ISSN 0187/294X

BEB 88
BOLETIN DE EDUCACION BIOQUIMICA

VOLUMEN 7 No. 4 DICIEMBRE 1988

EDITORIAL

LA INSTRUCCION SUPERIOR EN MEXICO: ¿REALIDAD O MITO?

Es una idea común, entre algunos grupos de intelectuales, definir a la instrucción superior como un factor de movilidad y cambio social; reconocerla como un elemento indispensable para que un país alcance un nivel de progreso que le permita asegurar condiciones decorosas de bienestar para la totalidad de la población e incluirla como un componente necesario para obtener la independencia cultural, económica y política, del propio país. Sin embargo, esta apreciación sólo será correcta, cuando las instituciones encargadas de impartir dicha instrucción superior, tengan la capacidad de ofrecer la oportunidad de prepararse a un número significativo de miembros de la población del país, en edad de estudiar y que actualmente se calcula que en México es el 40% del total de la población, es decir, unos 30 millones de personas. Esto -por causas ajenas a las instituciones- está muy lejos de ser cierto, pues si se consideran en conjunto todas las universidades de ese país, se estima que tienen una matrícula de alrededor de 1 millón de estudiantes.

Como resultado del problema que representa la magnitud de la población total de un país como México, dentro de los que quedan incluídas el reconocimiento de la existencia, el estudio y la discusión de todas las ideologías, así como la visión de la sociedad actual y la realidad nacional que proporcionan las instituciones de instrucción superior en el país, se colige que estas tienen un impacto muy reducido que difícilmente puede redundar en un beneficio colectivo en un país con 80 millones de habitantes. Esto mismo ocurre con la posibilidad de la profesionalización de la docencia y la investigación, pues dentro de este marco de referencia, es muy relativo el beneficio que estas actividades puedan producir, sobre una población tan grande y tan heterogénea, especialmente en lo que a las oportunidades se refiere.

Lo anterior hace necesario buscar alternativas y hacer funcionar de la manera más eficiente algunos mecanismos, como los sistemas de educación abiertos, que realmente hagan factible la misión de la instrucción superior al cumplir con su papel de aportar un acervo de conocimientos que permita a la población la

pasa a la pág. 69

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 Investigacón 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. 4 diciembre 1988

EDITORIAL

LA INSTRUCCION SUPERIOR EN MEXICO: ¿REALIDAD O MITO?
Jesús Manuel León Cázares..... 67

ARTICULOS

ESTRUCTURA Y MECANISMO DE ACCION DE LA INTERLEUCINA 1
Soto, T. H., y Díaz de León, H. L..... 71

OTRAS COMUNICACIONES

RECOMENDACIONES PARA LA ELABORACION DE TRANSPARENCIAS
Enrique Peña Garza..... 82

INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES DEL BOLETIN DE EDUCACION BIOQUIMICA..... 86

BOLETIN DE EDUCACION BIOQUIMICA (BEB) es una publicación trimestral editada por su Comité Editorial
Correspondencia: Yolanda Saldaña de Delgadillo. Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina UNAM. Apdo. Postal 70281.
Presidente Carranza 162, Coyoacán, C. P. 04000 México, D. F. Tiraje 2,000 ejemplares.

Viene de la pág. 67

LA INSTRUCCION SUPERIOR...

posibilidad de comprender su entorno y que desarrollan una visión crítica del mundo en que habita, gracias a la posesión de los elementos de la cultura, entendida como el conjunto de conocimientos y criterios que hacen posible la comprensión de la propia naturaleza.

Otro de los temas que se mencionan con frecuencia al abordar el estado actual de la instrucción superior, es el problema del bajo nivel académico mostrado por los estudiantes que ingresan a él, el cual es indudablemente un asunto fuera del alcance de las instituciones de instrucción superior; en el momento, su incidencia sobre éste, sólo puede ser mínima pues en México, la instrucción primaria y secundaria pertenecen a sistemas con características propias, de las cuales dependen los niveles académicos de la instrucción básica y media. Así, aunque las universidades usaran al máximo su capacidad instalada en atención de la demanda, a la larga, la inversión para el país es poco productiva; la falta de antecedentes sólidos que les permitan aprovechar de la manera más eficiente la oportunidad que representa el haber ingresado a alguna institución de instrucción superior, incide en los bajos índices de egreso y en el hecho de que la preparación general de los egresados no es todo lo buena que sería necesaria.

Tales problemas están íntimamente relacionados con la falta de interés auténtico y de objetivos reales que persiguen la mayoría de los estudiantes al ingresar a los sistemas de instrucción superior, ya que en muchos casos se consideran sólo como formas de "adquisición" de símbolos, de *estatus*, y como la consecuencia inercial de haber cursado la primaria, la secundaria y la preparatoria. ¿Cuántos intereses legítimos distintos a los de una preparación universitaria se ven frustrados por la presión social y principalmente familiar de llegar a "ser alguien", a través de la obtención de un título, y no por medio de una preparación sólida en cualquir actividad del quehacer humano? ¿Será verdad que los títulos nobiliarios del pasado se han sustituido por los títulos universitarios de la actualidad?
Aunado a lo anterior está el desperdicio de facilidades disponibles para los alumnos, como las que representan las múltiples formas de acreditación de materias, por ejemplo los exámenes extraordinarios, a pesar de las cuales los índices de eficiencia terminal siguen siendo bajos, en buena medida por que los alumnos no se presentan a los exámenes extraordinarios, tal vez por que siempre hay "otro chance".

De ello podría concluirse que el exceso de facilidades no es un buen sustituto para una idea clara de qué se quiere y se espera al ingresar a una universidad y de la responsabilidad social que tienen aquellos que cuentan con la oportunidad, que no está de ninguna manera al alcance de todos y que en muchos casos se obtuvo más por condiciones circunstanciales -como vivir en un lugar donde existe una universidad o tener la posibilidad económica de ir a ella- y no por méritos estrictamente académicos. Cuando estas oportunidades son escasas deben aprovecharse al máximo, pues de hecho, si de los 30 millones de mexicanos que están en edad de llevar a cabo estudios superiores, sólo hay 1 millón que lo hace, se puede deducir el peso de la responsabilidad social de éstos, al reconocer que de alguna manera "representan" a otros 29 que no tuvieron esa oportunidad, y que, de haberla tenido, tal vez la aprovecharían de manera más eficiente y productiva.

En gran parte ese aprovechamiento depende de que tanto el profesorado como el alumnado, cuenten con las mejores herramientas para llevar a cabo cada uno su papel en el proceso de enseñanza-aprendizaje. Esto significa que ambos términos del binomio deben poseer los métodos más apropiados y recurrir a los sistemas que permitan no sólo la acumulación de información -que en algunas ramas del conocimiento se

Pasa a la pág. 70

Viene de la pág. 69

LA INSTRUCCION SUPERIOR...

produce a una velocidad tal, que su mera acumulación resulta inútil- sino la formación de un criterio; es decir, de una actitud crítica que genere no la memorización sino la comprensión cabal de la información y su significado en un contexto universal, que en última instancia redunde en la capacitación de la sociedad para asumir las actitudes que le permitan mantener una relación armónica con su ambiente y así tomar las mejores decisiones sobre lo que es necesario o superfluo para su bienestar.

Es natural que debido a la falta de profesionalización -en mayor o menor grado- de los términos del binomio, se recurra al expediente del menor esfuerzo, que implica ¡a nivel universitario! prácticas como el dictado y la toma de apuntes para ser memorizados, que más tarde serán plasmados en un examen, que por lo demás, facilitará el calificar a un buen número de estudiantes en un corto tiempo y dará la impresión de que el proceso funciona; cuando en realidad, el estudiante sólo acumula créditos y calificaciones sin que esto quiera decir que su criterio se enriquezca y en consecuencia tenga una actitud seria y responsable ante las diversas manifestaciones que se producen en la sociedad de la que forma parte. Llama la atención que en muchos casos los alumnos que están por terminar una carrera, no conozcan y mucho menos hayan utilizado alguna técnica de las que se recomiendan para estudiar, lo que por lo general señala que el estudiar se hace sin disciplina, sin método.

En lo que respecta a los profesores, en muchas ocasiones en lugar de participar activamente en la creación de sus cursos y sentir la satisfacción de ser una parte importante en la formación de los criterios de las nuevas generaciones, se convierten, en razón directa de lo bajo de las remuneraciones que perciben, en meros asalariados que tratan de cubrir sus necesidades económicas -lo cual es perfectamente legítimo- a través de una saturación de trabajo rutinario el cual difícilmente les puede dejar el tiempo o las actitudes necesarias para mejorar su preparación y evitar la frustación que conlleva tal estado. Dicha situación por otro lado, se deriva en gran medida de su inclusión en una sociedad de consumo y desperdicio -que se define como la comunidad que resulta de la aplicación de tecnologías científicamente orientadas para la producción por la producción misma, hecho que es inherentemente antiecológico y que seguirá devastando al planeta por razones que dependen muy poco de fenómenos biológicos o de la dinámica de las poblaciones- cuyo funcionamiento es el resultado de la falta de información y criterio, que no permite que la sociedad se sustraiga a la influencia de la publicidad que alimenta el consumo.

