuos de ácido siálico, podrían ser reconocidas y fagocitadas por los macrófagos; sin embargo, todos estos intentos no han sido comprobados satisfactoriamente.

Investigaciones recientes en relación a este planteamiento han dado un giro muy imponente al identificar que algunos de los componentes estructurales de la superficie del macrófago presentan carbohidratos, los cuales probablemente participan en el reconocimiento macrófago-partícula extraña.

CARBOHIDRATOS DE LA SUPERFICIE DEL MACROFAGO: posibles mediadores en el reconocimiento de partículas a fagocitar.

Así como todas las células eucarióticas, los macrófagos están revestidos de una capa que posee carbohidratos unidos a proteínas (glicoproteínas) o a lípidos (glicolípidos) que conforman las unidades de membrana conocidas como glicocálix. Por varios experimentos se ha identificado a los principales residuos sacarídicos que conforman estas cadenas, los cuales son idénticos a los encontrados en la mayoría de las células así como: las hexosas glucosa, manosa, galactosa y fucosa; los aminoazúcares N-acetil D-galactosamina y N-acetil D-glucosamina y el ácido siálico (conocido comúnmente como ácido N-acetilneuramínico). La

presencia de estas estructuras fue puesta en evidencia por análisis químicos y por unión de proteínas específicas a carbohidratos conocidas como lectinas (2), (tabla 1).

TABLA 1. CARBOHIDRATOS DE MEMBRANA EN LOS MACROFAGOS, COMO SITIO DE ENLACE PARA LECTINAS.

AZUCAR	LECTINAS	FAGOCITOSIS
MANOSA	Concanavalina A	+
	<i>Escherichia coli</i>	+
	<i>Salmonella</i>	+
GALACTOSA	<i>Arachis hypogaea</i> , cacahuete	+
	<i>Erythrina cristagalli</i>	—
N-acetil-D-galactosamina	<i>Glycine maxima</i> , soya	—
	<i>Amaranthus leucocarpus</i>	—
Complejo Lactosámico	<i>Phaseolus vulgaris</i> , frijol, cacahuete	—
	<i>Phaseolus vulgaris</i> , frijol rojo	—
	<i>Phaseolus cocineus</i> , alubia	—
	<i>Machaerocereus eruca</i>	—
N-acetil-neuramínico L-fugosa	<i>Triticum vulgaris</i> , germen de trigo	+
	<i>Lotus tetragonobulus</i>	—

La utilización de estas sustancias sugirió que los componentes sacarídicos presentes en la superficie del macrófago podrían ser el primer sitio de contacto entre las partículas extrañas y la célula fagocítica. Algunas lectinas son capaces de interactuar e inducir diversos cambios morfológicos y metabólicos en el macrófago, por ejemplo: lectinas que reconocen residuos de manosa y glucosa (Concanavalina A, Con A), a residuos de N-acetil D-glucosamina y ácido siálico (*Triticum vulgaris*, WGA, germen de trigo) inducen la formación de vacuolas y posteriormente son pinocitadas. Este efecto ha sido explicado dada la característica de polivalencia que poseen las lectinas, lo que permite reconocer diversas estructuras al mismo tiempo, en la superficie del macrófago inducen entrecruzamiento de algunos componentes de membrana lo que desencadenaría la señal de formación de vacuolas (3).

Por otra parte, esta polivalencia permite que las lectinas puedan actuar al mismo tiempo con otras partículas o células formando un puente de enlace entre el macrófago y diversas células (2, 3).

En ciertas ocasiones, la interacción mediada por lectinas entre macrófagos y algunas bacterias como *Bacillus subtilis*, induce un aumento en la adhesión, pero no así en la fagocitosis, algo semejante se ha observado si se usan eritrocitos: sin embargo, mediante la utilización de levaduras (las cuales poseen estructuras manosídicas) y la lectina Con A, se ha observado que además de un aumento en la interacción levadura-macrófago, existe un incremento en la actividad fagocítica. Se han obtenido resultados semejantes con la lectina del germen de trigo y algunas bacterias (*Staphylococcus aureus* y *Micrococcus luteus*), sin embargo, mediante la utilización de lectinas como la de cacahuete (*Arachis hypogaea*, PNA) y la de soya (*Glycine maxima*, SBA) las cuales no poseen ningún receptor en esas bacterias no se induce ningún efecto como en las anteriores (2, 3).

