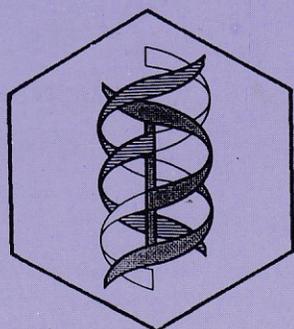


BEB 95

BOLETIN DE EDUCACION BIOQUIMICA



Organo de información de la
**ASOCIACION MEXICANA DE
PROFESORES DE BIOQUIMICA, A C**

Publicación incluida por el Centro de Información
Científica y Humanística de la Universidad Nacional
Autónoma de México en la base de datos **PERIODICA**
(Indice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias).

COMITE EDITORIAL

EDITORES FUNDADORES

ENRIQUE PIÑA GARZA

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

GUILLERMO CARVAJAL SANDOVAL

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
e Instituto Politécnico Nacional

EDITORES

EDMUNDO CHAVEZ COSIO

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

ALBERTO HUBERMAN WAJSMAN

Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"

JAIME MAS OLIVA

Facultad de Medicina e Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

FERNANDO MONTIEL AGUIRRE

Facultad de Química
Universidad Nacional Autónoma de México

YOLANDA SALDAÑA BALMORI

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

ALEJANDRO ZENTELLA DEHESA

Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

EDITOR EN JEFE

JESUS MANUEL LEON CAZARES

Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

COORDINADOR DE CORRESPONSALES

SERGIO SANCHEZ ESQUIVEL

Instituto de Investigaciones Biomédicas
Universidad Nacional Autónoma de México

EDITOR ASOCIADO

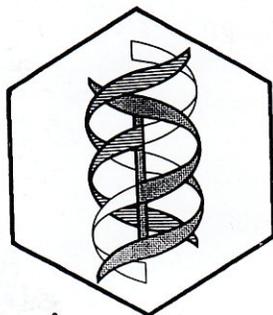
MA TERESA ELIZABETH FLORES RODRIGUEZ

Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

APOYO SECRETARIAL

ELISA MORA

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México



Asociación Mexicana de
Profesores de Bioquímica, AC



Facultad de Medicina,
UNAM

BOLETIN DE EDUCACION BIOQUIMICA (BEB), publicación trimestral de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, AC. Correspondencia: Comité Editorial, Apartado Postal 70-281, Coyoacán, CP 04510 México, D F. Certificados de: Licitud de Título No 6703; Licitud de Contenido No 6989; No de expediente 1/432"92"/8443; Reserva al título en derecho de autor No 6703. Publicación incluida por el Centro de Información Científica y Humanística de la Universidad Nacional Autónoma de México en la base de datos **PERIODICA** (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias). Impresa en los talleres Editorial Uno, SA de CV, 1er Retorno de Corregio No 12, México 03720 DF; tiraje 1,500 ejemplares.

EDITORIAL

SOBRE EL CUARTO CONGRESO DE LA ASOCIACION MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUIMICA, A C: UNA EVALUACION

Del 13 al 15 de Agosto pasado, se llevó a cabo en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, en la ciudad del mismo nombre, el cuarto Congreso de nuestra Asociación. Este Congreso tiene la finalidad de reunir al personal académico relacionado con la educación Bioquímica en nuestro país, para que en un ambiente plenamente académico se presenten trabajos relacionados con la investigación y la enseñanza de la Bioquímica.

Con la intención de que estos Congresos sean cada vez más provechosos, nos permitimos hacer una crítica severa de este IV Congreso. Durante este acontecimiento tuvimos la oportunidad de apreciar algunas fallas tanto en la organización como en el desarrollo de la reunión, entre las cuales destacan, en lo que a la organización se refiere, el haber aceptado la mayoría de los resúmenes sin discusión y sin realizar un análisis crítico de los contenidos, de la trascendencia de sus aportaciones y de la forma en como estaban presentados. Es preferible una reunión con un número reducido de trabajos y no una llena de trabajos irrelevantes. También faltó control en el tiempo para la presentación de las ponencias por parte de uno de los coordinadores. Además, es importante resaltar que algunos de los

conferencistas invitados no adaptaron el material de su presentación a las características del auditorio y a los objetivos del Congreso.

En el caso de los ponentes de los trabajos libres y del auditorio en general, se observaron una serie de actitudes que merecen la pena de ser comentadas, pues son ellos, en última instancia, quienes hacen un congreso. Los comentarios llevan el ánimo de que las actitudes negativas se modifiquen para hacer que el próximo Congreso, se acerque más a lo que debe ser una reunión académica de buen nivel.

En general el comportamiento del auditorio dejó mucho que desear en cuanto a las disciplinas básicas como la puntualidad, la constancia y la participación con preguntas y comentarios, que se supone es la base de la comunicación que estas reuniones ofrecen como principal posibilidad.

En lo que a los ponentes se refiere, la calidad de las presentaciones fue muy heterogénea y las hubo desde muy buenas, las menos, como las de los profesores de la Universidad Autónoma de Nuevo León, hasta muy malas. Ya desde la lectura de los resúmenes, fue posible darse cuenta de la poca seriedad que algunos autores tuvieron en la

preparación de sus trabajos. Así, fue frecuente encontrar resúmenes mal redactados e incluso con faltas de ortografía y con ausencia total de sintaxis. Otros autores, se limitaron a llegar unos minutos antes de su presentación y después no se contó más con su presencia, sino hasta el momento de recoger las constancias. Algunos ponentes, incluso uno de los conferencistas invitados, no se presentaron.

Las ponencias no estuvieron exentas de tropiezos similares a las de los resúmenes. Las hubo con diapositivas en las que sobresalían las faltas de ortografía o con una calidad tan mala que no se podían leer. En varios casos, la utilización de tecnologías muy avanzadas no evitó que la elección de los colores y la toma deficiente de las fotografías, produjeran un resultado imposible de enfocar y por lo tanto de leer.

Otro aspecto muy importante de señalar es la forma en que varios ponentes llevaron a cabo su presentación, ya que se limitaron a proyectar en acetatos el texto de sus trabajos completos los que iban leyendo, lo cual de ninguna manera constituye lo que se entiende es la utilidad de las proyecciones, es decir, la ilustración de una ponencia.

Según el programa y las costumbres tradicionales en estas reuniones, las presentaciones estaban limitadas a 15 minutos, lo que quiere decir que deberían ser 10 minutos de exposición y los 5 minutos restantes se debían reservar para preguntas y comentarios. Sin embargo, se tuvieron ponencias que duraron mucho más del tiempo establecido y alguna de ellas ¡Duró 45 minutos! El resultado de esta desorganización del horario, influyó en otros aspectos como en el recorte del tiempo que se había destinado para la discusión de los carteles.

Después de analizar estas características hemos llegado a la conclusión de que el próximo Congreso, deberá ser una reunión académica muy diferente, en la que se tratará de llegar a los niveles adecuados de organización, participación y resultados, que un esfuerzo de este tipo deben generar, como justa retribución a los

organizadores, los ponentes y el auditorio.

Para cumplir con estos objetivos y evitar las deficiencias que se manifestaron en la organización, se propuso el nombramiento, desde ahora, de un comité organizador que ayude a la mesa directiva en las tareas para llevar a cabo el V Congreso, de tal manera que se pueda asegurar, hasta donde sea posible, la calidad de las participaciones y que evite que esta actividad se convierta en una mera fábrica de constancias, que se repartan sin tomar en consideración la relevancia de los trabajos.

Se pondrá especial atención en que las ponencias que se inscriban realmente traten aspectos relevantes sobre los temas que se escojan y aporten algún tipo de experiencia que ayude a mejorar la forma en que se imparten los cursos relacionados con el interés de los asociados.

Se ha propuesto y se está estudiando la posibilidad de que, dado lo inoperante del modelo, se eliminen los carteles, que en muchos casos no cumplieron con su objetivo. Así mismo, se deberán elegir los trabajos con base en los resúmenes, con toda anticipación, de tal manera que cuando menos se puedan enviar una vez a los autores para correcciones.

También se verá la conveniencia de eliminar la entrega de constancias, pues para fines curriculares, la publicación del resumen es más que suficiente.

La convocatoria correspondiente se redactará y revisará con mucho cuidado, para que incluya todas las características de una reunión académica seria. Los trabajos de las ponencias por invitación, deberán ser revisados por el Comité Editorial, como cualquier otro trabajo que se intente publicar en el Boletín de Educación Bioquímica. En el caso de los que se presentaron en el IV Congreso, se evaluarán e integrarán a los diferentes números que estén por publicarse. Con estas medidas se espera poder garantizar, en toda su extensión, el éxito del próximo Congreso.

El Consejo Directivo

CRECIMIENTO NEURITICO Y FORMACION DE CONEXIONES EN NEURONAS CULTIVADAS

Francisco Fernández de Miguel. Departamento de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México. Apartado Postal 70-253, México 04510, DF, México.

RESUMEN

Minutos después de sembrar en cultivo neuronas identificadas, aisladas del sistema nervioso central (SNC) de la sanguijuela, éstas empiezan a crecer y a formar conexiones sinápticas. Esto permite estudiar, paso a paso, procesos asociados a la regeneración y al desarrollo del sistema nervioso. De este tipo de experimentos sabemos que el crecimiento de neuritas y la formación de conexiones son influenciados por factores intrínsecos y extrínsecos. La composición química del substrato influye en la morfología neuronal. Las neuronas sembradas en laminina de sanguijuela, extienden procesos largos y finos, mientras que si el substrato son las cápsulas que envuelven al SNC, cada tipo neuronal desarrolla un patrón de crecimiento complejo, cuyas características se asemejan a las de las neuronas en desarrollo o en el animal adulto.

Diferentes combinaciones de neuronas cultivadas de sanguijuela pueden formar sinapsis químicas, eléctricas o ninguna, dependiendo de la combinación. Esto ha permitido estudiar con detalle algunos mecanismos que participan en la formación de sinapsis y en la liberación de neurotransmisor, así como la influencia de la formación de sinapsis en la distribución de canales de calcio y en el crecimiento neurítico.

PALABRAS CLAVE: Crecimiento neurítico, formación de sinapsis, neuronas cultivadas.

ABSTRACT

Few minutes after identified leech neurons are plated in culture, they start growing and forming synaptic connections with other neurons. This allows the stepwise analysis of events occurring during development or regeneration of the CNS. Intrinsic and extrinsic factors affecting neurite outgrowth and synapse formation have been studied in cultured leech neurons. The chemical composition of the

substrate influences neuronal morphology. Thus, neurons growing on leech laminin extend fine long processes, whereas the same neuronal type plated on a ganglion capsule displays a complex outgrowth pattern, more similar to the pattern in the developing or in the adult CNS.

Combinations of different neuronal types in culture can form chemical synapses, electrical synapses or none depending on the target. This has allowed to study synapse formation, release of transmitter and how the formation of synapses affects the distribution of calcium channels and neurite outgrowth.

KEYWORDS: neurite outgrowth, synapse formation, cultured neurons.

INTRODUCCION

Durante el desarrollo del sistema nervioso o después de una lesión, las neuronas deben crecer en busca de sus células blanco, adquirir las propiedades de membrana que las caracterizan en la etapa adulta y formar conexiones sinápticas correctas. En una neurona modelo, el axón puede extenderse por distancias muy largas, para en cierto punto ramificarse extensamente en busca de sus células blanco. Mientras que el axón concentra principalmente canales de sodio y potasio, las terminales sinápticas y las dendritas acumulan grandes cantidades de canales de calcio. Esto muestra que la forma y la función de una neurona están en íntima asociación. ¿De qué manera se determina la forma característica de cada tipo neuronal? ¿Qué factores influyen en la distribución de canales y receptores en la membrana? ¿Cómo encuentra una neurona los blancos con los que ha de conectarse? ¿Qué determina que la misma célula forme conexiones eléctricas con un blanco, químicas con otro y ninguna con un tercero? Existen algunas respuestas a estas preguntas, obtenidas a partir de experimentos en neuronas cultivadas del SNC de la sanguijuela.