Con estos antecedentes se puede preguntar: ¿Existe en México un sistema de instrucción superior? ¿Es significativo para un país con 80 millones de habitantes, que sólo el 1.25% de ellos estén inscritos en estudios superiores? ¿Qué impacto tendrá sobre el futuro del país el que sólo una de cada 30 personas tenga la oportunidad de cursar estudios superiores? Las respuestas a estas y a otras preguntas relacionadas con el asunto, señalan la urgente necesidad de diseñar, instrumentar y poner en funcionamiento a la brevedad posible, un sistema nacional de instrucción superior, que asegure que toda persona interesada tenga la oportunidad de ingresar a él, beneficiarse de su eficiencia y estar en condiciones de redituar el producto de su preparación y experiencia, para construir una sociedad bien informada e incluso científicamente orientada, capaz de superar algunos de los patrones de conducta de subordinación y fatalismo tan frecuentes en países como México, que son causas importantes de las actitudes acríticas, pasivas y resignadas asumidas por muchos de los ciudadanos ante sus propias condiciones y las del país.

Jesús Manuel León Cázares
Instituto de Fisiología Celular
Facultad de Ciencias de la UNAM.

ESTRUCTURA Y MECANISMO DE ACCION DE LA INTERLEUCINA 1

Soto, T. H. y Díaz de León, H.L.
Depto. de Biología del Desarrollo, Inst. de Investigaciones Biomédicas. UNAM. A. P. 70228, Cd. Universitaria 04510, México, D.F.

La interleucina 1 (IL-1) es una proteína inmunoreguladora, secretada por monocitos activados como parte de una respuesta inflamatoria general. La IL-1 fué inicialmente designada como un factor activador de los linfocitos (FAL), por su capacidad de estimular la mitosis de timocitos y linfocitos T. Gary y colaboradores (1) demostraron que el FAL era producido principalmente por leucocitos adherentes de sangre periférica (monocitos). En la actualidad se sabe que una gran variedad de células son productoras de IL-1, como son: diferentes líneas macrofágicas, células dendríticas, de Langerhans, linfocitos B y T, células endoteliales, mesangliales, astrocitos, neutrófilos, fibroblastos y células epiteliales.

La identificación y caracterización de IL-1 fue muy difícil, en un principio, debido a que existían reportes en la literatura que describían distintas fracciones protéicas parcialmente purificadas, pero con pesos moleculares aparentes en un intervalo de 2 a 75 KDalton (Kd) y con puntos isoeléctricos entre 4 y 8, que presentaban actividad biológica de IL-1. Sin embargo, era predominante la forma de 17.5 Kd, así como las especies con puntos isoeléctricos de 5 y 7.

Mizel y colaboradores (2), purificaron a homogeneidad la IL-1 murina, teniendo como fuente una línea celular macrofágica: P388D. El protocolo de inducción se realizó utilizando ésteres de forbol (acetato miristico de forbol), cicloheximida y actinomicina D como agentes superinductores. En la fracción purificada de IL-1, los autores identificaron dos componentes por electroforesis en geles de poliacrilamida, que presentaban actividad biológica de IL-1 y las denominaron componentes alfa y beta. La IL-1 alfa presentó un punto isoeléctrico entre 4.9 y 5.1 y el análisis de aminoácidos reveló un alto contenido de aminoácidos ácidos.

Puesto que la IL-1 interviene en diversas actividades biológicas, surgieron inmediatamente varias interrogantes entre las que destacaban: a) Si la variedad de actividades biológicas residía en una sola proteína, la cual por distintos mecanismos de procesamiento daba orígen a polipéptidos biológicamente activos, con diferentes pesos moleculares, o b) Si las actividades biológicas características de la IL-1 eran compartidas por distintas proteínas. Con el objeto de abordar y tratar de contestar estas preguntas, varios grupos de investigación se dieron a la tarea de aislar y caracterizar los genes que codifican para la actividad biológica de IL-1. La clonación de los cDNA para IL-1 murina, humana y de conejo (3), mostró que existían dos clases de interleucinas que se denominaron IL-1 alfa y IL-1 beta. Además, se demostró que ambas proteínas se sintetizan como precursores de peso molecular mayor: 30.6 Kd (271 aminoácidos) y 30.7 Kd (269 aminoácidos) respectivamente. El tamaño estimado para los ARNm fue de 2 100 - 2 200 nucleótidos para IL-1 alfa y de aproximadamente 1 800 nucleótidos para IL-1 beta. Los niveles de ARNm para IL-1 beta fueron aproximadamente 10 veces mayores que los determinados para IL-1 alfa. De hecho, en el sobrenadante de cultivos de monocitos se ha detectado aproximadamente el 90% de IL-1 beta con un pI = 6.8 y 10% de IL-1 alfa con un pI= 5.2 (3).

A partir de los estudios de secuenciación de los péptidos activos, se determinó que éstos se derivan de la porción COOH-terminal de los precursores de peso molecular de 30 Kd; siendo 159 aminoácidos para IL-1 alfa y 153 aminoácidos para IL-1 beta. El grado de homología entre IL-1 alfa humana y murina es de 62% mientras la IL-1 beta humana posee un grado de homología de 26% con respecto a la IL-1 alfa humana y un 30% con la IL-1 alfa

murina. La homología de 26% entre las dos formas de IL-1 en humanos y del 45% a nivel de secuencia de nucleótidos, sugieren que una probable duplicación de genes dio origen a las dos moléculas de IL-1 y que el grado de divergencia entre las dos secuencias indica que la duplicación génica, fué un evento temprano en el proceso evolutivo.

En base a los estudios realizados por March y Lomedico (4), pueden describirse características comunes para los polipéptidos de IL-1, como se muestra en la figura 1. Los productos primarios de traducción poseen un dominio (N) en la porción NH_2 terminal, que presentan un alto grado de homología. Este segmento no posee péptido "señal", ni alguna secuencia hidrofóbica que pudiera funcionar como tal. A continuación del dominio N, las moléculas de IL-1 poseen una región rica en aminoácidos básicos (+) y posteriormente un dominio rico en aminoácidos (-), siendo esta región la menos conservada. En el resto de la secuencia está comprendido el péptido activo de 17.5 Kd.

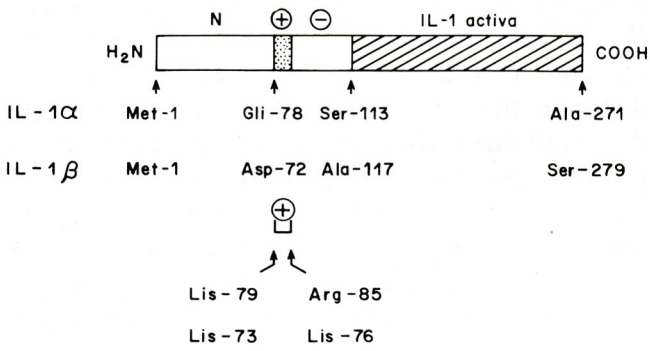

Fig. 1. REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LOS PRECURSORES PARA IL - 1

Los diferentes dominios presentes en las moléculas precursoras son: Dominio (N), en la porción amino terminal; Dominio (+) rico en aminoácidos básicos; Dominio (-) rico en aminoácidos ácidos y el Dominio que da orígen al péptido activo comprendido entre la Ser-113 a Ala 271 y Ala 117 a Ser 279 para IL-1 alfa e IL-1 beta respectivamente.

Como ya se mencionó anteriormente, no se ha demostrado en los precursores de IL-1 la presencia de secuencia "líder" (péptido "señal"), la cuál es característica de la mayoría de las proteínas de secreción. A diferencia de éstas, la IL-1 se acumula intracelularmente, por lo que su mecanismo de secreción se desconoce. Estudios realizados por Singer y colaboradores (5), utilizando técnicas de microscopía inmunoelectrónica, demostraron que la IL-1, se localiza en la sustancia basal del citoplasma de monocitos activados con lipopolisacáridos (LPS). No se observó IL-1 en el lumen del retículo endoplásmico, en el aparato de Golgi, en las vesículas secretoras, ni sobre la cara externa de la membrana plasmática. Lo anterior sugiere que la secreción de IL-1 se lleva a cabo mediante un mecanismo distinto, que no utiliza la secuencia "lider", ni la vía clásica de secreción.