Algunos trabajos recientes muestran que la estimulación de macrófagos con lectinas como Con A, WGA y PNA inducen un incremento en la actividad fagocítica de células tumorales (1, 4). Se ha observado que sólo mediante la acción de la aglutinina de WGA se logra inducir un aumento en la actividad citolítica de los macrófagos. Este efecto se inhibe mediante la adición de azúcares específicos para la lectina, hecho que demuestra el efecto inducido por el reconocimiento de la lectina. Aún no se tiene ninguna explicación para tal efecto. Estos resultados sugieren que no sólo el macrófago es quien reconoce a los organismos extraños o propios alterados, sino que éstos posean "receptores" para los macrófagos, ¿es posible esto?

LECTINAS BACTERIANAS

Diversas evidencias permitían suponer que el mecanismo de infección de varios microorganismos se iniciaba por el reconocimiento de estas estructuras sacarídicas presentes en el huésped, ya que desde la década de los cincuenta, se identificó que la adherencia de bacterias gram negativas, a células eucarióticas se inhibía por la adición de algunos azúcares (manosa y metil-manósidos) (5) y efectivamente la adherencia es una etapa esencial en la patogénesis de las enfermedades infecciosas, con esta idea fueron identificadas lectinas presentes en la superficie de algunas bacterias que poseen diversas especificidades (tabla 2). En diversas cepas bacterianas como *Klebsiella pneumoniae* o en variedades de *Salmonella*, la lectina específica de residuos de manosa se encuentra en los apéndices conocidos como fimbria o pili; en el caso de

Escherichia coli los pili están formados por subunidades proteicas idénticas. Todas estas bacterias se unen eficazmente a macrófagos peritoneales, así como a neutrófilos humanos; posteriormente son fagocitadas. En estos casos el mecanismo de fagocitosis es semejante a los que se presentan cuando la bacteria es reconocida por anticuerpos, la opsonizan y después se adhiere al macrófago. (tabla 2)

TABLA 2. RECEPTORES CARBOHIDRATO PARA ADHESINAS BACTERIANAS.

CARBOHIDRATO - ESPECIE BACTERIANA.	SISTEMA DE ADHERENCIA
—metil-D-manósido/manosa <i>Escherichia coli</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i> <i>Myxococcus xanthus</i> <i>Pseudomona aeruginosa</i> <i>Pseudomona echinoides</i> <i>Vibrio cholerae</i>	fimbria tipo 1 hemaglutinina
Galactosa <i>Escherichia coli</i> <i>Achromyces viscosus</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Achromyces naeslundii</i> <i>Pseudomona aeruginosa</i>	 adhesina fimbria hemaglutinina
Acido siálico <i>Mycoplasma</i> <i>Escherichia coli</i>	 adhesina-hemaglutinina adhesina
Fucosa <i>Vibrio cholerae</i>	 adhesina-hemaglutinina

LECTINAS PRESENTES EN LOS MACROFAGOS: ¿QUIEN RECONOCE A QUIEN?

Al tratar de identificar los mecanismos que sigue el organismo para deshacerse de aquellas células inmaduras o dañadas, Ashwell y Morell (6) identificaron receptores específicos para galactosa en la superficie de los hepatocitos, ya que los eritrocitos, al envejecer, pierden residuos de ácido siálico dejando al descubrimiento residuos de galactosa, lo que permite al hepatocito reconocerlas como extrañas, fijarlas y posteriormente fagocitarlas.