IDENTIFICACION, AISLAMIENTO Y CULTIVO DE NEURONAS

El SNC de la sanguijuela está compuesto por una cadena de 21 ganglios, todos ellos similares al resto, excepto el cefálico y el caudal que resultan de la fusión de varios ganglios. Cada ganglio contiene alrededor de 400 neuronas, muchas de las cuales han sido identificadas mediante su localización anatómica y sus propiedades funcionales. Por ejemplo, las células de Retzius participan en la coordinación del nado, mientras que las células conocidas como T, P y N, responden a estímulos táctiles (T), a presión (P) o estímulos nociceptivos (N), aplicados a la piel. Las neuronas se ramifican profusamente en la neuropila, en donde forman sinapsis. Además, muchas de ellas envían proyecciones largas y finas a los ganglios adyacentes o a la periferia, en donde inervan los órganos internos o la piel. No obstante la relativa sencillez de este sistema, su estructura es suficiente para que el animal ejecute una amplia variedad de conductas complejas. Más aún, las neuronas de la sanguijuela utilizan los mismos transmisores que los animales superiores y las características de sus potenciales de acción son muy similares y a veces indistinguibles de las de cualquier otra neurona conocida. Además el sistema nervioso del adulto de la sanguijuela se regenera de manera muy precisa después de una lesión (1).

Entre las ventajas que ofrece el sistema nervioso central de la sanguijuela está la posibilidad de aislar y cultivar diferentes tipos de neuronas identificadas del animal adulto (2). Al romper la cápsula que envuelve al ganglio, el paquete de neuronas queda expuesto como un racimo de uvas. En estas condiciones, es posible reconocer visualmente a muchas de ellas y después de un tratamiento enzimático, aislarlas una por una mediante una pipeta de succión (3). Las células aisladas conservan un muñón, que es un segmento de los procesos iniciales, a partir del que crecen y forman sinapsis con otras células. Además mantienen muchas de sus propiedades electrofisiológicas intactas. De este modo, es posible tener máximo control de variables, como la composición química del substrato o con quien hacen contacto, y estudiar el crecimiento neurítico, la formación de conexiones sinápticas y los mecanismos de neurotransmisión.

PROLIFERACION NEURITICA

Unos cuantos minutos después de ser sembradas en cultivo, las neuronas de la sanguijuela inician la formación de conos de crecimiento y neuritas. La extensión de las neuritas continuará por las siguientes 24 o 48 horas y el patrón de crecimiento estará definido por la identidad neuronal y por sus interacciones con el substrato (Fig 1). En algunos tipos neu-

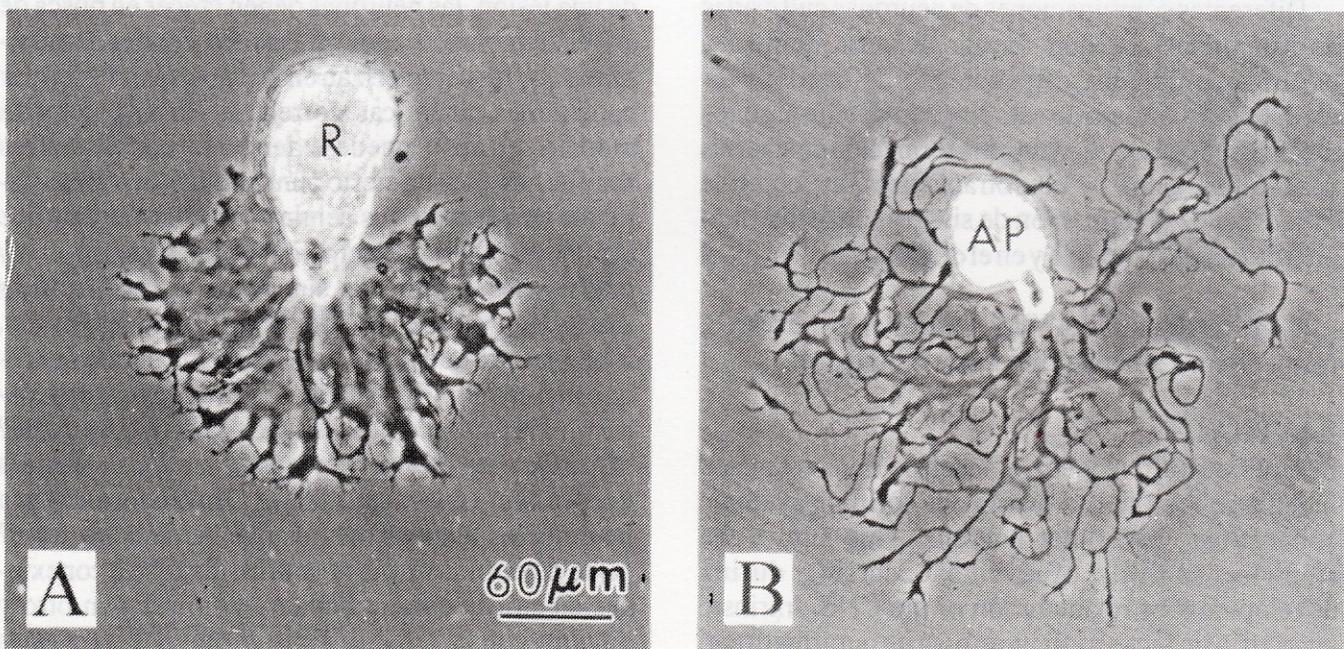


Figura 1. A) Células de Retzius (R) y B) Pagoda Anterior (AP) sobre Concanavalina A. En el mismo substrato, el patrón de crecimiento de cada tipo neuronal conserva su identidad.

ronales, como las interneuronas DL (dorsolateral) y VL (ventrolateral), la identidad celular se mantiene en cultivo y la neurona reproduce el patrón de ramificación típico del adulto, que consisten en la forma de una letra "T" para la DL y una letra "Y" para la VL (4). El crecimiento de muchos otros tipos neuronales es influenciado tanto por la identidad celular como por el sustrato. Por ejemplo, sobre la lectina vegetal concanavalina A (Con A), las células de Retzius y las neuronas pagodas anteriores (AP, de función desconocida) producen patrones de crecimiento característicos para cada célula, pero distintos a los que las caracterizan en el animal (5). Otros tipos celulares, como las neuronas sensoriales T, P y N, muestran un crecimiento muy restringido sobre Con A. Aunque estos datos aportan información acerca de las interacciones entre neuronas y sustrato, evidentemente la Con A no es un sustrato que las células encuentren a lo largo de su vida. Para estudiar la influencia de las moléculas de la matriz extracelular, se han logrado aislar y purificar parcialmente laminina y tenascina del SNC de la sanguijuela. Estas moléculas tienen pesos moleculares y estructuras microscópicas muy parecidos a los de sus equivalentes en los mamíferos, aunque no tienen inmunorreactividad cruzada (5).

Al sembrar neuronas identificadas en extractos de matriz extracelular enriquecidos en laminina, las células extienden procesos alargados, finos y sin ramificaciones, completamente diferentes a los que se producen sobre Con A (6). En el desarrollo del animal, la laminina aparece en los nervios conectivos, donde los procesos recorren distancias largas sin ramificarse. En el adulto, la laminina aparece en respuesta a una lesión en el nervio conectivo durante el proceso de reparación. Sobre tenascina las neuronas desarrollan sitios múltiples de ramificación, aunque sus procesos son más finos y alargados que en Con A. De hecho podría decirse que se trata de un patrón intermedio entre Con A y laminina (5). Aunque se desconoce la distribución de tenascina en el SNC, por el tipo de patrón en cultivo podría esperarse que se encontrara en el ganglio, donde las neuronas se ramifican profusamente y forman conexiones.

INFLUENCIAS DEL SUBSTRATO EN EL CRECIMIENTO NEURITICO

El cultivo de neuronas identificadas en sustratos de composición molecular definida permite inferir la

función de diferentes moléculas promotoras del crecimiento y de su distribución en el sistema nervioso. Sin embargo, para detener completamente el crecimiento neurítico en el SNC de sanguijuela o de otras especies, es necesario utilizar combinaciones de anticuerpos monoclonales para diferentes proteínas de la matriz extracelular (7). Esto deja en claro que el crecimiento neurítico está bajo la influencia de varias o múltiples moléculas con distintos efectos. Sin embargo, la interpretación de estos estudios se complica por la presencia de factores difusibles como las neurotrofinas y por las interacciones con otras células. De nuevo el SNC de la sanguijuela ofrece ventajas, ya que la cara interna de la cápsula que envuelve a los ganglios contiene una gran cantidad de membrana basal enriquecida en proteínas de matriz extracelular (8). Más aún, durante el desarrollo o la regeneración del SNC, las neuronas están en contacto directo con este tejido. Es posible retirar el paquete celular completo de las cápsulas y después de un lavado con tritón para eliminar algunos lípidos y proteínas solubles, la cara interna de las cápsulas es un buen sustrato en el que distintos tipos de neuronas crecen en cultivo (Fig 2A)(9).

Al sembrar células de Retzius, AP o neuronas sensoriales N, P o T sobre cápsulas aisladas, cada tipo celular da lugar a un patrón de crecimiento bien definido que las distingue del resto. Como se puede ver en las figuras 2B y 3, las células de Retzius envían haces de neuritas gruesas y con pocas bifurcaciones en una dirección, mientras que en la dirección opuesta envían una gran cantidad de neuritas cortas, finas y con algunas varicosidades. Los patrones de crecimiento en cápsulas ganglionares son distintos y más complejos que aquellos en Con A o laminina y tienen muchas similitudes con los patrones de crecimiento en etapas tempranas del desarrollo. La fasciculación de neuritas en las células de Retzius es notable en las cápsulas (Fig 3), ya que no se observa en Con A o laminina (9). Debido a que la fasciculación requiere de moléculas de adhesión celular que son sintetizadas por la propia célula, es posible que la señal para iniciar su síntesis provenga de la matriz extracelular en las cápsulas. Se desconocen el origen y la naturaleza de estos mensajes.

Los patrones de crecimiento de distintos tipos celulares en cápsulas ganglionares también varían

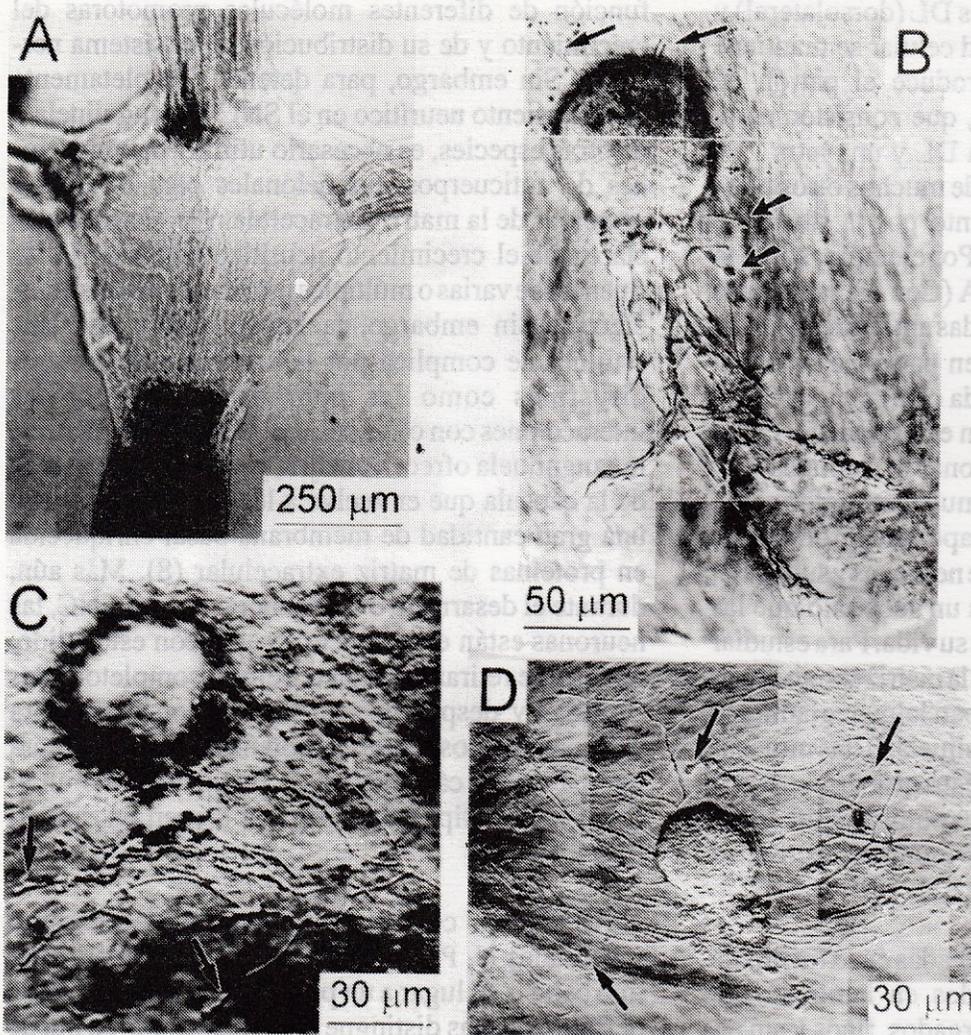


Figura 2. Patrones de crecimiento de tres tipos de neuronas sembradas sobre cápsulas ganglionares. A) cápsula ganglionar después de que el paquete de neuronas ha sido retirado. B) célula de Retzius después de 24 horas en cultivo. Es posible ver conos de crecimiento en la parte inferior y haces de neuritas fasciculadas. Además, hay neuritas que crecen hacia la periferia (marcadas con las flechas). C y D son neuronas sensoriales N y P respectivamente. Sus patrones de crecimiento son claramente distintos al de las células de Retzius. En neuronas sensoriales existen conos de crecimiento redondeados y varicosidades a lo largo de las dendritas.