Cabe hacer notar, que recientemente se ha descrito un factor de crecimiento para fibroblastos (forma ácida), que presenta homología con la IL-1 beta humana, así como otro factor de crecimiento para fibroblastos (forma básica). Se ha observado que ambos factores carecen de la secuencia "líder". En base a lo anterior, se ha postulado que la IL-1 pudiera considerarse el prototipo de un grupo de moléculas mediadoras, que utilizan una vía diferente para su secreción. Esto explicaría el porque la IL-1 no es una molécula glicosilada, a pesar de poseer sitios potenciales para su glicosilación.

Hazuda y colaboradores (6), realizaron estudios de "pulso" y "caza" para estudiar la síntesis, procesamiento y secreción de IL-1 alfa y beta en monocitos humanos de sangre periférica, estimulados con LPS. Demostraron que la maduración de IL-1 a partir del precursor de 31 Kd, para derivar a la forma de 17 Kd es un evento cosecretorio, Cuando adicionaron el precursor a cultivos de monocitos, no detectaron su conversión a la forma madura y cuando adicionaron el precursor a extractos de monocitos, si observaron la conversión a la forma de 17 Kd.

La síntesis de IL-1 da origen a una "poza" de precursores que se acumulan intracelularmente, lo que ha permitido determinar las vidas medias intracelulares para IL-1 alfa (15 h) y IL-1 beta (2.5 h). La discrepancia en las vidas medias intracelulares, es un reflejo de las diferentes cinéticas de secreción que presentan ambas moléculas. La IL-1 beta se secreta contínuamente después de 2 h de iniciada su síntesis, mientras que la IL-2 alfa comienza a secretarse 10 h después de iniciada la secreción de IL-1 beta. Los datos anteriores demuestran que la secreción de las 2 formas de IL-1, es regulada por mecanismos diferentes. La IL-1 beta madura presenta una alanina como residuo amino terminal.

Esta alanina es precedida por la secuencia Val-His-Asp, de tal forma que el sitio de rompimiento para dar origen a la forma activa, posee una secuencia no común con las otras hormonas que también son procesadas. El sitio de ruptura de varias prohormonas, generalmente se encuentra precedido por dos aminoácidos básicos.

Con el objeto de identificar la naturaleza de las posibles enzimas involucradas en el procesamiento del precursor de la IL-1 beta, y sabiendo que la forma madura no se encuentra presente en el citoplasma, Back y colaboradores propusieron que la actividad procesadora debería estar localizada en la membrana plasmática. Con este objeto, utilizaron preparaciones de membranas derivadas de células mieloides humanas y/o membranas de monocitos de sangre periférica, como fuente de la actividad proteolítica. Las preparaciones membranales adicionadas al precursor de IL-1 beta, generaron 3 productos con pesos moleculares que caen en el intervalo de 17.4 a 19 Kd. La forma activa correspondió a la de peso molecular menor y que comigra con IL-1 beta recombinante. La catepsina L es la generación del producto de 17.4 Kd, debido a que su acción hidrolítica ocurre entre la secuencia GluAla; además esta enzima es secretada por macrófagos activados.

Kurt-Jones y colaboradores (7), describieron la presencia de una IL-1 unida a membrana en preparaciones de macrófagos peritoneales, la cual posee actividad mitogénica. La actividad de IL-1 fue demostrada tanto en cultivos en monocapa de macrófagos fijados, como en membranas aisladas de macrófagos no fijados. En los cultivos de macrófagos estimulados *in vitro*, la actividad de IL-1 membranal se detecta antes que la de IL-1 soluble, además de que persiste por más tiempo. La actividad mitogénica de la IL-1 membranal puede inhibirse con la adición de anticuerpos dirigidos contra la IL-1 soluble, lo que indica que ambas formas están funcional y antigénicamente relacionadas.

La IL-1 asociada a membrana ha sido también identificada en células B transformadas por el virus de Epstein (Epstein-Barr virus, EBV). Las clonas de las células B, derivadas de una línea celular B transformada por EBV, pueden sintetizar IL-1. Sin embargo, estas clonas son heterogéneas en la producción de IL-1 alfa y beta. Algunas clonas expresan el gen IL-1 alfa, pero no el de IL-1 beta y viceversa. Además, otras clonas presentan actividad de IL-1 membranal pero no se detecta actividad de IL-1 soluble. Los resultados obtenidos sugieren que los genes que codifican para IL-1 alfa y beta son regulados de manera independiente en las células B.

Acres y colaboradores demostraron que clonas de células T humanas, pueden ser estimuladas para producir actividad de IL-1 asociada a membrana. Una de las clonas ensayadas, expresó niveles altos de ARNm para IL-1 alfa después del estímulo y niveles bajos de ARNm correspondiente para IL-1 beta. Le y colaboradores, también demostraron que el factor de necrosis tumoral (TNF) recombinante, induce la producción de IL-1 asociada a membrana en fibroblastos humanos FS-4. Las células FS-4 no secretan IL-1 soluble. La actividad de IL-1 fue ensayada por estimulación de la proliferación de timocitos en cocultivo con fibroblastos FS-4, fijados con formaldehído y estimulados con TNF.

Matsushima y colaboradores, determinaron actividad de IL-1 asociada a la membrana plasmática en monocitos de sangre periférica. El peso molecular aparente de esta forma membranal fue de 23 Kd, mientras que la actividad del IL-1 en los sobrenadantes de los cultivos fue de 17 Kd. Conlon y colaboradores, demostraron mediante la utilización de anticuerpos monoclonales, que la IL-1 asociada a membrana en monocitos humanos, corresponde a la IL-1 alfa. En estas condiciones no fue posible determinar actividad de IL-1 beta asociada a membrana.

La IL-1 asociada a membrana de 23 Kd, ha sido denominada como "forma inmune", la cual podría interactuar directamente con el receptor presente en los linfocitos T. La IL-1 soluble de 17.4 Kd ha sido denominada "forma hormonal", la acción de esta molécula comprendería otras células blanco del organismo. En base al conocimiento actual acerca de la bioquímica de la IL-1 Martin (8), propuso un diagrama que se presenta en la figura 2.

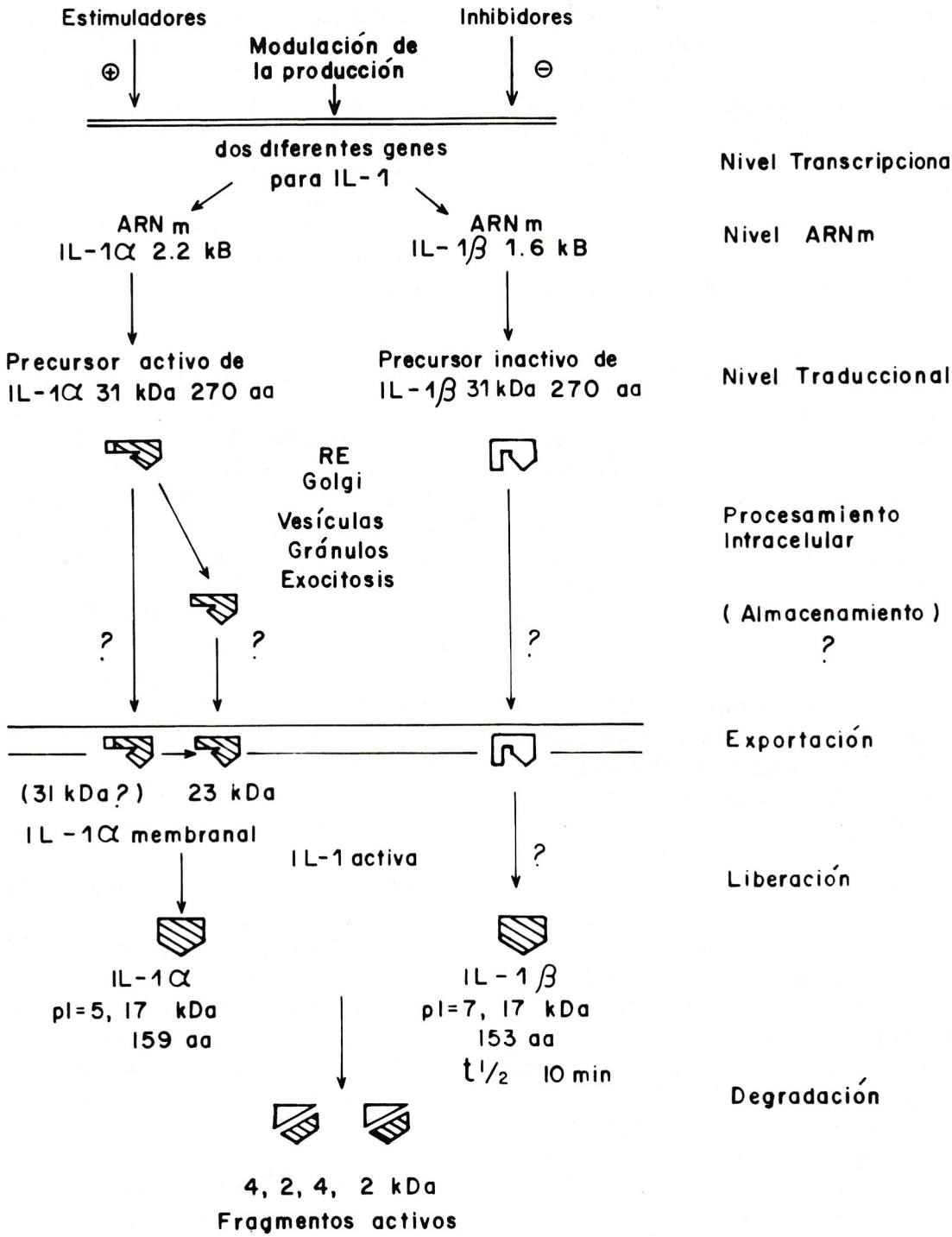

Figura 2. Bioquímica y biología molecular de IL-1.