Se han identificado lectinas específicas para residuos de galactosa en macrófagos de hígado y bazo, así como la presencia de una lectina para manosa y N-acetil-D-glucosamina (6, 7). La unión de levaduras ricas en manosa, a macrófagos alveolares es inhibida por manosa o por glicoproteínas específicas. Ha sido difícil diferenciar los receptores para lectinas, así como para complemento o inmunoglobulinas en la superficie del macrófago, pero gracias a que estas lectinas son dependientes de algunos cationes (Ca^{2+} y Mg^{2+}) la diferenciación de actividades con la de otros receptores ha sido posible ya que al eliminar a dichos cationes la actividad de lectinas desaparece y quedan intactas las funciones para otros receptores, como la de ingerir células que previamente han sido opsonizadas con inmunoglobulinas. Estas evidencias están apoyadas por el hecho de que los macrófagos poseen la capacidad de reconocer algunos componentes glicoproteicos (tabla 3).

TABLA 3. ENLACE DE GLICOPROTEINAS Y/O CELULAS A LAS LECTINAS DE LA SUPERFICIE DEL MACROFAGO.

ESPECIFICIDAD DE LA LECTINA	GLICOPROTEINAS	EJEMPLOS	CELULAS O PARTICULAS
Galactosa	asialo- -glicoproteína ácida.		asialoeritrocitos
Manosa-N-acetil-glucosamina	glicosidasas lisosomales, mananas de levaduras.		levaduras y zymosán
L-fucosa	lactoferrina.		

CONCLUSIONES

Los datos presentados aquí dan una nueva orientación a las investigaciones para explicar el mecanismo de reconocimiento de partículas extrañas por el organismo, en el cual las estructuras carbohidrato juegan un papel fundamental, además se desconoce cuál es el mensajero que induce la actividad fagocítica por parte del macrófago. La utilización de lectinas ha permitido identificar a los carbohidratos como parte del glicocáliz del macrófago y demostrar que la interacción de dichos azúcares con diferentes componentes es suficiente para modificar morfológica y metabólicamente a los macrófagos.

Como se esquematiza en la figura 1, los mecanismos de reconocimiento no inmune que implican la participación de lectinas son principalmente tres: 1) las lectinas como mediadoras del enlace entre los macrófagos y las células a fagocitar, 2) las lectinas presentes en algunas células reconocen receptores sacarídicos en la superficie del macrófago y 3) las lectinas propias del macrófago capaces de reconocer estructuras sacarídicas. Con lo anterior se evidencia la necesidad del macrófago para estar en estrecho contacto con el material que será fagocitado, el común denominador es el reconocimiento de estructuras sacarídicas (2).

Como se mencionó anteriormente las estructuras que poseen carbohidratos en la superficie celular pueden ser modificadas por el envejecimiento, pero también por tratamientos químicos o enzimáticos y por alteraciones tumorales; aunque aún no se conoce con certeza el papel biológico de dichas modificaciones, se sugiere que permiten el contacto entre célula y célula, ya que dichas modificaciones son suficientes para que el sistema fagocítico sea activado.

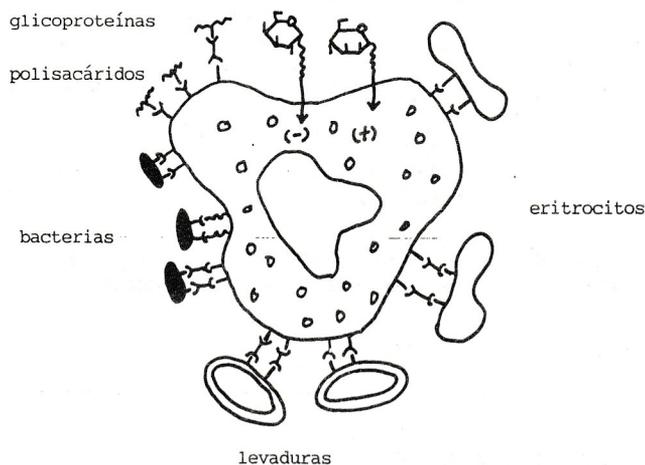


Figura 1. Los carbohidratos de superficie y su participación en el mecanismo de reconocimiento que presenta el macrófago. La presencia de residuos de galactosa o de manos podrían estar formando parte de los receptores-moduladores negativos o positivos, respectivamente, en la actividad fagocítica. Modificado de la referencia 2.