con la identidad neuronal. Las células AP envían sólo dos procesos en direcciones opuestas, tal y como ocurre alrededor del día 10 del desarrollo, de las neuronas sensoriales P y N crecen procesos finos y con varicosidades (Fig 2B y C) y las células T no crecen. Esta multiplicidad de influencias del substrato en los patrones de crecimiento puede depender de distintos tipos de receptores neuronales a las proteínas de la matriz extracelular.

CRECIMIENTO DIRIGIDO

La estructura tan compleja del sistema nervioso dificulta el encuentro de conos de crecimiento du-

rante el desarrollo. ¿Qué mecanismos favorecen estos encuentros? Nuestros estudios han aportado las primeras evidencias de que el substrato induce que los conos de crecimiento liberen factores difusibles que atraen de manera selectiva a otros conos de crecimiento (9). Al sembrar pares de células de Retzius o AP en cápsulas ganglionares, ambas células dirigen sus neuritas hacia la otra hasta encontrarse (Fig 4). El fenómeno es selectivo, ya que ocurre solamente entre pares de células que se conectan en el ganglio. El crecimiento dirigido falla en pares que no forman conexiones, como en los pares híbridos entre células Retzius y AP. Tampoco hay crecimiento dirigido al sembrar pares en Con A o en laminina, lo que de nuevo sugiere que la interacción con la matriz extracelular genera la señal para la liberación de factores tróficos solubles que actúan de manera específica.

El crecimiento dirigido entre células de Retzius o AP da lugar a sinapsis eléctricas en ambos casos, iguales a las que estas células formarían en el SNC o en cultivo sobre cualquier substrato. En estos casos son las propias células las que definen los atributos sinápticos. Existen sin embargo otros pares de células en cultivo que forman sinapsis distintas a las que forman en el SNC. Tal es el caso de las neuronas sensoriales N y las motoneuronas AE (erectoras de los músculos anulares), que en el ganglio forman una sinapsis química responsable del reflejo monosináptico de erección de los anillos, pero en cultivo forman una sinapsis eléctrica (10).

¿Podría el substrato influir en las características de la sinapsis? Las neuronas N y AE sembradas en cápsulas ganglionares dirigen su crecimiento la una hacia la otra solamente sobre cápsulas ganglionares y no sobre Con A o laminina, sin embargo, la sinapsis que forman sobre las cápsulas es eléctrica, es decir es distinta a la que forman en el SNC (10). Estos resultados muestran que la interacción de las neuronas con el substrato les informa acerca de cómo y hacia dónde crecer, pero no afecta la formación de sinapsis. ¿De qué depende entonces que la sinapsis sea química o eléctrica?

FORMACION DE SINAPSIS

Las neuronas cultivadas de sanguijuela pueden formar sinapsis químicas, eléctricas o mixtas con otras neuronas. Las características de la sinapsis dependen de la combinación de neuronas y de la región de la membrana que establece el contacto (11).

Las células de Retzius son un buen ejemplo de la diversidad de combinaciones que se pueden establecer en cultivo. Las células de Retzius forman una sinapsis química serotoninérgica sobre las células P. Esta sinapsis es similar a la que se forma en el SNC, aunque las células de Retzius en cultivo también forman sinapsis que no existen en el SNC. El muñón de una célula de Retzius y el soma de otra célula de Retzius forman una sinapsis química en la que el muñón es siempre presináptico y el soma postsináptico. La sinapsis se puede detectar mediante registro y estimulación intracelulares con microelectrodos entre 6 y 8 horas después de sembrar las células y la amplitud de los potenciales

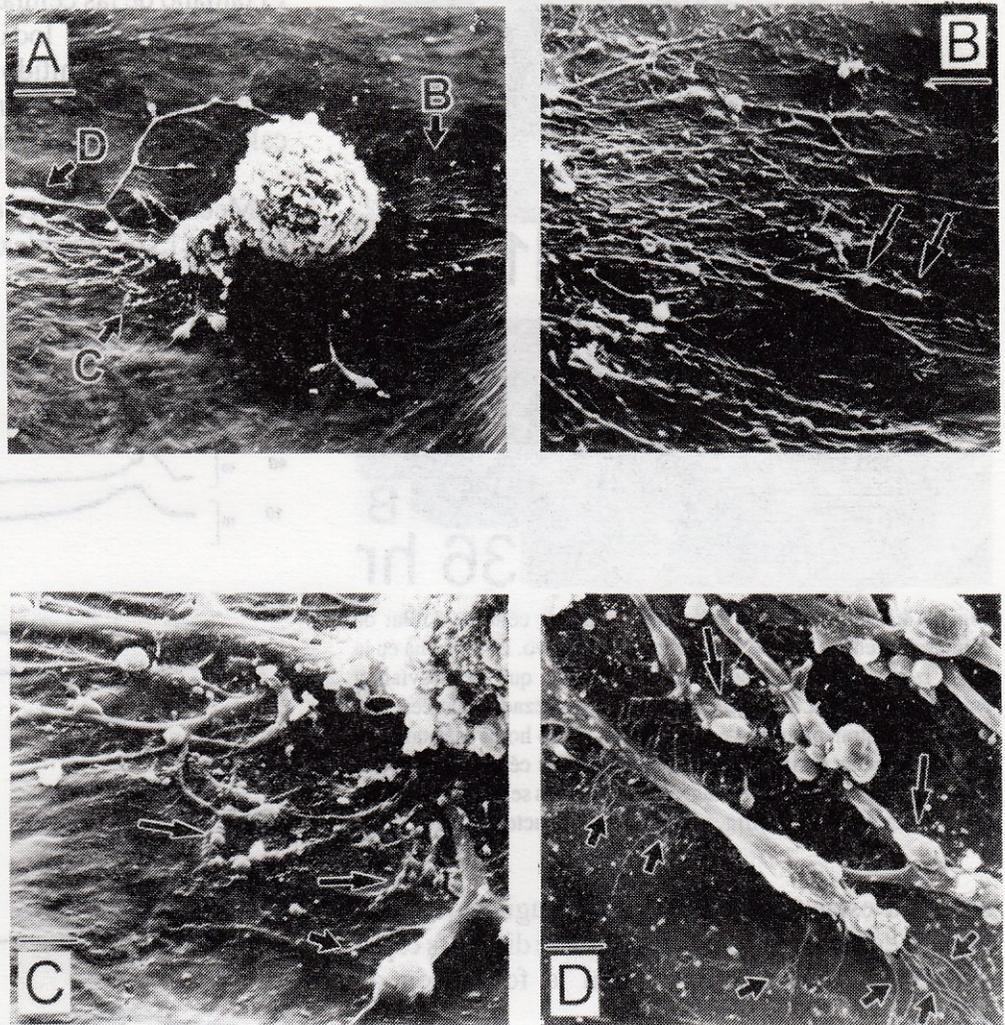


Figura 3. Micrográficas electrónicas de barrido que muestran la polaridad del patrón de crecimiento y fasciculación de las neuritas en células de Retzius. A) Las células de Retzius envían procesos gruesos y fasciculados en una dirección, mientras que en la opuesta (amplificada en B) envían una maraña de neuritas finas y con varicosidades. C) Los conos de crecimiento de las neuritas gruesas muestran marcada fasciculación en ocasiones forman trenzas. D) Los conos de crecimiento envían filopodios que crecen y se retraen de manera dinámica. Las flechas muestran algunos de estos filopodios.

sinápticos aumenta con el tiempo. Entre 24 y 48 horas más tarde, la sinapsis es complementada por una sinapsis eléctrica. En cambio, si los muñones de ambas células de Retzius entran en contacto, el resultado es una sinapsis química bidireccional o recíproca (ambas células son pre y postsinápticas), seguido después de 48 horas por un componente eléctrico (11). Ninguna de estas dos sinapsis se forman en el SNC y como ya se mencionó, las células de Retzius en el ganglio se encuentran conectadas mediante una sinapsis eléctrica. Como también se mencionó, las sinapsis eléctricas en cultivo se pueden establecer si los conos de crecimiento de dos células de Retzius entran en contacto o entre los

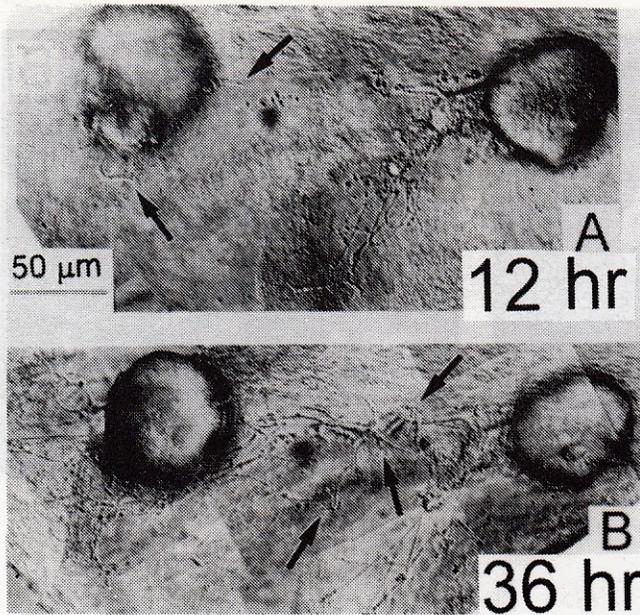


Figura 4. Crecimiento dirigido entre pares de células. A) Par de células de Retzius después de 12 horas en cultivo. La neurona en la parte izquierda envía conos de crecimiento que se desvían y reorientan hacia la otra célula que ya ha empezado a crecer. Las flechas muestran algunos de estos conos. B) 24 horas más tarde se pueden detectar varias regiones en las que las células han hecho contacto (señaladas con flechas rectas). Además se pueden apreciar algunas neuritas que se dirigen a la zona de contacto (Tomado de 9).

somas de estas células (Fig 5). Esto sugiere que cada nuevo segmento de la célula contiene distintas especializaciones que participan en la formación de sinapsis.

Si bien se mencionó que las condiciones de crecimiento parecen no afectar los atributos sinápticos, lo contrario sí ocurre, ya que la formación de sinapsis entre dos células de Retzius produce la inhibición pronunciada del crecimiento en la neurona postsináptica (12).