En este esquema se ilustran los diferentes niveles involucrados en la biosíntesis, procesamiento, secreción y degradación de la IL-1, así como los eventos regulatorios que modulan su producción.

La mayoría de las células productoras de IL-1, únicamente la sintetizan como respuesta a estímulos, que pueden ser de naturaleza diversa como: a) Estímulos inmunológicos dados por complejos antígeno-anticuerpo, componentes activados del complemento o mediadores derivados de los linfocitos (interferón gamma, factor estimulador de colonias (CSF); b) Componentes bacterianos como los lipopolisacáridos (LPS); c) Estímulos no específicos como exposición a partículas, adherencia, daño celular, etc.

Los LPS activan a los macrófagos estimulando la degradación de fosfatidil-inositol-4,5-difosfato (PIP2), y generando subsecuentemente inositol-1,4,5-trifosfato (IP3). Se ha observado que los LPS inducen un incremento en los niveles de Ca^{2+} intracelular en macrófagos, y que esta inducción puede ser bloqueada por la toxina de *Bordetella pertussis*. También se ha demostrado que los LPS inducen la fosforilación de proteínas.

Con los datos anteriores, podemos establecer que los LPS inducen la producción de IL-1, a través del sistema de transducción de los fosfoinosítidos. Se desconoce la forma en que los LPS interactúan con la membrana, aunque se sabe que interviene una proteína G, que es reguladora de la actividad de la fosfolipasa C (PLC). Esta enzima cataliza la hidrólisis de PIP2, generando el diacil-glicerol (DAG) y el IP3. El DAG estimula a la protein-cinasa (PKC), la cual cataliza la fosforilación de proteínas. Por otra parte, se ha demostrado que el IP3 incrementa los niveles de calcio intracelular.

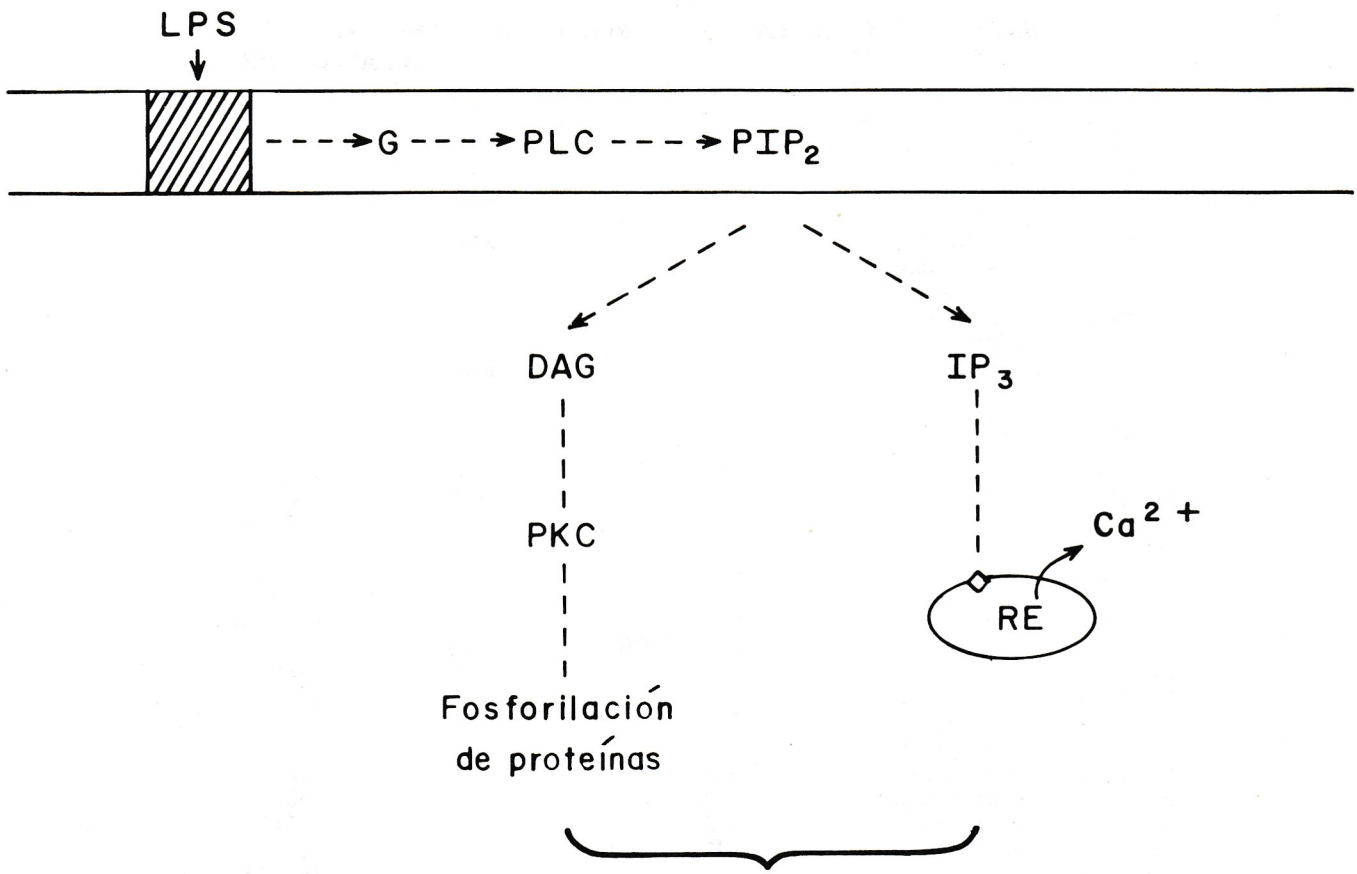

Figura 3. Inducción del IL-1 por lipopolisacáridos (LPS).

Los LPS interactúan con la membrana, activándose una proteína G, que regula la actividad de la fosfolipasa C (PLC); esta enzima cataliza la hidrólisis de fosfatidil inositol difosfato (PIP_2) generando diacil glicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP_3). El DAG, estimula a la proteína cinasa C (PKC) y el IP_3 interactúa con un receptor a nivel de retículo endoplásmico (RE) e incrementa los niveles de Ca^{2+} intracelular.

El evento inicial, necesario para que IL-1 dispare los efectos biológicos en los que participa, es la unión de la molécula a un receptor membranal. Dower y colaboradores caracterizaron el receptor para IL-1 y eligieron como modelo celular una línea de linfoma T murino, la LBRM-33-1A5. Esta línea produce IL-2 como respuesta a dosis subóptimas de fitohemaglutinina (PHA) y IL-1. La IL.1 purificada se marcó con I^{135} y se realizaron experimentos de cinéticas de asociación a células intactas.

La IL-1 marcada se unió específicamente a las células del linfoma con una afinidad aproximada de 0.2-2.0 x 10^{10}/M y con valor de saturación de aproximadamente 500 receptores/célula, y existiendo una sola población de receptores. La afinidad de la IL-1 no radiactiva al receptor membranal, fue de 0.9-2.0 x 10^{10}/M. El dato se obtuvo por experimentos de inhibición de la unión al receptor, compitiendo IL-1 radiactiva con IL-1 "fría". La especificidad del receptor se comprobó utilizando 12 diferentes hormonas polipeptídicas, las cuales no inhibieron la unión del IL-1 marcada a su receptor.

Dower y colaboradores, también realizaron experimentos de establecimiento de enlaces cruzados, entre la IL-1 marcada y su receptor, para determinar a que proteína se unía la IL-1, e identificaron un polipéptido membranal de 79.5 Kd. Los investigadores demostraron que existe una amplia variedad de células que unen IL-1 y que la unión específica a éstas correlaciona con su capacidad de responder a IL-1 (Tabla 1).