Sin embargo, el problema no está resuelto, el organismo en muchas ocasiones falla, quizá la neoformación de estas estructuras glicánicas en las células permita también la evasión de la vigilancia ejercida por los macrófagos (8), o bien como lo sugieren algunos estudios realizados en nuestros laboratorios, la estimulación de diversos receptores sacarídicos específicos en el macrófago provo-

quen una falla en la actividad fagocítica (9); es posible que éstos sean los mismos receptores reconocidos por distintas especies bacterianas patógenas y que le permitan escapar de la destrucción. Debe considerarse que estos estudios se hicieron *in vitro*, ya que el organismo carece de lectinas como Con A, PHA, PNA, etc., o por lo menos no se conocen sus equivalentes solubles, pero es evidente que con la utilización de nuevas lectinas de diferentes especificidades para carbohidratos se podrá conocer mejor el papel que juegan éstos en el reconocimiento propio y extraño por el macrófago.

BIBLIOGRAFIA

1. Issiah, J. F. (1985). *Macrophages and metastasis. A biological approach to cancer therapy. Presidential address.* Cancer Res. 45, 4714-4726.
2. Sharon, N. (1984). *Surface carbohydrates and surface lectins are recognition determinants in phagocytosis.* Immunology Today. 5, 143-147.
3. Sorge, K. y Shauer, R. (1986). *The galactose recognizing system of rat peritoneal macrophages.* Biol. Chem. Hoppe-Seyler. 367, 989-998.
4. Golman, R., Sharon, N. y Lotan, R. (1976). *A differential response elicited in macrophages on interactions with lectins.* Exp. Cell. Res. 99, 408-422.
5. Toshisuke, K., Masayuki II., Yasunori, K. e Ikuo, Y. (1986). *Receptor lectin specific for galactose-N-acetyl D-galactosamine from macrophages.* Carbohydrate Res. 151, 197-206.
6. Ashwell, G. y Morell, A. G. (1974). *The role of surface carbohydrates in the hepatic recognition and transport of circulating glycoproteins.* En, *Advances Enzymology.* Meister. A. ed, John Wiley, New York, pp. 99-128.
7. Barrat, G. M., Nolibé, D., Yapó, A., Petit, J. F. y Tenu, J. P. (1987). *Use of mannosylated liposomes for in vitro targeting of macrophage activator and control of artificial pulmonary metastasis.* Ann. Inst. Pasteur Immunol. 138, 437-450.
8. Sharon, N. (1987). *Bacterial lectins, cell-cell recognition and infectious disease.* FEBS LETT, 217, 145-157.
9. Zenteno, E., Ochoa, J. L., Parra, C., Montaña, L. F., Ruiz, B., Maldonado, G. y Carvajal, R. (1985). *Mitogenic immunosuppressive and phagocytic activity of Machaerocereus eruca and Amaranthus leucocarpus lectins.* Lectins. 4, 537-546.

EL IÓN ALUMINIO EN LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS

McDonald, T. L., y Martín, R. B.,

Aluminium ion in biological systems, Trends Biochem, Sci., 13: 15-19 (1988)

Se ha propuesto al ión aluminio como un factor que contribuye a la toxicidad de la acidificación acuática ocasionada por la "lluvia ácida" y a la etiología de una cierta variedad de trastornos neurológicos y esqueléticos en el hombre. Están empezando a identificarse los procesos biológicos y los mecanismos moleculares que explican estos problemas patológicos.