DISTRIBUCION DE CANALES DE CALCIO Y RECEPTORES DURANTE LA FORMACION DE SINAPSIS

En cada una de las etapas que hemos revisado hasta aquí ocurren cambios estructurales y funcionales que le confieren a la célula nuevas posibilidades. Durante la formación de sinapsis se requiere de la organización de estructuras pre y postsinápticas y de la incorporación de canales y receptores en los sitios adecuados. En particular, los canales de calcio deben estar cerca de los sitios de liberación del transmisor para garantizar que la concentración intracelular de calcio alcance los niveles necesarios para la exocitosis.

El tamaño de las células de la sanguijuela, así como la posibilidad de localizar los sitios de contacto sináptico ha permitido estudiar la influencia de la formación de sinapsis en la distribución de canales de calcio y de receptores a serotonina.

Mediante la técnica conocida como “loose patch clamp” (13) es posible utilizar la misma pipeta una y

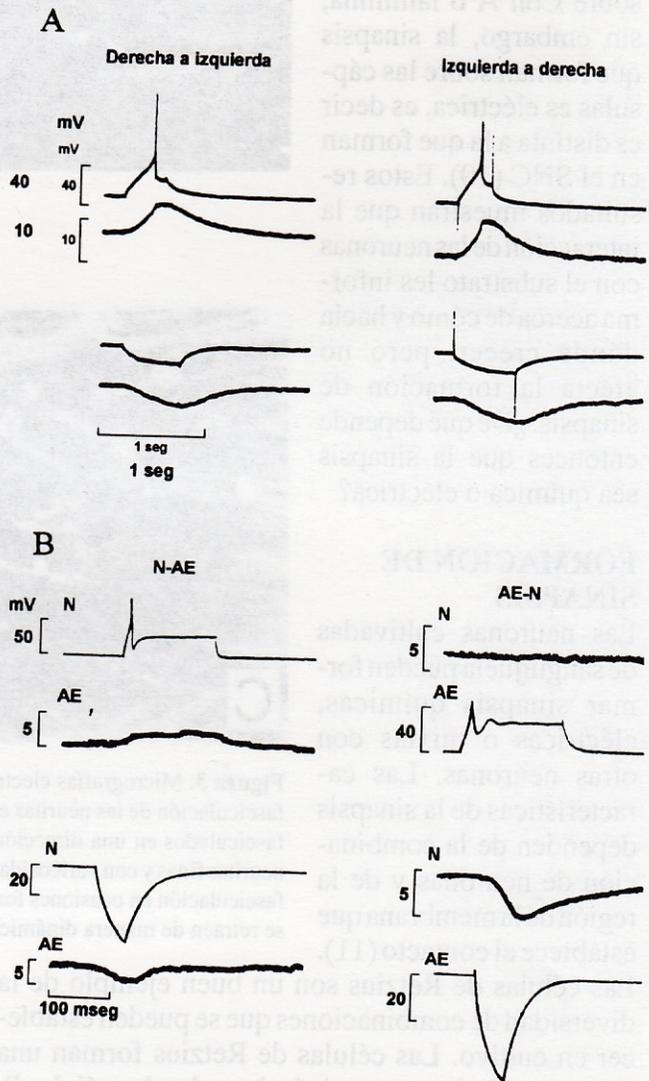


Figura 5. Conexiones sinápticas entre dos células de Retzius (A) y una neurona sensorial P y una motoneurona AE (B). Los registros fueron realizados mediante microelectrodos intracelulares simultáneos en ambas células. En los dos casos, las sinapsis formadas son eléctricas y sus características no dependen del substrato en que las células se siembran. La sinapsis entre células de Retzius es idéntica a la del SNC. No muestra rectificación y la corriente despolarizante o hiperpolarizante se propaga en ambas direcciones. La sinapsis entre células P y AE es distinta a la del SNC (que es química), muestra rectificación, la corriente hiperpolarizante no se propaga de la célula P a la AE, mientras que la corriente despolarizante no se propaga en sentido contrario (A, tomado de 2; B, tomado de 10).

otra vez, para registrar corrientes macroscópicas en diferentes regiones de la misma célula. Esto se puede repetir incluso a lo largo de varios días. Así, la amplitud de las corrientes en distintas regiones de la membrana, refleja la distribución de canales sensibles al voltaje. En la sinapsis química unidireccional entre muñón y soma de células de Retzius hemos encontrado que la formación de sinapsis ocasiona señales anterógradas y retrógradas que afectan la distribución de corrientes de calcio (12 y 13). La belleza del experimento consiste en analizar las corrientes pre y postsinápticas mediante "loose patch clamp" en áreas pequeñas de las membranas de las células pre y postsinápticas del mismo tipo celular (Fig 6).

distante del sitio de contacto entre las dos células (Fig 6A). Para probar si hay también una influencia retrógrada, se añadió una tercera célula de Retzius, conectada en serie con la neurona postsináptica. De esta manera, la primera célula es puramente presináptica, la célula en el centro, es postsináptica y presináptica a la vez y la tercera célula es puramente postsináptica. Como muestra la figura 6B, en estas condiciones, la célula en el centro no mostró la reducción en la corriente de calcio característica de las células postsinápticas, sino que la amplitud de la corriente de calcio en el muñón fue la misma que en la neurona presináptica (13). Este resultado muestra que hay también una influencia retrógrada sobre los canales de calcio.

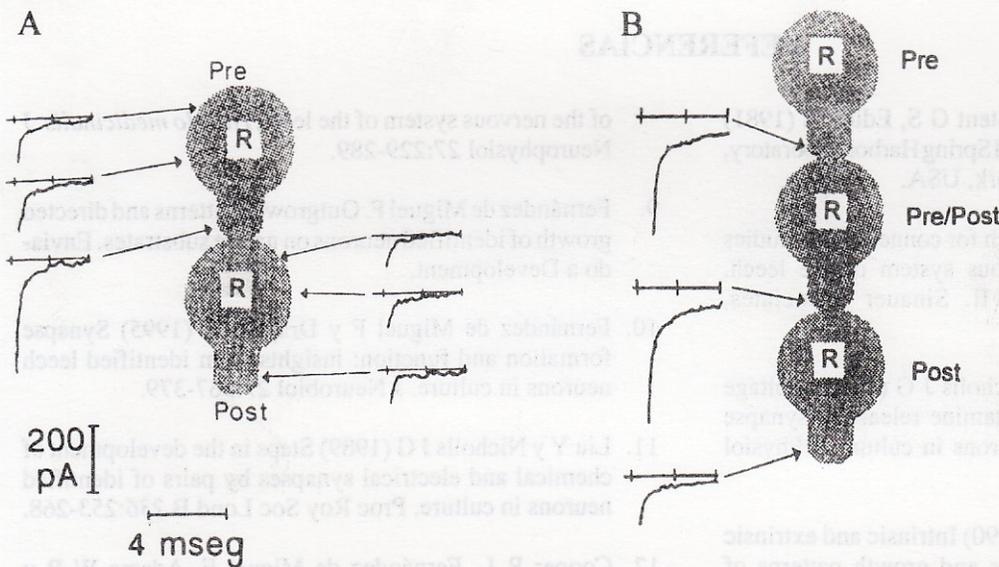


Figura 6. Corrientes de calcio (colas de corriente) registradas en diferentes regiones de células de Retzius pre y postsinápticas. A) Después de la formación de sinapsis hay una marcada inhibición de la corriente de calcio en el muñón de la célula postsináptica. B) Al sembrar tres células en serie, la célula en el centro es pre y postsináptica a la vez. En este caso no hay reducción en su corriente de calcio no obstante ser postsináptica, lo que muestra que existe una señal retrógrada que mantiene elevada la densidad de corriente (tomado de 12 y 13).

De esta manera, las amplitudes de las corrientes en distintas áreas permiten generar un mapa de distribución de canales a lo largo de la célula. Después de la formación de sinapsis químicas entre células de Retzius, la distribución de las corrientes de calcio en la neurona presináptica no cambia con respecto a las neuronas individuales. Por el contrario, en el muñón de la neurona postsináptica hay una reducción hasta del 70% en la amplitud de la corriente de calcio (12). Es interesante remarcar que esta influencia anterógrada se hace aparente sólo en una región

También se ha estudiado el efecto de la formación de sinapsis en la distribución de receptores postsinápticos a serotonina (10 y 14). La sinapsis entre células de Retzius o entre la célula de Retzius y una célula P es mediada por la liberación de serotonina de la célula de Retzius. Existen en células P y en células de Retzius dos tipos de receptores a serotonina. La respuesta sináptica ocurre por la apertura de canales de cloro que hiperpolarizan a la célula. El otro tipo de receptor está acoplado a una proteína-cinasa C y su activación induce la apertura de un canal catiónico, lo que despolariza a la célula. En células P, el contacto con la célula de Retzius induce una desensibilización del receptor catiónico a la proteína-cinasa C en los sitios cercanos al contacto que "limpia" la zona de la respuesta catiónica. Así, la neurona postsináptica garantiza la transducción correcta de información aferente (10 y 14).

PERSPECTIVAS

En esta revisión se han presentado ejemplos de cómo durante el desarrollo o la regeneración del sistema

nervioso muchos de los fenómenos celulares se llevan a cabo en cascada, en la que participan tanto neuronas como moléculas de la matriz extracelular, de adhesión y factores tróficos. Existen otros mecanismos como la guía axonal, que están siendo objeto de estudio y que complementan el esquema aquí presentado (15). El estado actual de desarrollo de los métodos de cultivo y el conocimiento del comportamiento de las neuronas cultivadas, abre perspectivas formidables para entender algunos mecanismos elementales de neurofisiología celular. La utilización de distintas moléculas promotoras de crecimiento así como de pares o tercias de células permite plantear preguntas como ¿cuáles son los sistemas de mensajeros que dan lugar a las respuestas antes descritas?

¿cómo se regula el crecimiento neurítico? ¿qué cambios morfológicos ocurren cuando las neuritas contactan su blanco? ¿qué diferencias en la expresión genética hay cuando una neurona forma una sinapsis química o una sinapsis eléctrica? El tamaño de las células las hace accesibles a registros de canales unitarios prácticamente sobre las terminales sinápticas, por lo que es posible correlacionar las propiedades de los canales y sus estados de modulación directamente con la liberación del transmisor. Asimismo, es posible inyectar secuencias clonadas y analizar la función de la proteína mediante la sobreexpresión o la mutagénesis negativa. Algunos de estos aspectos se encuentran ya en proceso de estudio y su presentación será motivo de una futura revisión.

REFERENCIAS

- Muller K J, Nicholls J G y Stent G S, Editores (1981) Neurobiology of the leech. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, USA.
- Nicholls J G (1987) The search for connections. Studies of regeneration in the nervous system of the leech. Magnes lecture series vol II. Sinauer Associates, Massachussets, USA.
- Dietzel I D, Drapeau P y Nicholls J G (1986) Voltage dependence of 5-hidroxitriptamine release at synapse between identified leech neurons in culture. J Physiol 372:191-205.
- Acklin S E y Nicholls J G (1990) Intrinsic and extrinsic factors influencing properties and growth patterns of identified leech neurons in culture. J Neurosci 10:1082-1090.
- Masuda-Nakagawa L M y Wiedemann C (1992) The role of matrix molecules in regeneration of the CNS. J Neurobiol 23: 551-567.
- Grumbacher-Reinert S (1989) Local influence of substrate molecules in determining distinctive growth patterns of identified neurons in culture. Proc Natl Acad Sci USA 86: 7270-7274.
- Bixby J L, Lilien J y Reichardt L F (1988) Identification of the major proteins that promote neuronal process outgrowth on Schwann cells in vitro. J Cell Biol 107:353-361.
- Coggeshall R E y Fawcett D W (1964) The fine structure of the nervous system of the leech *Hirudo medicinalis*. J Neurophysiol 27:229-289.
- Fernández de Miguel F. Outgrowth patterns and directed growth of identified neurons on native substrates. Envia-do a Development.
- Fernández de Miguel F y Drapeau P (1995) Synapse formation and function: insights from identified leech neurons in culture. J Neurobiol 27:367-379.
- Liu Y y Nicholls J G (1989) Steps in the development of chemical and electrical synapses by pairs of identified neurons in culture. Proc Roy Soc Lond B 236:253-268.
- Cooper R L, Fernández de Miguel F, Adams W B y Nicholls J G (1992) Anterograde and retrograde effects of synapse formation on calcium currents and neurite outgrowth in cultured leech neurons. Proc Roy Soc Lond B 249:217-222.
- Fernández de Miguel F, Cooper R L y Adams W B (1992) Synaptogenesis and calcium current distribution in cultured leech neurons. Proc Roy Soc Lond B 247:215-221.
- Haydon P G y Drapeau P (1995) From contact to connection: early events during synaptogenesis. TINS 18:196 -201.
- Gao W B y Macagno E R (1995) Interactions between segmental homologs and between isoneural branches guide the formation of sensory terminal fields. J Neurosci 15:3243-3253.