TABLA I

DISTRIBUCION CELULAR DE LOS RECEPTORES PARA IL-1

ESPECIE	TIPO CELULAR	IL-1*	MOLECULAS/CELULA	
murina	timocitos	4x10	<10	
murina	timocitos PNA^+	4x10	<10	
murina	timocitos PNA^-	4x10	27+ 5	
murina	células de bazo	4x10	<10	
murina	células de nódulo linfoide	4x10	<10	
humana	células mononucleares de sangre periférica	4x10	27+1	
humana	fibroblastos gingivales	-	4.9x10	
humana	fibroblastos de piel	-	2.6x10	
Líneas celulares in vitro				
murina	linfoma T	LBRM-33-1a4	-	550+570
murina	linfoma T	LBRM-33-5A4	4x10	<10
murina	linfoma T	EL-4	5x10	185+81
murina	linfoma T	EL4 6.1 C10	-	1.1+0.45x1
murina	fibroblastos	L929	10	144+28
murina	fibroblastos	CS-1	5x10	1850+112
murina	fibroblastos	373	-	5.1+0.5x10
humana	linfoma T	Jurkat-FHCRC	4x10	<10
humana	linfoma T	HSB-2	4x10	79+5
humana	leucemia T	PEER	5x10	<10
humana	leucemia mielógena	KG-1	4x10	<10
humana	eritroleucemia	K562	4x10	<10
humana	promielocitos	HL-60	4x10	<10
humana	mieloma	ARH77	5x10	330+3
humana	linfoma B	BMB	5x10	540
humana	melanoma	A375	-	465+25
humana	hepatoma	SKHEP-2	5x10	<10
ratón	fibroblastos	XE	5x10	450+22
ratón	hepatoma	HEP-2	-	540
ratón	células epiteliales	HTC	-	510
bovina	células endoteliales	CPAE	-	750

A concentración de IL-1 utilizada para probar la presencia de los receptores.
PNA=aglutinina de cacahuate

Asimismo, demostraron que el receptor para IL-1 en la línea celular LBRM (células T de un linfoma) y en una de fibroblastos murinos (BALB/3T3), presentaba pesos moleculares semejantes a 79 Kd. Sin embargo, las dos líneas diferían en el número de receptores por célula; siendo de 238 para las células T y de $5x10^3$ para los fibroblastos. En el caso de las células T, la respuesta biológica (secreción de IL-2) puede desencadenarse con una concentración baja de IL-1 beta unida a su receptor, ya que en este caso la IL-1 forma parte de una cascada de amplificación de la señal. En el caso de los fibroblastos, la IL-1 actúa directamente como un mitógeno.

Estudios realizados por distintos investigadores, demostraron que las IL-1 alfa y beta reconocen al mismo receptor. En este sentido, Dower y colaboradores demostraron que la unión de IL-1 beta marcada, a células T del linfoma murino, podía ser bloqueada completamente con IL-1 alfa "fría". Por otra parte, Kilian y colaboradores realizando experimentos semejantes, demostraron que la unión de IL-1 murina marcada con I^{125} a células T de linfoma murino, podía ser bloqueada con IL-1 alfa y/o beta humanas. Estudios realizados por Matsushima y colaboradores con células transformadas por EBV demostraron que las células expresan constitutivamente el receptor para IL-1 (IL-1R), en un número aproximado de 200/célula. El receptor tiene un peso molecular aparente de 69 Kd y une ambas IL-1 (alfa y beta).

Bron y colaboradores (9), identificaron el receptor para IL-1 en una línea celular de timoma de ratón (EL4-6.1). Esta línea es una subclona mutante derivada de la EL-4 y se caracteriza por expresar un gran número de sitios de unión para IL-1 en su membrana, aproximadamente 20 000/célula. Los autores identificaron una proteína de 80 Kd, que se une a IL-1 recombinante. La digestión de esta proteína con endo-beta-N-glicosidasa F, generó una molécula de 60 Kd. Este estudio sugiere que el polipéptido de 82 Kd (identificado como el posible receptor), está glicosilado, y que la digestión con la endo-glicosidasa sugiere la presencia de 2-3 unidades de glicano. El hecho de que el receptor para IL-1 sea una proteína glicosilada, podría explicar el peso molecular de 60 Kd reportado para el receptor (IL-1R) en linfocitos B transformados por EBV.

Dower y colaboradores, determinaron un peso molecular de 79.5 Kd para el receptor de IL-1; adicionalmente, detectaron una proteína de peso molecular entre 113 y 134 Kd, que también unía IL-1. Sugirieron que esta proteína representaba una asociación entre el receptor de IL-1 y una proteína adyacente de membrana con un peso molecular de 40 Kd. Posteriormente, Kroggel y colaboradores demostraron en células del timoma EL-4, que IL-1 alfa recombinante, se une a una proteína de 80 Kd, así como a una segunda proteína de 43 Kd. En base a estos resultados, Kroggel propuso que el receptor para IL-1 está constituido por dos cadenas polipeptídicas de 80 y 43 Kd y que ambas proteínas participan en la unión de IL-1. Esta estructura es muy similar a la descrita recientemente para el receptor de IL-2.

Recientemente, Sims y colaboradores, (10) clonaron el gene para el receptor de IL-1 a partir de la línea celular EL4-6.1C10. Su peso molecular es de 80 Kd y comigran en genes de poliacrilamida-SDS. La afinidad del receptor por IL-1 alfa iodinada fue similar, y su unión fue inhibida completamente con IL-1 alfa o beta. La secuencia de nucleótidos del DNA que codifica para el receptor, reveló que contiene información para 576 aminoácidos, incluyendo 19 aminoácidos del péptido "señal" y 557 del receptor "maduro". La proteína "madura" posee leucina en el extremo amino-terminal, así como un segmento en este extremo de 319 aminoácidos, que contiene 7 sitos potenciales de N-glicosilación. Esta proporción podría ser la responsable de la unión de IL-1. Existe otra región, entre los aminoácidos Asp320 y Tir340, rica en aminoácidos sin carga que correspondería a la región transmembranal. La región del extremo carboxilo-terminal, presumiblemente la región intracelular, está constituida por 217 residuos. (fig. 4).

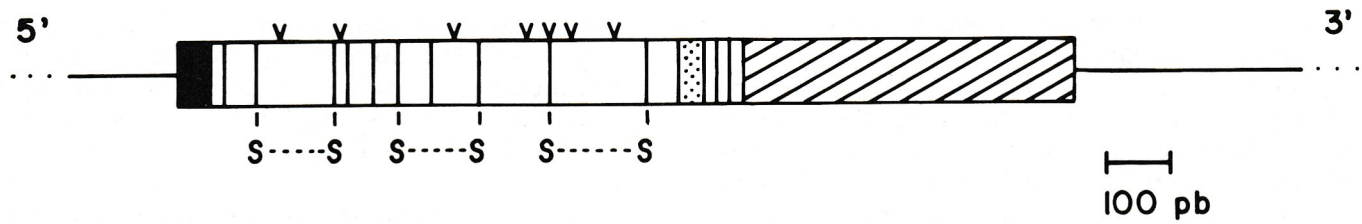

Figura 4. Representación esquemática de las características de la secuencia del receptor para IL-1.

La zona oscura, representa el péptido señal, la zona clara la proporción extracelular, la zona punteada la región intramembranal, la zona con líneas diagonales la región citoplasmática. Los triángulos señalan los sitos potenciales de N-glicosilación.

La proporción extracelular del receptor está organizada en 3 dominios, similares a los receptores para inmunoglobulinas. La comparación entre ambos, reveló que existe una cantidad mínima de aminoácidos similares, pero que comparten una estructura tridimensional que consiste en dos estructuras beta unidas por puentes disulfuro. Estudios comparativos de la secuencia del receptor (IL-1R) con otros receptores, no revelaron la presencia de secuencias involucradas en la actividad de tirosina-cinasa y/o sitos de acción para esta cinasa. Sin embargo, la secuencia Lis-Lis-Ser-Arg-Arg- (aminoácidos 429-433), podría ser un sito de fosforilación que regulara la actividad y/o la expresión de receptores en la membrana. El polipéptido codificado por el cDNA clonado por Sims y colaboradores (10), une IL-1 de manera similar al receptor presente en las células EL4-6.1C10. Lo anterior podría sugerir que no se requiere de otra proteína para la unión de IL-1, dato que estaría en desacuerdo con los estudios realizados por Kroggel y colaboradores. Sin embargo, no se sabe si el receptor clonado es activo en la transducción de la señal.

Shirakawa y colaboradores, estudiaron la cinética de expresión de receptores para IL-1 en linfocitos T de sangre periférica. Los linfocitos en reposo presentaron únicamente 40 moléculas de receptor/célula, mientras que los linfocitos estimulados con concanavalina A (ConA) durante 2 días, incrementaron el número de receptores a 350/célula. La expresión del receptor en las células estimuladas, prácticamente no varió en las primeras horas después de adicionada la ConA. Se observó un incremento significativo después de 4 h, alcanzó un máximo a las 48 h y después disminuyó gradualmente. El receptor identificado en estas células, une de manera similar a IL-1 alfa y beta.