El aluminio en forma de óxidos y como aluminosilicatos complejos, es el metal más abundante en la corteza terrestre; sin embargo, las concentraciones del ión Al^{3+} en el agua han permanecido muy bajas debido a la insolubilidad de los complejos de hidróxido de aluminio a pH neutro. La acidificación de las aguas superficiales mediante la precipitación ácida, libera espectacularmente al Al^{3+} de sus minerales. La fracción molar de aluminio libre Al^{3+} varía de 1×10^{-6} a pH = 7.0 a 1 a pH = 4 (¡Un millón de veces!). Así, aun pequeños cambios en el pH dentro de este estrecho intervalo, afectan profundamente la actividad del ión Al^{3+} .

Los organismos vivos, habiéndose desarrollado a pH alrededor de 7.0, evolucionaron sin la capacidad para hacer frente a la alta actividad del Al^{3+} y consecuentemente, la toxicidad de la acidificación acuática puede ser atribuible principalmente a los efectos biológicos del ión aluminio.

Hay muchos datos que apoyan el que sea el Al^{3+} el agente etiológico en una encefalopatía y en un tipo de osteomalacia observadas en pacientes con insuficiencia renal crónica con hemodiálisis a largo plazo. Además se le ha involucrado en la patogénesis de la anemia y la calcificación metastásica observada en pacientes con hemodiálisis. También se le ha propuesto como un factor contribuyente en la patogénesis de varios trastornos neurológicos, que parecen tener una etiología ambiental.

Se han identificado altas concentraciones de

aluminio en la región nuclear de las neuronas que llevan las marañas neurofibrilares del hipocampo en el tejido cerebral obtenido de pacientes con la enfermedad de Alzheimer. No se sabe si el ión aluminio tiene afinidad por estas regiones neurales anormales o posee una relación etiológica con la enfermedad.

El ión aluminio existe en formas muy variadas dependiendo principalmente del pH. Así a pH = 5.0 existe como el hexahidrato octaédrico $\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$, frecuentemente abreviado como Al^{3+} . Conforme la solución es menos ácida sufre desprotonaciones sucesivas para dar $\text{Al}(\text{OH})^{2+}$ y $\text{Al}(\text{OH})_2^+$. Las soluciones neutras producen un precipitado de $\text{Al}(\text{OH})_3$, que se redissuelve en soluciones básicas debido a la formación de $\text{Al}(\text{OH})_4^-$. A pH = 7.4 virtualmente todo el ión aluminio soluble se encuentra como $\text{Al}(\text{OH})_4^-$ siendo la relación molar de $\text{Al}(\text{OH})_4^- / \text{Al}^{3+} = 2.5 \times 10^6$. A menos que una solución se sobresature respecto al $\text{Al}(\text{OH})_3$ amorfo, son inalcanzables en soluciones neutras, concentraciones mayores que nanomolar de Al^{3+} . En el plasma sanguíneo, la concentración más alta que puede obtenerse de Al^{3+} a partir del $\text{Al}(\text{OH})_3$, es de $3 \times 10^{-12}\text{M}$. Es el ión Al^{3+} el que se une a ligandos proteicos para formar complejos. También se une a nucleósidos trifosfatos como el GTP con una constante de estabilidad (Ks) de 10.9. También forman complejos con el Al^{3+} , las catecolaminas como la epinefrina y la DOPA. La transferrina con dos sitios ávidos por el Fe^{3+} se une al Al^{3+} con constantes de estabilidad de 12.9 y 12.3 para cada sitio; la concentración de Al^{3+} permitido por la transferrina es de aproximadamente 3 fM (3 femtomolar, 10^{-15}M) para una concentración total de Al^{3+} de $1\mu\text{M}$ en el plasma. Así, la transferrina es el acarreador primario del Al^{3+} en el plasma.