LA VITAMINA D₃ Y SU PAPEL COMO HORMONA

María Maldonado Vega y José Víctor Calderón Salinas. Departamento de Bioquímica, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados. Instituto Politécnico Nacional. Apartado Postal 14-740, México 07000, DF, México.

RESUMEN

El colecalfiferol es un compuesto que es sintetizado en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol en una reacción catalizada por la luz ultravioleta; después es hidroxilado en el hígado y en el riñón hasta que se obtiene un metabolito activo, el 1,25(OH)₂ colecalfiferol conocido como la hormona D₃. Su participación en la homeostasis del calcio junto con las hormonas paratiroidea y calcitonina es el efecto que más se conoce. Además, también tiene propiedades anti-proliferativas y estimula la diferenciación celular, lo que ha conducido a un nuevo interés en la investigación de las acciones de la hormona D₃ y sus mecanismos bioquímicos de acción. En esta revisión se describe un panorama general acerca de su síntesis, metabolismo y efectos en diferentes tejidos.

PALABRAS CLAVE: colecalfiferol, hormona D₃, receptores, raquitismo, calcio.

ABSTRACT

Cholecalciferol is synthesized in the skin from 7-dehydroxycholesterol in a reaction catalyzed by ultraviolet light, and later hydroxylated in the liver and kidney to render the most active form 1,25(OH)₂ cholecalciferol, also denominated D₃ hormone. Together with parathyroid hormone and calcitonin, hormone D₃ participates in calcium homeostasis. In addition, it has been found that hormone D₃ has anti-proliferative and differentiation properties, which has led to more research around the mechanism of hormone action. This work reviews the synthesis, metabolism and the effect on different tissues of hormone D₃.

KEYWORDS: cholecalciferol, hormone D₃, receptors, rickets, calcium.

INTRODUCCION

Una vitamina es un compuesto esencial en los animales que no se sintetiza en el organismo y que se

obtiene de los alimentos. Las vitaminas cumplen funciones catalíticas en distintos procesos fisiológicos del organismo, de tal manera que si se carece de ellas se presentan trastornos en la salud de los individuos. Características como estas fueron observadas en los primeros estudios sobre el raquitismo y el compuesto 1,25(OH)₂ colecalfiferol y dieron lugar a que se le clasificara como una vitamina.

El raquitismo es una enfermedad caracterizada por retraso en el desarrollo óseo y malformación de los huesos. Esta enfermedad se ha asociado con la deficiencia de la vitamina D₃. Algunos investigadores consideraron que el raquitismo se debía a la falta de aire y de sol, mientras que otros lo atribuían a un factor dietético. Los estudios de Mellanby demostraron que ambas ideas eran correctas, ya que el agregar aceite de bacalao a la dieta o el exponer al paciente a la luz solar prevenía o curaba el padecimiento (1). Estos hallazgos condujeron a que se identificara al colecalfiferol (D₃) y al ergocalciferol (D₂), que se obtenían de fuentes naturales como el aceite de hígado de pescado, la mantequilla, la yema de huevo, la leche y el pan. Si bien desde entonces se le conoció como vitamina D₃, en realidad funciona como una hormona que, junto con las hormonas paratiroidea y calcitonina, regulan la concentración plasmática del calcio.

La vitamina D₃ puede clasificarse como hormona debido a que posee las siguientes características: Es sintetizada en la piel y no necesariamente tiene que provenir de la dieta; es transportada por la sangre a otros órganos donde es activada; una vez activada se une a receptores específicos que se encuentran en diversas células; la conversión de la vitamina D₃ a su forma activa y la degradación de la molécula activa son reacciones reguladas mediante un mecanismo de retroalimentación que responde al nivel de calcio plasmático y de la vitamina D₃.

METABOLISMO

Síntesis y activación metabólica

La síntesis de la hormona D_3 se inicia en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol que por medio de una reacción catalizada por la luz ultravioleta forma el colecalfiferol, metabolito que también puede provenir de la dieta (Fig 1). El colecalfiferol requiere una activación metabólica, la cual se logra mediante dos hidroxilaciones. A través de una globulina el colecalfiferol es transportado al hígado donde es hidroxilado en C-25 para dar lugar al 25(OH) colecalfiferol. La segunda hidroxilación se lleva a cabo en los túbulos proximales del riñón donde al 25(OH)-colecalfiferol se le incorpora el segundo hidroxilo en C-1 del anillo A, lo que da lugar al 1,25(OH)₂-colecalfiferol, que es el compuesto biológicamente activo, denominado como hormona D_3 .

La síntesis y liberación de la hormona D_3 depende de las siguientes condiciones:

a) La producción y liberación de la hormona D_3 se estimula por concentraciones bajas de calcio en la sangre (Fig 1).

b) Con altas concentraciones de la hormona D_3 en la sangre, el riñón produce a partir de 25(OH)-colecalfiferol otro metabolito hidroxilado, el 24,25(OH)₂-colecalfiferol el cual tiene menor actividad biológica que la hormona D_3 .

c) El riñón deja de producir la hormona D_3 y da origen al metabolito 1,24,25(OH)₃-colecalfiferol si se administra hormona D_3 en la dieta o si aumentan las concentraciones de calcio en la sangre.

Hasta hace poco se postulaba que la fase final de la síntesis de la hormona D_3 sólo ocurría en el riñón; no obstante, varios estu-

dios recientes han demostrado que existe una síntesis extrarrenal de la hormona, si se presentan anomalías en el funcionamiento del riñón. La enzima 25(OH)-colecalfiferol-1(hidroxilasa) se ha encontrado en macrófagos y en queratinocitos además de en los túbulos renales (2 a 4).

Vida media, degradación y eliminación

El colecalfiferol que circula en la sangre desaparece del plasma pues tiene una vida media de 19 a 25 horas, pero es almacenado en el organismo en los depósitos de grasa durante periodos prolongados (6 meses o más). En tanto el primer compuesto de hidroxilación, el 25(OH)-colecalfiferol, tiene una vida media de 19 días y para la hormona D_3 se estima una vida media de 5 días.

La hormona D_3 puede tener una tercera hidroxilación y formar 1,24,25(OH)₃-colecalfiferol por una hidroxilasa renal, esta enzima es inhibida por aquellos factores que activan a la 25(OH)-colecalfiferol-1(hidroxilasa), lo que conjuntamente logra mayores niveles de la hormona D_3 y aumenta su vida media. Esta tercera hidroxilación provoca la misma inactivación que la hidroxilación en C-

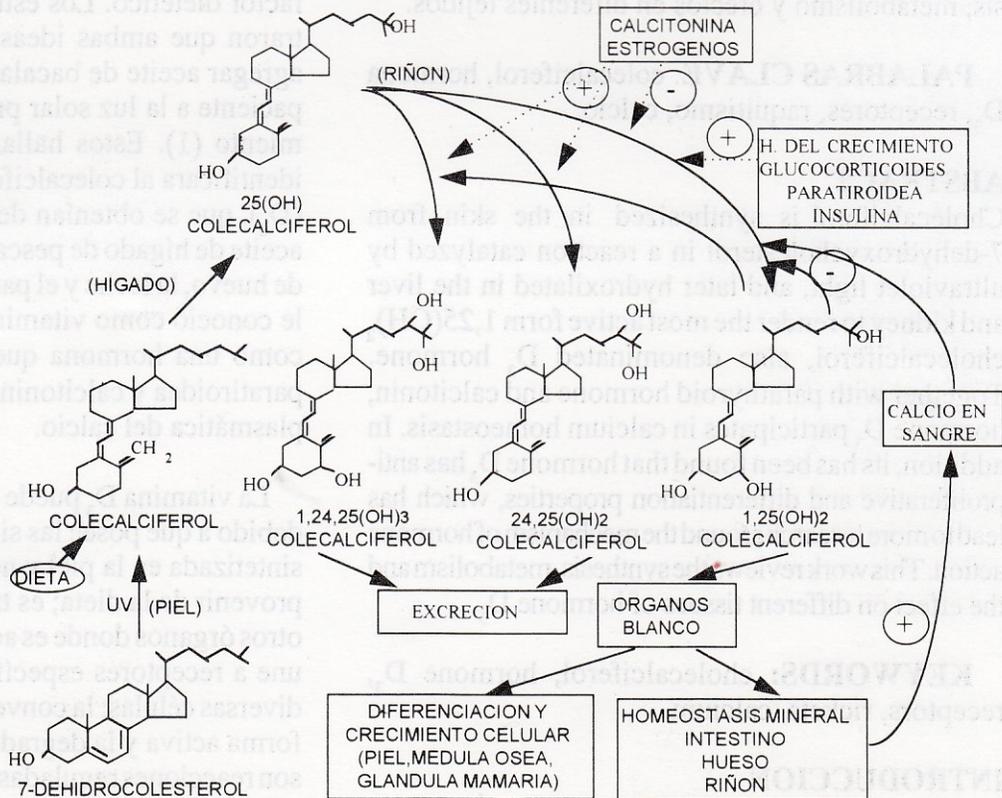


Figura 1. Esquema de activación de la hormona D_3 . Síntesis, activación metabólica, sitios de acción y excreción.

24 del 25(OH)-colecalfiferol. La hidroxilación en C-24 también marca el inicio de la degradación y excreción. La vía principal de excreción de la hormona D_3 y sus metabolitos es la bilis y sólo un pequeño porcentaje de ellos son eliminados por la orina.

RECEPTORES Y SEÑALES

La hormona D_3 es capaz de producir respuestas biológicas fundamentalmente por medio de dos mecanismos:

a) Receptores intracelulares (vía genómica)

Este mecanismo incluye la interacción de la hormona D_3 con receptores citosólicos dentro de las células efectoras. Una vez que la hormona interacciona con los receptores, el complejo migra al interior del núcleo e interacciona con proteínas nucleares o con el DNA de ciertos genes, así modifica su transcripción (5 y 6). Este tipo de receptores activados por la hormona D_3 pertenecen a la superfamilia de los genes de transcripción que responden a receptores de hormonas esteroides (glucocorticoides, mineralocorticoides, estrógenos, andrógenos y progestágenos). El proceso de activación a través de esta ruta se caracteriza por un tiempo de respuesta relativamente largo (horas) y por modificar la síntesis de diversas proteínas, así como por dirigir fenómenos complejos de división y diferenciación celular (7).

El estímulo de estos receptores conduce a la síntesis e integración en la membrana plasmática de transportadores de calcio en las células, lo que garantiza a largo plazo la movilización del calcio.

b) Receptores de membrana (vía no genómica)

Este mecanismo se denomina no genómico ya que difiere del mecanismo anterior en que no requiere transcripción de genes. La interacción de la hormona D_3 con un receptor de la membrana incluye la apertura de canales de calcio (8 y 9) que provoca un incremento en la concentración intracelular del calcio, el cual funciona como segundo mensajero y activa a isoformas de la proteína cinasa C dependientes de calcio. La apertura de los canales de calcio está regulada por cambios de voltaje y por la fosforilación del canal o de proteínas asociadas con él. La respuesta de los canales a la interacción hormona-receptor se realiza por medio de proteínas G, que estimulan a la adenilato ciclasa y a la fosfolipasa C, específica para fosfoinosítidos las cuales generan a los segundos mensajeros correspondientes; adenosina monofosfato cíclico (AMPC), inositol

trifosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG). El AMPC y el IP_3 son capaces de movilizar calcio hacia el interior de la célula y el DAG activa a la proteína cinasa C la cual estimula los canales lentos de calcio; lo que sugiere que el AMPC y el IP_3 son los responsables del inicio de la respuesta y el DAG del mantenimiento de la misma (3 y 6).