La expresión de IL-1R sobre células T purificadas, fue dependiente de la presencia de monocitos. La adición de un anticuerpo dirigido contra HLA-DR inhibe la manifestación de receptores IL-1R sobre las células T. Estos resultados sugieren que la expresión de receptores sobre células T, requiere de monocitos HL-DR positivos. Mosley y colaboradores, demostraron que el producto primario de la traducción del ARNm para IL-1 beta, debe ser procesado para presentar actividad biológica y unirse a su receptor mientras que el producto inicial de traducción del ARNm para IL-1 alfa puede unirse al receptor y presentar actividad biológica, dato que había sido reportado previamente.

Se sabe actualmente, que muchos ligandos son internalizados por las células eucariónticas, y que este proceso mediado por receptores, se caracteriza por una agrupación inicial de los complejos ligando-receptor en la membrana plasmática. Lo anterior da lugar a lo que se denomina "fosos cubiertos", en los que participa la clatrina y posteriormente a las vesículas cubiertas, las que a su vez dan origen a las vesículas "desnudas" (desprovistas de clatrina), que son conducidas a un compartimiento citoplasmático conocido como sistema endosómico. Este sistema está constituido por: a) Elementos endosómicos periféricos y b) El compartimiento adyacente al núcleo. En algunos casos, el complejo ligando-receptor internalizado, es disociado en el endosoma periférico y los receptores son reciclados

a la membrana plasmática, mientras que los ligandos son conducidos a los lisosomas para su degradación.

En el caso de transferrina, el complejo ligando-receptor es reciclado de manera intacta. Existen sistemas no reciclables, en donde el ligando y el receptor son degradados en los lisosomas. Adicionalmente, se ha descrito que algunos ligandos son conducidos al compartimiento adyacente al núcleo y han sido localizados sobre la membrana nuclear. La internalización de receptores es un proceso de regulación "disminuida", de la concentración de receptores a nivel de la membrana plasmática, así como un evento necesario, para desencadenar efectos de expresión tardía, como son: la iniciación de la síntesis de ADN y la alteración en los patrones de expresión genética, que solamente se observan horas después de la internalización.

Algunos estudios recientes han demostrado que el receptor para IL-1, es internalizado a 37°C. Bajo condiciones de estado estacionario, la IL-1 unida a las células, representa un balance entre el ligando unido a la superficie celular y el internalizado en forma de complejos ligando-receptor. Bird y colaboradores, estudiaron la unión e internalización IL-1 beta iodinada, en cultivos de fibroblastos sinoviales porcinos. Los resultados obtenidos demostraron que ambos procesos son dependientes de temperatura. Las células unieron más ligando a 37°C, que a temperaturas menores.

Las cinéticas de internalización de IL-1, demostraron que la unión de ligando a la membrana, alcanza un máximo entre 60 y 90 min y permanece constante hasta por 5 h, mientras que la IL-1 internalizada continúa incrementándose. Los resultados obtenidos sugieren un mecanismo de reciclaje para los receptores. En otros experimentos de cinética en presencia de cicloheximida, no se observó una disminuciuón de los receptores en la membrana, lo que sugiere que no se requiere de síntesis *de novo*, para mantener su expresión constante. Sin embargo, existe la posibilidad de que la unión de la IL-1 a su receptor, provoque la movilización de pozas internas del receptor.

La utilización de agentes lisomotróficos (monensina y metilamina), mostró una disminución de la IL-1 unida a membrana intracelular. Las membranas endosomales se caracterizan por presentar "bombas" de protones, las que generan gradientes de pH y permiten la disociación del complejo ligando-receptor, en las condiciones ácidas del endosoma. Los resultados sugieren que los compuestos interfieren con el reciclaje de los receptores, provocando su acumulación intracelular, ya que disipan el gradiente de pH.

Huang y colaboradores, utilizando células B de linfoma humano (Raji) y células T de linfoma murino (EL4), demostraron que la internalización de IL-1 beta es dependiente de energía, ya que la azida de sodio y los iones cianuro CN^- inhiben el proceso. Mizel y colaboradores estudiaron la dinámica de internalización del complejo IL-1 receptor en células T (EL4) y fibroblastos (Swiss 3T3) y demostraron que el tiempo medio de internalización en estas células es de 60 a 120 min, respectivamente. No se observó degradación de IL-1 internalizada (determinación hasta por 6 h). Otro dato interesante, es que las células EL4 poseen un mecanismo de regulación "disminuida", en el número de receptores presentes en la membrana ya que después de 16 h de incubación de las células con y sin IL-1 "fría", se observó una disminución en la unión de IL-1 iodinada a nivel de membrana, en las células que habían sido preincubadas con IL-1. Lo anterior sugería una internalización de los receptores, inducida por el ligando "frío".

Con el objeto de conocer si los receptores internalizados eran reciclados, se incubaron las células EL4 con IL-1 "fría" durante 3 h, se trataron con tripsina para eliminar los receptores y se incubaron con cicloheximida. No se observó la regeneración de receptores en la superficie celular, lo que sugería que los receptores internalizados no eran reciclados. En ausencia de ligando, los receptores presentaron un tiempo medio de recambio de aproximadamente 11 h. Mizel y colaboradores determinaron también la distribución de IL-1 radiactiva en las células EL4, utilizando técnicas de microscopía electrónica. Las células incubadas con IL-1 (I^{125}), a 4°C, presentaron la radiactividad asociada a la membrana. En cambio, en células incubadas a 37°C se produjo una migración progresiva de radiactividad de la membrana al citoplasma periférico medio y perinuclear, así como en los lisosomas y posteriormente se acumuló en el núcleo (30-35% a las 6 h).

Estudios realizados por Qwarnstrom y colaboradores, en fibroblastos humanos, mostraron resultados semejantes a los reportados por Mizel para células 3T3. El tiempo medio de internalización

para IL-1 beta fue de 1.5 h; no se observó degradación del ligando internalizado y su distribución mostró la migración de la IL-1 radiactiva de la membrana plasmática al citoplasma. La mayor parte de la radiactividad se determinó libre en el citoplasma y muy poca en lisosomas o vesículas. Después de 1 h, aproximadamente el 15% de la marca internalizada se localizó en el núcleo. Los experimentos de internalización realizados con un exceso de ligando, mostraron un incremento gradual de la IL-1 internalizada, alcanzando un máximo a las 3 h y manteniéndose constante por otras 3 h. La IL-1 asociada a la membrana se mantuvo constante, mientras que la IL-1 total (asociada a membrana e internalizada), incrementó durante todo el tiempo. Estos datos podrían explicarse por: a) Un reciclaje de los receptores; b) La síntesis *de novo* de los mismos y c) Un incremento en la fracción de receptores "ocupados", a partir de una "poza" pre-existente.

La localización nuclear de la IL-1, mediada por la internalización de los receptores, podría estar involucrada en el mecanismo de acción de la IL-1 sobre las células. De hecho, la IL-1 puede regular directamente la transcripción de genes. Perlmutter y colaboradores, demostraron que la IL-1 purificada, es capaz de regular la biosíntesis y secreción de proteínas características de la fase aguda, producidas por una línea celular derivada de un hepatoma (Hep 3B). La IL-1 incrementa la síntesis y secreción de proteínas del complemento, Factor B y C3, pero no afecta a C2, mientras que disminuye las de albúmina. Perlmutter y colaboradores, aislaron un fragmento de ADN que contenía los genes para C2 y el factor B, y lo transfectaron a una línea celular de fibroblastos murinos (células L). Las células transfectadas se incubaron con diferentes concentraciones de IL-1 y se observó un incremento en la transcripción del ARNm para el Factor B, mientras que no se afectó el correspondiente para C2.

Se ha relacionado a los proto-oncogenes con el control de la proliferación y diferenciación celular. Colotta y colaboradores demostraron que la IL-1 (alfa y beta) induce la transcripción del proto-oncogen *C-fos* en células endoteliales humanas. Los niveles máximos de ARNm correspondiente, se determinaron 1 h después de la inducción con IL-1. La expresión de los genes *C-fos* y *C-myc*, en linfocitos T y en fibroblastos humanos, inducidos por IL-1 ya había sido descrita previamente. No se conocen completamente los eventos intracelulares posteriores a la unión de la IL-1 con su receptor. Se sabe que la transducción de la señal de factores de crecimiento como EGF y PDGF, está asociada a la degradación del difosfato de fosfatidil inositol (PIP2), dando origen a diacil glicerol (DAG) y trifosfato de inositol (IP3), que a su vez activan a la proteína cinasa C e incrementan la concentración de Ca^{2+}intracelular, respectivamente. Utilizando sistemas experimentales, se ha podido mimetizar la acción de los mitógenos, utilizando ionóforos de calcio (para incrementar el calcio intracelular), y ésteres de forbol (para simular el efecto del DAG).