El cuarto componente principal de los sistemas biológicos que se une al Al^{3+} son los complejos macromoleculares irreversibles como los polifosfatos del DNA de las cromátidas. El ión

aluminio parece concentrarse en las neuronas que llevan las marañas neurofibrilares observadas en diversas enfermedades neurológicas. La especie tóxica del Al es el ión libre Al^{3+} que es capaz de sustituir al Mg^{2+} en sitios enzimáticos críticos y reguladores, con la depresión concomitante de las velocidades de los procesos dependientes del Mg.

El ensamblamiento de la tubulina para generar los microtúbulos requiere Mg^{2+} que se piensa se une a sitios receptores para el GTP y el GDP. El ión

Al se une 3×10^7 veces más fuertemente que el Mg^{2+} que es el mediador fisiológico del ensamblamiento de los microtúbulos. Además, el Al^{3+} a 4×10^{-10} compite eficientemente con el Mg^{2+} para sostener la polimerización de la tubulina cuando las concentraciones del Mg^{2+} caen por abajo de 1.0 m M.

Comentado por:

Guillermo Carvajal Sandoval

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN.

PREMIO DE INVESTIGACION "ANTONIO LOPEZ SILANES S."

Desde hace cinco años y en forma ininterrumpida se ha venido entregando el Premio Anual de Investigación "Antonio López Silanes S." El premio fue instituido por iniciativa de los Laboratorios Silanes, una corporación farmacéutica mexicana y tiene por finalidad estimular la investigación científica en el área médica a nivel nacional.

La convocatoria para el premio se encuentra abierta todo el año y se aceptan trabajos de investigación relacionados con la medicina humana.

El jurado está integrado por investigadores reconocidos en el área, que se reúnen en el mes de abril para calificar los trabajos presentados, que en este año fueron 28.

El premio "Antonio López Silanes" versión 1988 fue entregado por el Dr. Jesús Kumate, Titular de la Secretaría de Salud, al equipo de investigadores conformado por los doctores: Felipe Vadillo Ortega, Georgina González Avila, Moisés Selman, Carlos Villanueva, Aquiles Ayala y Samuel Karchmer.

El trabajo premiado se tituló "Mecanismos moleculares involucrados en la patogénesis de la ruptura prematura de membranas" y se desarrolló en el Laboratorio de Bioquímica del Instituto Nacional de Perinatología y en el Laboratorio de Enfermedades Crónico Degenerativas del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de la Ciudad de México.

El trabajo aborda el estudio de una de las complicaciones más frecuentes del embarazo, que se caracteriza por ruptura anormal de la bolsa amniótica, fuera del momento del trabajo de parto. Esta patología afecta en forma potencial tanto a la madre como al producto. Hasta el momento se desconocen los mecanismos finos que la producen y se ha sugerido que existen defectos estructurales en el amnios de estas mujeres. El trabajo presenta una nueva hipótesis que podría explicar la ruptura anormal de membranas y muestra por primera vez la participación de actividades enzimáticas que promueven la degradación excesiva y/o fuera de tiempo de la proteína estructural más importante del amnios.

POSIBILIDAD DE TRATAMIENTO INMUNOTERAPEUTICO CURATIVO PARA LA *DIABETES MELLITUS* JUVENIL (Tipo I)

Shizuru, J. A., Taylor-Edwards, C., Banks, B. A., Gregory, A. K., y Fathman, C. G.,

Immunotherapy of the Nonobese Diabetic Mouse Treatment with an Antibody to T-Helper Lymphocytes. *Science*, 240: 659-662 (1988).

En ratones diabéticos no obesos, la *diabetes mellitus* espontánea fue bloqueada con un anticuerpo monoclonal contra el determinante L3T4 presente en la superficie de linfocitos T cooperado-

res. El tratamiento sostenido con el anticuerpo monoclonal condujo a la detención del infiltrado linfocítico asociado con la destrucción de las células productoras de la insulina. Además los ratones permanecieron normoglicémicos después de que se suspendió la terapia con el anticuerpo. Estos estudios indican que la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales contra el subconjunto de linfocitos

puede no sólo detener la progresión de la diabetes sino que puede conducir a una regresión a largo plazo de la enfermedad, después de que la terapia haya terminado.