EFFECTOS DE LA HORMONA D_3 EN ORGANOS EFECTORES

Intestino

La interacción de la hormona D_3 con los receptores de la membrana del intestino, por la vía no genómica, estimula un movimiento rápido del calcio desde la superficie mucosa hacia la serosa del intestino (10 a 12), proceso en el que se ha comprobado la participación de proteínas fijadoras de calcio. Cuando se mantiene elevada la concentración de la hormona D_3 , se incrementa el nivel del RNAm de las proteínas fijadoras de calcio (vía genómica). Una vez que el calcio se fija a las proteínas, es transportado mediante vesículas, las cuales se mueven a lo largo de los microtúbulos, las vesículas endocíticas se fusionan con lisosomas que finalmente llegan a la membrana basolateral y salen por exocitosis. En este mecanismo de transporte se ha sugerido una posible participación de la ATPasa (Ca^{++} - Mg^{++}).

Piel

En fibroblastos dérmicos y en queratinocitos se han identificado receptores para la hormona D_3 (13). La presencia de la hormona D_3 a concentraciones fisiológicas (20 a 45 pg/ml) inhibe la proliferación de los queratinocitos, mientras que la diferenciación morfológica y bioquímica se incrementa. Okasaki y col (14), proponen que esto se debe a la inducción de la enzima esfingomielinasa neutra, que da lugar a la producción de colina fosfato y ceramida, esta última molécula es capaz de inducir diferenciación celular. También se ha sugerido que la hormona ocasiona una disminución en la sensibilidad celular a los factores del crecimiento.

La hormona D_3 también interviene en mecanismos inmunológicos de la piel (15), donde afecta la proliferación de linfocitos T, por una disminución de los niveles del RNAm para la interleucina-2 y el interferón gamma.

Glándula mamaria

Durante la producción de leche en la glándula mamaria, hay un ingreso significativo de calcio a las células encargadas de sintetizarla. Se conoce poco

del efecto de la hormona D_3 en la regulación de este proceso sobre la absorción del calcio en este tejido, debido a que intervienen diversas hormonas (paratiroides, prolactina y estrógenos). A pesar de la complejidad en la interacción de estas hormonas se ha establecido que la hormona D_3 incrementa la diferenciación celular y estimula los mecanismos inmunológicos de la glándula, de manera que algunos investigadores han utilizado a la hormona D_3 en el tratamiento del cáncer mamario. En este aspecto falta mucha investigación.

Hueso

El tejido óseo constituye un depósito de minerales en el organismo. Este tejido está constituido por células que forman hueso (osteoblastos) y células que lo degradan (osteoclastos). En la degradación del hueso (resorción) se presenta una salida de calcio hacia la sangre, salida que es estimulada por la hormona D_3 y otras hormonas. La hormona D_3 provoca la resorción del calcio por una acción indirecta sobre los osteoclastos por medio de dos mecanismos:

a) La hormona D_3 actúa en el tejido hematopoyético donde estimula la diferenciación de los monocitos hacia macrófagos, que son los progenitores de los osteoclastos.

b) La hormona D_3 actúa directamente sobre los osteoblastos, a los que estimula a secretar factores solubles (interleucinas) esenciales para el desarrollo, la diferenciación y la activación de los osteoclastos.

La resorción del calcio a partir del hueso es estimulada cuando hay una disminución en los niveles de calcio en la sangre, lo cual provoca un incremento en la concentración sanguínea de la hormona D_3 .

CAMBIOS DE LOS NIVELES DE LA HORMONA D_3 EN DIFERENTES ESTADOS FISIOLÓGICOS

Los niveles de la hormona D_3 se incrementan en estados fisiológicos que imponen un alto requerimiento de calcio en el organismo (el embarazo, la lactancia, el crecimiento).

Las concentraciones de la hormona D_3 pueden alterarse por condiciones que afectan su biosíntesis, entre las que se incluyen las siguientes:

- a) Deficiencias del colecalciferol:
 - 1) carencia dietética.
 - 2) absorción intestinal deficiente, por enfermedades entéricas.
 - 3) falta de luz solar.
 - 4) baja producción del precursor 7-dehidrocolesterol, por afección de la piel.
- b) Deficiencias de 25(OH)-colecalciferol:
 - 1) enfermedades del parénquima hepático.
 - 2) aumento del catabolismo del 25(OH)-colecalciferol por el uso prolongado de pentobarbital y fenitoina.
- c) Deficiencias de 1,25(OH) $_2$ -colecalciferol:
 - 1) hidroxilación deficiente en riñón debido a daños tubulares o alteraciones genéticas de la enzima.
 - 2) raquitismo hipofosfatémico adquirido (debido a tumores renales).

La deficiencia de la hormona D_3 (raquitismo) se manifiesta en los niños como defectos en la calcificación de los huesos en crecimiento e hipertrofia de los cartílagos y las epífisis óseas. Las células del cartílago epifisiario aumentan de ancho de manera irregular, con una calcificación posterior y acumulación de material osteoide alrededor de los capilares de las diáfisis, lo que da como resultado deformidades en el hueso.

En los adultos el estado patológico conocido como osteomalacia se presenta por una deficiencia de la hormona D_3 . Las manifestaciones clínicas y anatómicas en el adulto varían de las de los niños debido a que en el adulto los huesos ya están formados.

Tanto en el raquitismo como en la osteomalacia la mejoría se logra con la administración de la hormona D_3 , calcio y fosfatos. En estas patologías las células blanco de la hormona D_3 presentan una resistencia a la acción de la hormona lo que complica su tratamiento.

CONCLUSION

Aun cuando se ha identificado claramente que la hormona D_3 actúa como un regulador de la homeostasis del calcio, es evidente que su función como hormona es más amplia y compleja de lo que hasta ahora se conoce. Su capacidad de inhibir la proliferación celular, o como inductor de la diferenciación celular, hacen que la hormona D_3 se pueda explorar en el tratamiento del cáncer.

REFERENCIAS

1. Mellanby E (1919) An experimental investigation of rickets. *Lancet* 1:407-412.
2. Norman AW y Hurwitz S (1993) The role of the vitamin D endocrine system in avian bone biology. *J Nutr* 123(2)II:310-316.
3. Boland A R y Nemere I (1992) Rapid actions of vitamin D compounds. *J Cell Biochem* 49:32-36.
4. Okamura WH, Palenzuela JA, Plumet J y Midland MM (1992) Vitamin D structure-function analyses and the design of analogs. *J Cell Biochem* 49:10-18
5. Lian J B y Stein G S (1992) Transcriptional control of vitamin D-regulated proteins. *J Cell Biochem* 49:37-45.
6. Boland A R, Nemere I y Norman A W (1990) Ca²⁺-Channel agonist BAY K8644 mimics 1,25OH₂D₃ rapid enhancement of Ca²⁺ transport in chick perfused duodenum. *Biochem Biophys Research Comm* 166(1):217-222.
7. Nordin B E y Morris H A (1992) Osteoporosis and vitamin D. *J Cell Biochem* 49:19-25.
8. Wuthier R E (1993) Involvement of cellular metabolism of calcium and phosphate in calcification of avian growth plate cartilage. *J Nutr* 123:300-309
9. Uhland-Smith A y DeLuca HF (1993) 1,25-dihydroxycholecalciferol analogs cannot replace vitamin D in normocalcemic male rats. *J Nutr* 123(11):1777-1785.
10. Hart M H y Smith J L (1980) Effect of vitamin D and low dietary calcium on lead uptake and retention in rats. *J Nutr* 111:694-698
11. Edelstein S, Fullmer C y Wasserman R (1984) Gastrointestinal absorption of lead in chicks: involvement of the cholecalciferol endocrine system. *J Nutr* 114:692-700.
12. Smith C M, DeLuca H F, Tanaka Y y Mahaffey R (1981) Effect of lead ingestion on functions of vitamin D and its metabolites. *J Nutr* 111:1321-1329.
13. Kragballe K (1992) Vitamin D analogues in the treatment of psoriasis. *J Cell Biochem* 49:46-52
14. Okazaki T, Bielawky A, Bell R M y Hannun Y A (1990) Role of ceramide as a lipid mediator of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ induced HL-60 cell differentiation. *J Biol Chem* 265(26):15823-15831.
15. Lemiere J M (1992) Immunomodulatory role of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *J Cell Biochem* 49:26-31

ABSTRACT

The major components of snake venoms are of peptidic nature. Some of them act catalytically, while others are inhibitors or activators of the target molecules. A given effect can be produced by a group of molecules acting at different levels. This paper analyzes the activity, at a molecular level, of the main venom components and correlates it with the physiological mechanisms of the main effects upon the victims - pain, edema, hypotension, coagulation disturbances, necrosis. - Emphasis is given to venoms belonging to the genera *Bolus*, *Crotalus* and *Atractaspis*, since they cause most of the snakebites in Mexico.

KEY WORDS: Snake venoms, physiology, molecular mechanisms.

CLASIFICACION DE LAS SERPIENTES

México es el país con mayor variedad de serpientes. Se han descrito alrededor de 700 especies y subespecies que comprenden tanto a las venenosas como a las que

TOXINOLOGIA DEL VENENO DE LAS SERPIENTES

Alejandro Alagón Cano. Departamento de Reconocimiento Molecular y Bioestructura, Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México. Apartado Postal 510-3, Cuernavaca 62271, Morelos, México.

RESUMEN

Los componentes más abundantes de los venenos de las serpientes son de naturaleza peptídica. Algunos ejercen su actividad de manera catalítica, en tanto que otros interaccionan con moléculas blanco a las que inhiben en algunos casos o activan en otros. Un efecto dado puede ser producido por un conjunto de moléculas que actúan en niveles distintos. Este artículo analiza la actividad, a nivel molecular, de algunos de los componentes de los venenos y la asocia con el mecanismo fisiopatológico de los principales efectos observados en las víctimas -dolor, edema, hipotensión, alteraciones de la coagulación, necrosis-. Da énfasis a los venenos de los géneros *Bothrops*, *Crotalus* y *Agkistrodon*, ya que en México son los que ocasionan el mayor número de accidentes.

PALABRAS CLAVE: Venenos de serpientes, fisiopatología, mecanismos moleculares.

ABSTRACT

The major components of snake venoms are of peptidic nature. Some of them act catalytically, while others are inhibitors or activators of their target molecules. A given effect can be produced by a group of molecules acting at different levels. This paper analyzes the activity, at a molecular level, of the main venom components and correlates it with the physiopathological mechanisms of the main effects upon the victims -pain, edema, hypotension, coagulation disturbances, necrosis-. Emphasis is given to venoms belonging to the genera *Bothrops*, *Crotalus* and *Agkistrodon*, since they cause most of the snakebites in Mexico.

KEY WORDS: Snake venoms, physiopathology, molecular mechanisms.

CLASIFICACION DE LAS SERPIENTES

México es el país con mayor variedad de serpientes. Se han descrito alrededor de 700 especies y subespecies que comprenden tanto a las venenosas como a las que

no lo son; aproximadamente la séptima parte son venenosas. Las peligrosas para el hombre pertenecen a las subfamilias Elapinae (coralillos del género *Micrurus*) e Hydrophini (serpiente marina del género *Pelamis*) de la familia Elapidae, y la subfamilia Crotalinae de la familia Viperidae. Los tres géneros de mayor importancia médica en nuestro país están clasificados dentro de la subfamilia Crotalinae: *Bothrops* (nauyacac o cuatro narices), *Crotalus* (víboras de cascabel) y *Agkistrodon* (zolcuates o cantiles).

CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS VENENOS

Los venenos de las serpientes son mezclas altamente heterogéneas de compuestos biológica y farmacológicamente especializados; sirven a las serpientes para cazar sus presas, para ayudar en su digestión y para defenderlas de posibles depredadores. No hay que olvidar que los venenos son secretados por las glándulas venenosas y que éstas son glándulas salivales.