La activación de los linfocitos T por IL-1 como agente comitogénico, puede lograrse sustituyendo la IL-1 por ésteres de forbol, por lo que se pensó que el mecanismo de transducción para IL-1 estaba asociada a la degradación de fosfoinosítidos (PI). Sin embargo, estudios realizados por Abraham y Kester, demostraron que la IL-1 no estimula el recambio de fosfoinosítidos ni tampoco incrementa la concentración de calcio citoplasmático. Kester observó un incremento en la formación de 1,2-diacil glicerol, lo que sugería la activación de una fosfolipasa C dirigida contra fosfolípidos distintos a los PI.

Rossoff y colaboradores, demostraron que IL-1 recombinante (alfa y beta) estimulaba la degradación de fosofatidil colina (PC), produciendo DAG y fosfocolina (p-C), en ausencia de recambio de IP, tanto en linfocitos T de sangre periférica, como en células EL4. La hidrólisis de PC a 37°C ocurre rápidamente, y se puede detectar p-C a los 5 seg, requiriéndose muy bajas concentraciones de IL-1 (EC50= 30 femtomolas). Se ha observado la degradación de PC en muchos tipos celulares como una respuesta al estímulo con vasopresina, pero como un evento secundario a la degradación de IP. En el caso de la IL-1 el estímulo es directo sobre PC. Los datos anteriores explican por qué la IL-1 puede ser sustituida por ésteres de forbol, en ensayos comitogénicos sobre linfocitos T.

Stanton y colaboradores mostraron que la IL-1 puede inducir la diferenciación de una línea de células pre-B murinas (70Z/3). En este caso, el paso limitante en la diferenciación fue el aumento en el transporte simultáneo sodio/protones "antiport", y que puede ser directamente estimulado por ésteres de forbol o DAG sintético. Se sabe que el DAG y los ésteres de forbol actúan a través de la proteín cinasa C, la cual estimula el "antiport", en muchos sistemas

celularers. No es sorprendente por lo tanto, que la IL-1 activa el "antiport", puesto que el DAG producido por la hidrólisis de PC podría estimular a una proteín cinasa C, distinta a la estimulada durante el recambio de los fosfoinosítidos.

Martin y colaboradores (8), utilizando una línea derivada de una leucemia mieloide (K562), demostraron la fosforilación de un residuo de tirosina de una proteína membranal (41 Kd) inducida por IL-1. Los autores especularon que esta proteína podría formar parte del receptor para IL-1, y que su autofosforilación, al igual que ha sido descrito para otros receptores, podría regular la actividad del receptor mismo.

Matsushima y colaboradores, purificaron y caracterizaron una proteína citoplasmática de 65 Kd en leucocitos humanos, cuya fosforilación es inducida por IL-1. La proteína fue identificada en neutrófilos, monocitos, linfocitos B y células mieloides. No se detectó en una línea celular de leucemia (MOLT), células de melanoma y fibroblastos. Esta proteína de 65 Kd no forma parte del receptor para IL-1 y es fosforilada en ciertos residuos de serina. Experimentos realizados con la proteína purificada, demostraron que ésta es substrato de una proteín cinasa dependiente de AMPc, pero no de la proteín cinasa C. Sin embargo, los autores no detectaron la inducción de AMPc intracelular, por la estimulación de las células con IL-1. Se desconoce si esta fosfoproteína desempeña algún papel relevante en la transducción de la señal.

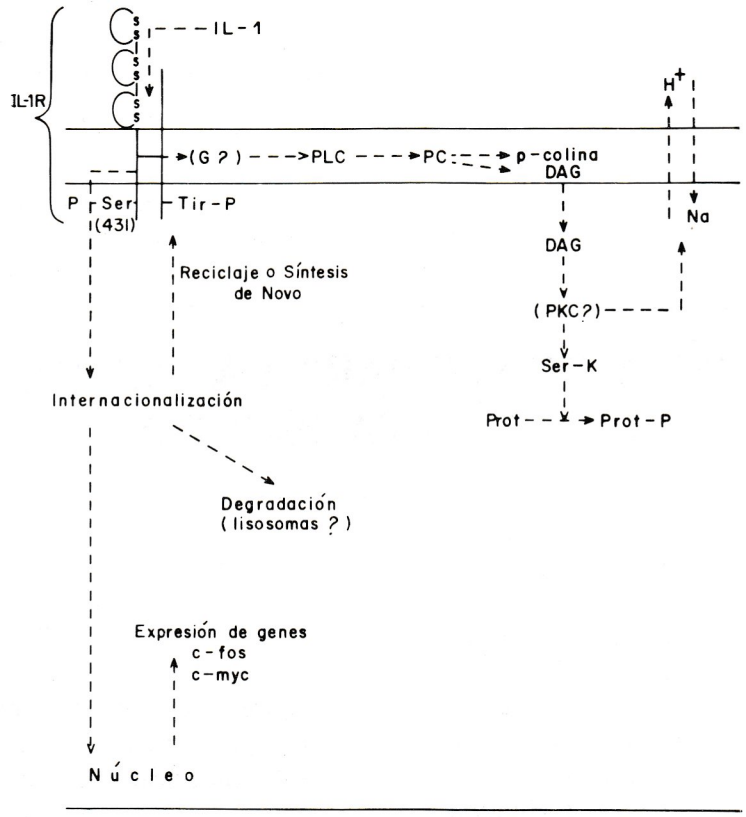

Figura 5. Mecanismo posible de transducción para IL-1.

El receptor para IL-1 (IL-1R), constituido por dos cadenas polipeptídicas 80 y 43 Kd (Kroggel), presenta tres dominios en la región extracelular y un sitio posible de fosforilación Ser (431) (Sims). La IL-1 estimula a la fosfolipasa C(PLC) que degrada fosfatidil colina (PC), produciendo fosfo colina (p-C) y diagilglicerol (DAG) que a su vez estimula a la proteín cinasa C (PKC) y ésta posiblemente a una cinasa de serina (Ser-K).

Finalmente y en base a los artículos revisados y discutidos en el presente trabajo, en la figura 5 se presenta un posible mecanismo propuesto para explicar la transducción de la señal desencadenada por la acción de IL-1.

BIBLIOGRAFIA

1. 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:** 143-150.

2. Mizel, S. B. y Mizel, D. (1981). *Purification to apparent homogeneity of murine interleukin-1.* J. Immunol. **126:** 834-837.

3. Tocci, M. J., Hutchinson, N. I., Cameron, P. M. et. al. (1987). *Expression in* Escherichia coli *of fully active recombinant human Il-1 beta: comparison with native human IL-1 beta.* J. Immunol. **138:** 1109-1114.

4. Lomedico, P. T., Gubler, U., Hellman, Ch. P., et. al. (1984). *Cloning and expression of murine interleukin-1 cDNA in* Escherichia coli. Nature **312:** 458-462.

5. Singer, I. I., Scott, S., Hall, G. L., et. al. (1988). *Interleukin-1 beta is localized in the cytoplasmic ground substance but is largely absent from the Golgi apparatus and plasma membranes of stimulated human monocytes.* J. Exp. Med. **167:** 389-407.

6. Hazuda, D. J., Lee, J. C. y Young. P. R. (1988). *The kinetics of interleukini-1 secretion from activated monocytes.* J. Biol. Chem. **263:** 8473-8479.

7. Kurt-Jones, E. A., Beller, D. I., Mizel, S. B., et. al. (1985). *Identification of a membrane-associated interleukin-1 in macrophages.* Immunology **82:** 1204-1208.

8. Martin, M. y Resch. K. (1988). *Interleukin-1: more than a mediator between leukocyties.* Tibs **9:** 171-177.

9. Bron, C. y MacDonald, H. R. (1987). *Identification of the plasma membrane receptor for interleukin-1 on mouse timoma cell.* FEBS Letters **219:** 365-368.

10. Sims, J. E., March, C. J., Cosman, D., et. al. (1988). *DNA expression cloning of the IL-1 receptor, a member of the immunoglobulin superfamily.* Science **241:** 585-588.

RECOMENDACIONES PARA LA ELABORACION DE TRANSPARENCIAS

Con gran frecuencia el docente recurre al empleo de transparencias (diapositivas, "slides") con la intención de comunicar con ventaja alguna parte de una clase, plática o seminario. La conocida frase de que una buena ilustración dice más que 1000 palabras subyace en el ánimo de quien emplea cada tansparencia. En esta nota se incluyen un conjunto de recomendaciones mínimas para la elaboración de transparencias adecuadas. Dichas recomendaciones son del dominio público y aparecen con frecuencia como sugerencias para quien desea asistir a un congreso (1). Se espera que su inclusión en el BEB sea de utilidad para los alumnos y los más jóvenes de los profesores. Esta nota no analiza la pertinencia de emplear las transparencias como un auxiliar de la comunicación, ni tampoco las ventajas o desventajas que ofrece su uso como apoyo en el proceso docente.