Comentado por:

Guillermo Carvajal Sandoval

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN.

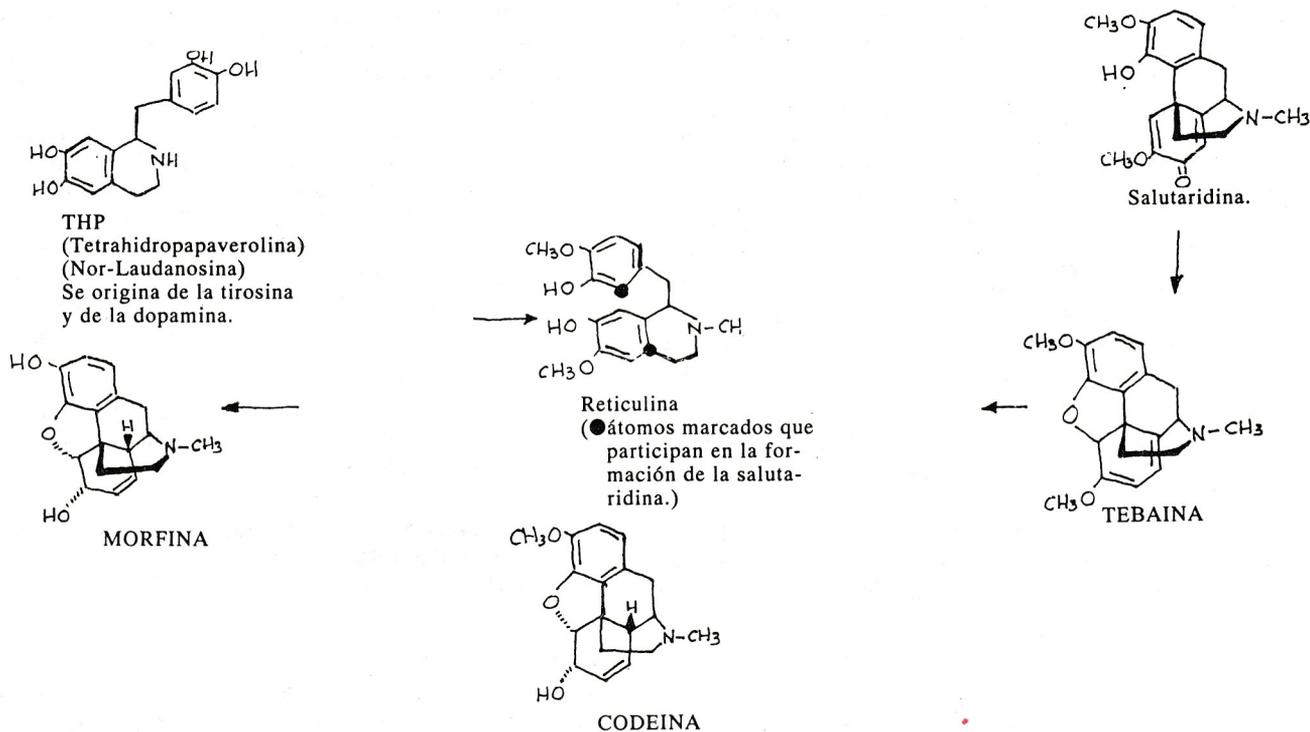
SINTESIS DEL ESQUELETO DE LA MOLECULA DE LA MORFINA POR EL HIGADO DE MAMIFEROS

Weitz, C. J., Faull, K. F. y Goldstein A.

Synthesis of skeleton of the morphine molecule by mammalian liver. *Nature*, 330: 674-677 (1987).