La cantidad de veneno que producen las víboras varía, desde unos cuantos miligramos (coralillos) hasta casi un cuarto de gramo (cascabeles grandes y nauyacac). La cantidad de veneno varía también de acuerdo a la robustez (no sólo la longitud) y estado nutricional del ejemplar. En términos generales, los Elápidos producen menos veneno que los Crotálidos, si bien la potencia del veneno de los primeros es mayor que la de los segundos.

Como se desprende de la Tabla I, los venenos de los Elápidos actúan principalmente sobre células excitables. El efecto tóxico más importante de estos venenos es impedir la transmisión del impulso nervioso en las sinapsis colinérgicas; un mismo veneno puede contener toxinas (tipo β) que interfieren con la liberación del neurotransmisor, toxinas (tipo α) que son antagonistas del receptor postsináptico para acetilcolina así como acetilcolinesterasa, que hidrolisa al neurotransmisor. Ocasionan, por tanto, parálisis

muscular, que lleva a una insuficiencia respiratoria y que puede llegar a la asfixia, si el diafragma está fuertemente afectado. En cambio, los venenos de los Crotalinos producen principalmente destrucción de tejidos (necrosis), notoriamente de músculo estriado; además, otros efectos importantes son edema en el área de la mordedura y diátesis hemorrágicas locales y/o a distancia. Estas patologías son ocasionadas por proteínas con actividad enzimática o que interactúan con moléculas blanco a las que inhiben en algunos casos o activan en otros. Un efecto dado puede ser producido por un conjunto de moléculas que actúan a distintos niveles. Hay que destacar que los venenos de varias especies de *Crotalus* poseen también componentes neurotóxicos que juegan un papel muy relevante en la fisiopatología del envenenamiento correspondiente.

En la Tabla I se encuentran también enlistadas las enzimas principales que forman parte de los venenos de serpientes (1); varias de ellas son analizadas más adelante.

TABLA I

CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS VENENOS DE SERPIENTES

ELAPIDOS:

- + Mayormente cardio y neurotóxicos
- + Proteínas pequeñas: 40 a 75%
- + Enzimas principales:
 - Fosfolipasas A2 y B
 - Hialuronidasa
 - Acetilcolinesterasa

VIPERINOS Y CROTALINOS:

- + Mayormente necróticos, miotóxicos, edematizantes y hemolíticos
- + Proteínas grandes: 40 a 90%
- + Algunas especies, también neurotóxicas
- + Enzimas principales:
 - Fosfolipasas A2
 - Hialuronidasa
 - Endopeptidasas específicas (trombina, fibrinogenasa, metaloproteinasas de tejido conectivo, calicreína)

te. Las hialuronidasas son las enzimas más ubicuas en todos los venenos, como los de los alacranes, abejas, avispas, arañas, saurios, etc. Son escasamente tóxicas, si acaso, pero juegan un papel muy relevante al ayudar en la diseminación de los componentes de los venenos. Todas ellas degradan hialuronidato y, algunas también, condroitín sulfato; ambos, forman parte de la sustancia basal del tejido conectivo en forma de proteoglicanos (cemento intercelular) (2).

FAMILIA DE LAS FOSFOLIPASAS A2

Las fosfolipasas A2 de venenos de serpientes constituyen una familia de proteínas estructuralmente relacionadas. Muchos miembros de la familia se han especializado a tal grado que su efecto es selectivo e independiente de su actividad enzimática, sobre tejidos diferenciados por medio de receptores particulares. Las fosfolipasas A2 catalizan la hidrólisis del éster de la posición 2 de los 3-*sn*-fosfoglicéridos (Fig 1) y participan en varios de los efectos de los venenos, como: citotoxicidad en general, hemólisis, mionecrosis, neurotoxicidad y anticoagulación (3).

La actividad fosfolipásica A2 causa citotoxicidad y hemólisis por medio de un mecanismo indirecto, por la

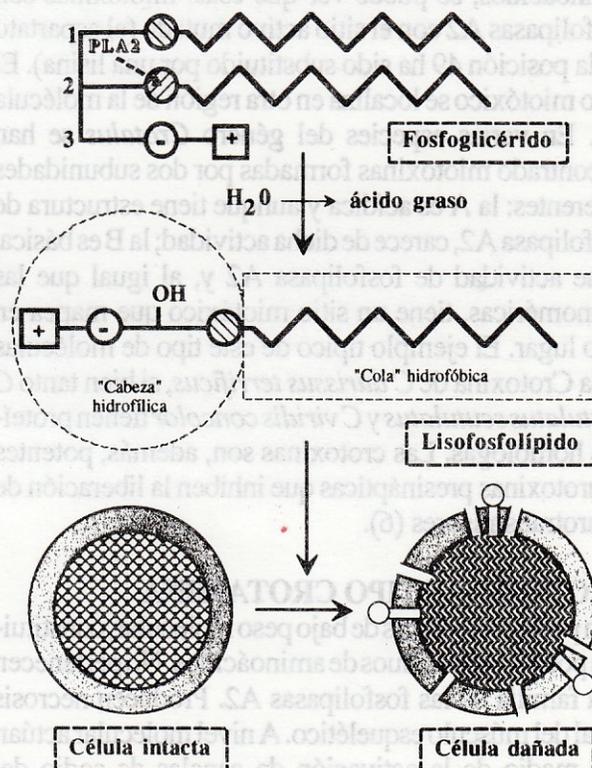


Figura 1. Producción de lisofosfolípidos por fosfolipasas A2 y su acción desestabilizante sobre membranas celulares.

producción de lisofosfolípidos a partir de fosfolípidos (Fig 1). Por ello, a las fosfolipasas A2 se les llama también "factores líticos indirectos". Los lisofosfolípidos tienen propiedades anfipáticas, ya que tienen una "cabeza" polar altamente hidrofílica y una "cola" hidrocarbonada hidrofóbica, lo que les confiere actividad detergente. En otras palabras, los lisofosfolípidos dañan células al romper la continuidad de la bicapa lipídica de sus membranas. Los eritrocitos, que no forman parte de un tejido sólido y que no tienen recambio membranar, son particularmente sensibles a esta acción; si bien todas las células resienten la presencia de lisofosfolípidos (4). Hay que hacer notar que la alteración de las membranas celulares, expone más sustrato a la acción de las fosfolipasas A2. Muchos venenos contienen péptidos anfipáticos que actúan sinérgicamente con este tipo de enzimas.

Algunas fosfolipasas A2 son miotoxinas potentes, ya que alteran la fisiología y estructura de las fibras musculares estriadas y llegan incluso a causar su destrucción. Ahora bien, la actividad miotóxica es independiente de la actividad enzimática, la que inclusive es inexistente en las miotoxinas monoméricas que se han descrito en los venenos de *Bothrops* y *Vipera*. A nivel de secuencia de aminoácidos, se puede ver que estas miotoxinas son fosfolipasas A2 con el sitio activo mutado (el aspartato de la posición 49 ha sido substituido por una lisina). El sitio miotóxico se localiza en otra región de la molécula (5). En varias especies del género *Crotalus* se han encontrado miotoxinas formadas por dos subunidades diferentes: la A es ácida y aunque tiene estructura de fosfolipasa A2, carece de dicha actividad; la B es básica, tiene actividad de fosfolipasa A2 y, al igual que las monoméricas, tiene un sitio miotóxico que mapea en otro lugar. El ejemplo típico de este tipo de moléculas es la Crotoxina de *C durissus terrificus*, si bien tanto *C scutulatus scutulatus* y *C viridis concolor* tienen proteínas homólogas. Las crotoxinas son, además, potentes neurotoxinas presinápticas que inhiben la liberación de neurotransmisores (6).

MIOTOXINAS TIPO CROTAMINA

Son proteínas básicas de bajo peso molecular, constituidas por 42 a 45 residuos de aminoácidos. No pertenecen a la familia de las fosfolipasas A2. Producen necrosis local del músculo esquelético. A nivel molecular actúan por medio de la activación de canales de sodio del sarcolema e inhiben la ATPasa de retículo sarcoplásmico, lo que induce una profunda despolarización y alteracio-

nes en la osmolaridad de las fibras musculares; este último efecto se manifiesta por vacuolización inicial de los miocitos con evolución a su lisis total (7).

EFFECTOS DE LOS VENENOS SOBRE LA COAGULACION SANGUINEA

Los venenos tienen factores tanto coagulantes como anticoagulantes. Las acciones son complejas y ocurren en múltiples niveles; algunos de los efectos de los Crotalinos se muestran en la figura 2. Como puede observarse, sus efectos se dan más bien en las últimas etapas de la cascada de la coagulación. Hay que recordar que en el sistema de coagulación sanguínea hay precursores inactivos (zimógenos) que son activados proteolíticamente y dan lugar a proteinasas activas que a su vez activan al siguiente precursor de la cascada.

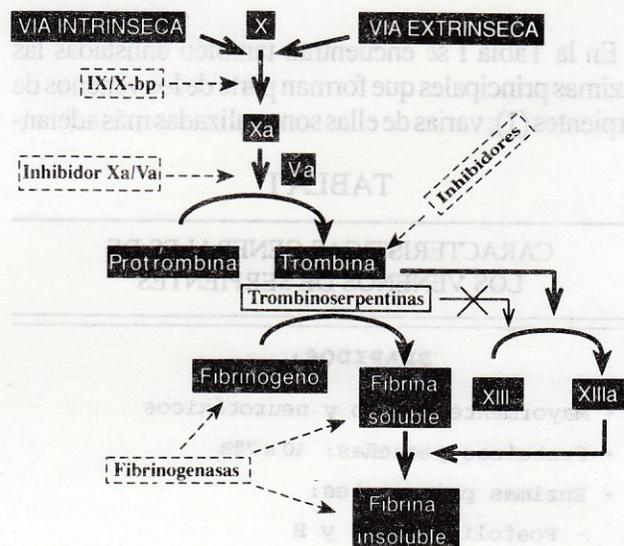


Figura 2. Niveles de acción de algunos componentes de venenos de serpientes en la cascada de la coagulación sanguínea. La vía normal de la coagulación está representada por las flechas gruesas y sus componentes aparecen con letras invertidas. Los factores de venenos con actividad anticoagulante están enmarcados con cuadros discontinuos, en tanto que el procoagulante en cuadro continuo.

Los efectos anticoagulantes se deben a la acción de: a) inhibidores de la activación del factor X, de la activación de la protrombina y de la trombina misma, b) fibrinogenasas (fibrinasas) con actividad degradativa tanto de fibrinógeno como de fibrina, y c) aunque parezca contradictorio, a la actividad de las trombinoserpentinas. Estas últimas generan una fibrina anómala; los coágulos así formados son inestables, tanto porque las trombinoserpentinas no activan al factor XIII, como porque la fibrina producida

es estructuralmente distinta a la producida por la trombina (Fig 2). La remoción de los coágulos inestables por los mecanismos fibrinolíticos usuales y por las fibrinogenasas de los venenos da como resultado que el fibrinógeno circulante disminuya (coagulopatía por consumo), estado que se manifiesta por hemorragias locales y, en ocasiones, en otros órganos (8 y 9).

La actividad coagulante es más evidente poco tiempo después del envenenamiento y se debe principalmente a la acción de proteasas trómbicas (trombinoserpentinas). En ocasiones más bien raras, cuando el veneno es inyectado directamente en un vaso sanguíneo de calibre grande, puede ocurrir algo parecido, por la acción de las trombinoserpentinas, a un síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID). Sin embargo, dado que la generación de trombina permanece intacta no se le considera un verdadero CID.

CALICREINAS

Las calicreínas son proteinasas específicas que liberan péptidos farmacológicamente activos (quininas) a partir de proteínas plasmáticas llamadas quininógenos (Fig 3). Las quininas aumentan la permeabilidad capilar, por lo que forman parte del mecanismo de la génesis del edema en las mordeduras de serpientes (10). También pueden estimular receptores algógenos (dolor) e inducen relajación del músculo liso de los vasos sanguíneos (vasodilatación), lo que lleva a una caída en la presión sanguínea (11). Algunos venenos (por ejemplo del género *Bothrops*) contienen, además, péptidos que inhiben a las quininasas (las enzimas de la víctima que degradan quininas), con lo que se potencian dichos efectos.