Recomendaciones:

- Limite cada transparencia a una sola idea importante.
- Emplee una serie de transparencias para plantear progresivamente y con claridad un hallazgo o una colección complicada de hechos.
- No use más de 20 palabras, o 30 guarismos por transparencia.
- No incluya en la transparencia más información de la que expondrá o discutirá verbalmente.
- Entre los renglones horizontales de la transparencia deje un espacio equivalente a la altura de una letra mayúscula.
- Los títulos en la transparencia habrán de complementar y no duplicar los datos de la misma.

- Prefiera usar varias transparencias sencillas a una transparencia complicada, sobre todo si discutirá verbalmente el asunto a profundidad o por largo tiempo.

- Idealmente use copias de transparencias a las cuales se referirá diferentes veces a lo largo de su plática. Resulta impráctico y puede perderse el "hilo" de su plática si solicita al proyeccionista el buscar y volver a mostrar una transparencia previa.

- Planee el uso de sus transparencias para un buen apoyo visual a lo largo de su plática: no presente una transparencia mientras discute un tema diferente del contenido de la misma y no deje una transparencia en la pantalla después de haber terminado el tema.

- Como fondo de la transparencia prefiera un color oscuro, es mejor que el blanco o el negro.

- Ayude al proyeccionista: se acostumbra pintar un círculo rojo en la esquina inferior izquierda de la transparencia, cuando ésta puede leerse correctamente al sostenerla con las manos. El proyeccionista colocará el círculo rojo hacia arriba, a la derecha y hacia la fuente de luz del proyector con objeto de acomodar adecuadamente cada transparencia.

- Numere sus transparencias.

- Con una máquina de escribir puede prepararse material que se convierta en excelentes transparencias siguiendo unas cuantas indicaciones específicas:

  Haga un rectángulo de 76 por 114 mm,el cual representa la superficie de cada una de sus transparencias.Use el rectángulo como molde o pantalla y no escriba fuera del mismo.

  Deje sin escribir un margen de aproximadamente 7 mm en cada uno de los 4 lados del rectángulo. No escriba más de 9 renglones a doble espacio en la zona al interior de los márgenes. Cada renglón contendrá un máximo de 54 caracteres elite ó 45 caracteres pica. Si se trata de una tabla no incluya más de 5 columnas.

  Al tomar las fotografías, el visor de la cámara deberá quedar unos 3 mm hacia afuera del rectángulo dibujado.

Con las computadoras (ordenadores) personales se multiplican las posibilidades de preparar material para transparencias con calidad profesional. El material contenido en la pantalla de la computadora, especialmente en pantallas con color, puede ser el "original" de donde se tomen directamente las fotografías. Desde luego, otra posibilidad es la de imprimer la información para su posterior fotografía. Las recomendaciones generales para la organización de transparencias, así como las indicaciones específicas para su elaboración con una máquina de escribir, son completamente válidas para preparar material para transparencias por medio de la computadora. Con esta última herramienta se tienen ventajas obvias: enorme versatilidad y rapidez en la ejecución de los originales, factibilidad de usar letras de distintos tamaños y tipos en una misma transparencia, posibilidad de preparar una enorme gama de gráficas con la ayuda de alguno de los varios programas de apoyo, e incluso, ensayo de colores y de tonos para resaltar los hechos y datos sobresalientes.

Las indicaciones y recomendaciones anteriores le ayudan a presentar mejor su material. Desde luego, lo más importante, es la calidad del mensaje contenido en la transparencia.

Enrique Peña Garza
Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina, UNAM.

1. Ilustrations for Publication and Projection, ANSI Standard Y15, 1-1959. American National Standars Institute 1430 Broadway, New York, NY, 10018.

AUTORES DE EDITORIALES

León Cázares,J.M. (1988),*La Instrucción Superior en México: ¿Realidad o Mito?* **7** (4), 67-70.

Montaño Estrada, L.F.(1988), *Una Simbiósis Científica: Bioquímica-Inmunología.* **7** (2), 27-

Piña Garza, E. (1988), *Problemas y Soluciones del BEB.* **7** (1), 1-3.

Wintergest Toledo, E. (1988), *Las Ciencias Básicas y la Tecnología, Soportes de la Cirugía.* **7** (3), 51-53.

AUTORES DE ARTICULOS

Fernández RiveraRío, L. (1988),*Bioquímica de la "Explosión Oxidativa" en el Macrófago.* **7** (1), 4-14.

Massó, F., Rosas,P., Díaz de León, L. (1988), *Funciones Biológicas de los Macrófagos y algunos aspectos Farmacológicos.* **7** (1), 15-23.

Montaño,L.F., Massó, F., León, L.A.y Zenteno, E., (1988), *Procesamientos y Presentación de Antígenos Exógenos por Macrófagos.* **7** (2), 41-47.

Parra, C., Rayón,I., León, H., Mendoza, H., Massó, F. y Montaño, L.F., (1988), *El Macrófago como Célula Efectora.* **7** (2), 30-40.

Soto, T.H., y Díaz de León, H., (1988), *Estructura y Mecanismo de Acción de la Interleucina 1.* **7** (4), 71-82.

Vazquez, L., Estrada, R., Sierra, C., Herrera, E., Montaño, L.F., Maldonado, G. y Zenteno, E. (1988), *Los Carbohidratos de Superficie y su participación en el mecanismo de Reconocimiento por el Macrófago.* **7** (3), 58-62.

AUTORES DE OTRAS COMUNICACIONES

Carvajal Sandoval, G.(1988), comentarista de: Proteinas-G: La Investigación aclara su papel en la Comunicación Celular, Rawis, R.L. 7 (1), 24.

Piña Garza, E. (1988), comentarista de Nitrogen Source Control of Microbial Processes, Sánchez Esquivel, S. 7 (2), 49-

Piña Garza, E. (1988), Recomendaciones para la elaboración de transparencias. 7 (4), 82-83.

Saldaña Balmori, Y. (1988) comentarista de: Textbook of Biochemistry with clinical correlatins, Devlin, T.M., 7 (1), 25,

TITULOS DE EDITORIALES

La Instrucción Superior en México: ¿ Realidad o Mito ? León Cázares, J.M. 7 (4), 67-70, 1988.

Las Ciencias básicas y la Tecnología, Soportes de la Cirugía. Wintergerst Toledo, E. 7 (3), 51-53, 1988.

Problemas y Soluciones del BEB. Piña Garza, E. 7 (1), 1-3,, 1988.

Una Simbiósis Científica: Bioquímica-Inmunología. Montaño Estrada, L.F., 7 (2), 27-29, 1988.

TITULOS DE ARTICULOS

Acción de la Interleucina 1. Estructura y Mecanismo de. Soto, T.H. y Díaz de León, H. 7 (4), 71-82, 1988.

Antígenos Exógenos por Macrófagos. Procesamiento y presentación de. Montaño, L.F., Massó, F., León, L.A. y Zenteno, E. 7 (2), 41-47, 1988.

Carbohidratos de Superficie y su participación en el mecanismo de reconocimiento por el Macrófago. Los. Vazquez, L., Estrada, R. Sierra, C., Herrera, E., Montaño, L.F., Maldonado, G. y Zenteno, E., 7 (3), 58-62, 1988.

"Explosión Oxidativa" en el macrófago. Bioquimica de la. Fernández Rivera-Rìo L., 7 (1) 4-14, 1988.

Macrófagos y algunos aspectos farmacológicos. Funciones biológicas de los. Massó, F., Rosas, P., Dìaz de León, L. 7 (1) 15-23, 1988.

Macrófago como celula efectora, El. Parra, C., Rayón, I., León, H., Mendoza, H., Massó, F., Montaño, L. F., 7 (2) 30-40, 1988.

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 cualesquiera 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 más o menos 10 renglones del trabajo que se está 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 aquéllas realmente importantes e informativas. Numere las figuras con números arábigos y las tablas con números romanos. Adicione las leyendas y pies de figura en una hoja aparte. Considere que las figuras y tablas serán reducidas de tamaño, aproximadamente a 1/2 o 1/4 de la hoja carta, las letras 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: nombres(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) Larkins, B. A., Pearlmutter, N. L. y Hurman, W. J. (1979). The machanism of zein synthesis and deposition in protein bodies of maize endosperm. En The Plant Seed. Development, Preservation, and Germination, Editores: Rubenstein, I., Phillips, R. L., Green, C. E. y Gengenbach, B. G. Academic Press. New York. pp. 49-55

b) Miller, C. O. (1982). Cytokinin Modification of Mitochondrial Fuction. 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, relevantes 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 cualesquiera 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, no debe exceder de 12 cuartillas escritas 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 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., a través del corresponsal del BEB en su localidad.