La posibilidad de que la morfina pueda ser sintetizada en los animales, se ha considerado desde 1903, habiéndose propuesto un camino biosintético similar al de la amapola. Los autores han reconocido recientemente en el cerebro de

mamíferos, sustancias inmunológicamente reactivas en el hipotálamo bovino, en las suprarrenales y en el cerebro de rata. De éstas, dos se han identificado por cromatografía de alta resolución y espectrometría de masas, como morfina y codeína.



Este trabajo apoya el que la morfina y la codeína encontradas en el cerebro son de origen endógeno.

Dr. Guillermo Carvajal Sandoval
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas

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 artículo deberá enviarse capturado en cualquiera de los procesadores de texto "Word" o "Wordstar", sin ningún formato, con el texto cargado a la izquierda y con una extensión máxima de 18 mil caracteres, en un disco flexible de 5 1/4 pulgadas de 365 KB. El disco deberá ir acompañado de dos impresiones del artículo en el que deberán marcarse en color las palabras o líneas que deben ir en cursivas o negritas, así como todas aquellas anotaciones que desee. En el caso de no tener acceso a estos procesadores de texto, el manuscrito podrá enviarse a máquina, no debe exceder de 12 cuartillas escritas a doble espacio (27 renglones por cuartilla y 70 golpes por renglón).
- 2) Deberá incluir un resumen de mas o menos 10 renglones del trabajo que se esta presentando; enseguida escribir de 3 a 6 palabras clave para ser usadas como código en el catálogo internacional.
- 3) Se aceptarán como máximo 6 figuras o tablas. Las cuales se entregarán por separado en papel albanene con tinta o como fotografía brillantes a blanco y negro. La limitación en el número de figuras, tablas y referencias obliga a los autores a que seleccionen aquellas realmente importantes e informativas. Numere las figuras con números arábigos y las tablas con números romanos. Adicione las leyendas y pies de figura en una hoja aparte. Considere que las figuras y tablas serán reducidas de tamaño, aproximadamente a 1/2 ó 1/4 de la hoja carta, las letras y números más pequeños no deben ser menores a los 2 mm.
- 4) Sugerimos un máximo de 10 referencias tanto específicas como lecturas recomendadas, numeradas en el texto en forma progresiva conforme vayan apareciendo. Cada referencia debe contener: nombre(s) del autor(es), año entre parentesis, título del artículo, nombre de la revista, volumen a cursiva y el número de la primera y ultima páginas.

Ejemplos:

a) Larkins, B.A., Pearlmutter, N.L. y Hurkman, W.J. (1979). The mechanism of zein synthesis and deposition in protein bodies of maize endosperm. En *The Plant Seed. Development, Preservation, and Germination*, Editores: Rubenstein, I., Phillips, R.L., Green, C.E. y Genenbach, B.G. Academic Press. New York. pp. 49-55

b) Miller, C.O. (1982). Cytokinin Modification of Mitochondrial Function. *Plant Physiol*, 69. 1274-1277.

- 5) 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, relevante o significativos, información de tipo general, bolsa de trabajo, etc.
- 2) El contenido deberá ser desarrollado en forma resumida y de una manera explícita.
- 3) El artículo deberá enviarse capturado en cualquiera de los procesadores de texto "Word" o "Wordstar", sin ningún formato, con el texto cargado a la izquierda y con una extensión máxima de 6 mil caracteres, en un disco flexible de 5 1/4 pulgadas de 365 KB. El disco deberá ir acompañado de dos impresiones del artículo en el que deberán marcarse en color las palabras o líneas que deben ir en cursivas o negritas, así como todas aquellas anotaciones que desee. En el caso de no tener acceso a estos procesadores de texto, el manuscrito podrá enviarse a máquina, debe ser de una a cuatro cuartillas de longitud, escrita a doble espacio (27 renglones por cuartilla y 70 golpes por línea).
- 4) Se aceptarán un máximo de dos referencias incluidas entre parentesis 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 diskette y las dos copias de los manuscritos a la Dra. Yolanda Saldaña de Delgadillo. Boletín de Educación Bioquímica, Apdo. Postal 70-381. 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 del BEB en su localidad.