DAÑO CAPILAR Y NECROSIS TISULAR LOCALIZADA

Uno de los efectos más importantes de los venenos de Crotalinos es la necrosis tisular en el sitio de la mordedura y su entorno. Como es de suponerse, este efecto es producido de manera conjunta por varios de los componentes de los venenos (Fig 4), algunos de los cuales ya han sido mencionados: las hialuronidasas digieren varios de los componentes del cemento intercelular; los lisofosfolípidos, producidos por la actividad de fosfolipasas A2, perturban las membranas celulares de toda clase de células, incluso las endoteliales; las quininas, producto de las calicreínas, favorecen la extravasación de fluidos serosos (edema), lo que aumenta la presión hidrostática extravascular y disminuye la efica-

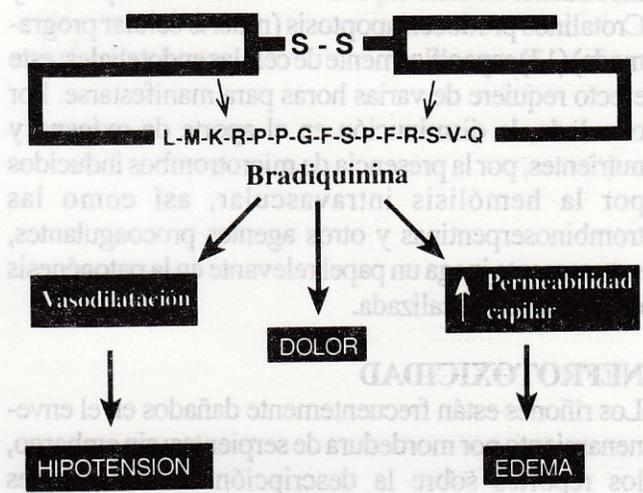


Figura 3. Liberación de bradiquina por calicreínas. Las flechas sobre la secuencia de aminoácidos indican los sitios de corte. Se indican, también, las principales actividades farmacológicas de las quininas.

cia de la irrigación sanguínea de la zona afectada. Así mismo, los venenos son ricos en metaloproteinasas que degradan tejido conectivo y que son particularmente eficientes cuando actúan sobre membranas basales, tanto subcutáneas como capilares (12). Este último efecto ha hecho que se les conozca como hemorraginas, si bien muchas veces a las fibrin(ogen)asas se les da el

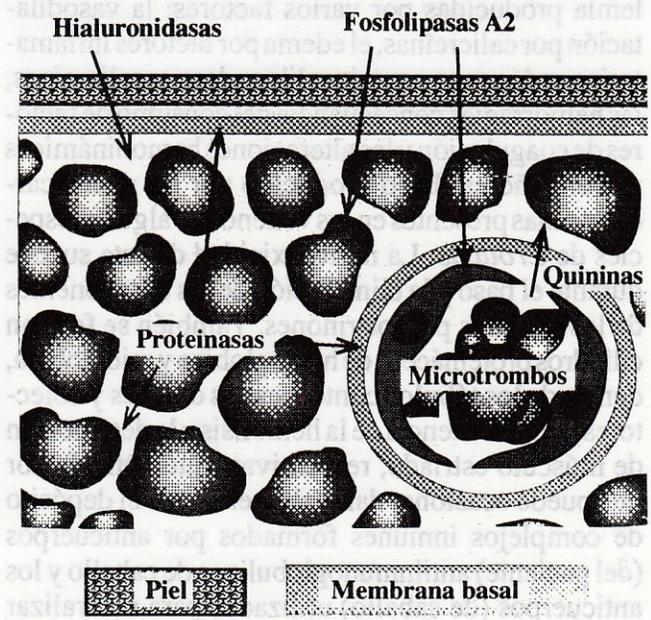


Figura 4. Factores de los venenos de serpientes que participan en la producción de lesión tisular, daño capilar y edema.

mismo calificativo. Se ha descrito, recientemente, otro mecanismo de daño capilar: los venenos de Viperinos y Crotalinos producen apoptosis (muerte celular programada) (13) específicamente de células endoteliales; este efecto requiere de varias horas para manifestarse. Por otro lado, la disminución en el aporte de oxígeno y nutrientes, por la presencia de microtrombos inducidos por la hemólisis intravascular, así como las trombinoserpentininas y otros agentes procoagulantes, seguramente juega un papel relevante en la patogénesis de la necrosis localizada.

NEFROTOXICIDAD

Los riñones están frecuentemente dañados en el envenenamiento por mordedura de serpientes; sin embargo, los reportes sobre la descripción de las lesiones histológicas que ocurren son escasos. La necrosis tubular aguda es el hallazgo más frecuente, si bien también hay reportes de necrosis cortical difusa y glomerulonefritis. La primera y la última son procesos reversibles, en tanto que la necrosis cortical difusa no lo es.

La fisiopatología de la lesión renal, es otro ejemplo de la concurrencia de múltiples mecanismos desencadenados por la gran variedad de componentes bioquímicos que forman parte de los venenos de las serpientes (Fig 5). Los mecanismos fundamentales son el daño isquémico y el directo (14 y 15). La disminución del flujo sanguíneo a través de los riñones es consecuencia de la hipotensión arterial e hipovolemia producidas por varios factores: la vasodilatación por calicreínas, el edema por factores inflamatorios endógenos y quininas liberadas por calicreínas, las hemorragias consecuencia del consumo de factores de coagulación y las alteraciones hemodinámicas por el daño cardíaco producido por las neuro-cardiotoxinas presentes en los venenos de algunas especies de *Crotalus*. La nefrotoxicidad directa sucede durante el paso y la eliminación de los componentes de los venenos por los riñones. También se forman cilindros proteináceos de hemoglobina y mioglobina, dentro de los túbulos contorneados distales y colectores, a consecuencia de la hemólisis y la destrucción de músculo estriado, respectivamente. Otro factor que puede ocasionar daño glomerular es el depósito de complejos inmunes formados por anticuerpos (del paciente) antiinmunoglobulinas de caballo y los anticuerpos (de caballo) utilizados para neutralizar los efectos de los venenos. Hay que destacar que este mecanismo de daño renal, cuando se presenta, ocurre después de dos semanas de administrada la

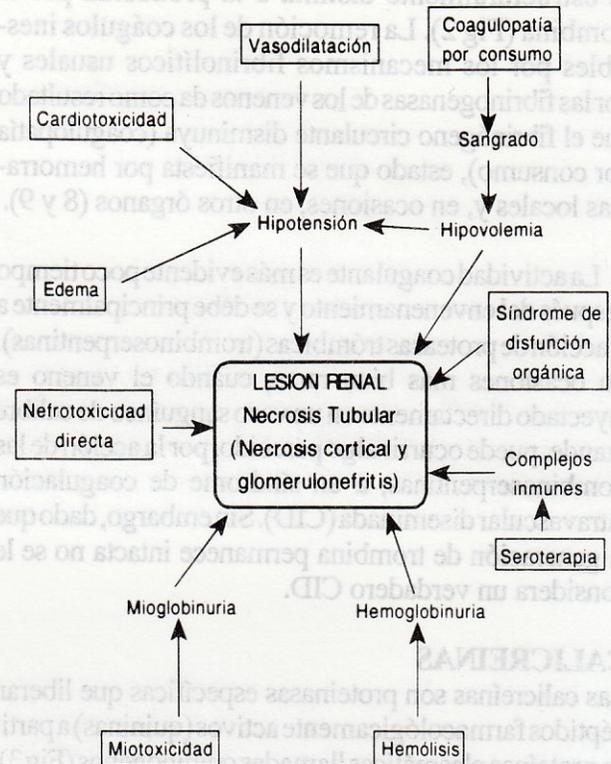


Figura 5. Mecanismos fisiopatológicos de daño renal ocasionado por veneno de serpientes.

seroterapia; afortunadamente es un hallazgo más bien raro dado que los anticuerpos de caballo son en realidad fragmentos Fab (por digestión con pepsina) y están altamente purificados.

COMENTARIO FINAL

Los venenos de serpientes han sido y son objeto de intensa investigación ya que, aparte de su importancia médica, son fuente de una gran variedad de compuestos con actividades moleculares exquisitas. Muchos de los compuestos son herramientas altamente selectivas que sirven para el estudio de múltiples procesos y mecanismos biológicos. Los venenos de serpientes sirvieron para encontrar al sistema calicreína/cinina, para purificar al receptor de acetilcolina, para disecar varios pasos de la vía hemostática y del sistema del complemento, y para conocer detalles estructurales de las membranas celulares. En la investigación contemporánea se emplean moléculas aisladas de venenos, por ejemplo, para elucidar la función y estructura de los canales iónicos membranales, para definir el mecanismo de acción de un tipo de metaloproteinasas y para profundizar en los mecanismos moleculares apoptóticos. Sin duda alguna, los venenos de las serpientes aún nos deparan muchas sorpresas.

REFERENCIAS

1. Iwanaga S y Suzuki T (1979) Enzymes in Snake Venoms. En Snake Venoms, Editor: Lee C-Y. Springer-Verlag, Berlín, pp 61-158.
2. Cevallos M A, Navarro-Duque C, Varela-Juliá M y Alagón A C (1992) Molecular mass determination and assay of venom hyaluronidases by sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis. *Toxicon* 30:925-930.
3. Manjunatha R y Evans HJ (1989) A model to explain the pharmacological effects of snake venom phospholipase A2. *Toxicon* 27:613-635.
4. Sosa B P, Alagón A C, Possani L D y Juliá J Z (1979) Comparison of phospholipase activity with direct and indirect lytic effects on animal venoms upon red blood cells. *Comp Biochem Physiol* 64B:231-234.
5. Lomonte B, Moreno E, Tarkowski A, Hanson L A y Maccarana M (1994) Neutralizing interactions between heparins and miotoxin II, a lysine 49 phospholipase A2 from *Bothrops asper* venom. Identification of a heparin-binding and cytolytic toxin region by the use of synthetic peptides and molecular modeling. *J Biol Chem* 269:29867-29873.
6. Macatenhas Y P, Stouten P F, Beltran J R, Laure C J y Vriend G (1992) Structure-function relationship for the highly toxin crotoxin from *Crotalus durissus terrificus*. *Eur Biophys J* 21:199-205.
7. Samejima Y, Aoki Y y Mebs D (1991) Amino acid sequence of a myotoxin from venom of the Eastern Diamondback rattlesnake (*Crotalus adamanteus*). *Toxicon* 29:461-468.
8. Kornalik F (1991) The influence of snake venom proteins on blood coagulation. En Snake Toxins, Editor: Harvey A L. Pergamon Press, Inc. New York, pp 323-383.
9. Rosing J y Tans G (1992) Structural and functional properties of snake venom prothrombin activators. *Toxicon* 30:1515-1527.
10. Shimokawa K y Takahashi H (1993) Some properties of a capillary permeability-increasing enzyme-2 from the venom of *Agkistrodon caliginosus* (Kankoku-Mamushi). *Toxicon* 31: 1221-1227.
11. Alagón A C, Possani L D, Smart J y Schleuning W-D (1986) Helodermatine, a kallikrein-like, hypotensive enzyme from the venom of *Heloderma horridum horridum* (Mexican beaded lizard). *J Exp Med* 164:1835-1845.
12. Lomonte B, Gutiérrez J M, Borkow G, Ovidia M, Tarkowski A y Hanson LA (1994) Activity of hemorrhagic metalloproteinase BaH-1 and myotoxin II from *Bothrops asper* snake venom on capillary endothelial cells in vitro. *Toxicon* 32:505-510.
13. Araki S, Ishida T, Yamamoto T, Kaji K y Hayashi H (1993) Induction of apoptosis by hemorrhagic snake venom in vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 190:148-153.
14. Burdmann EA, Woronik V, Prado E B, Abdulkader R C, Saldanha L B, Barreto O C y Marcondes M (1993) Snakebite-induced acute renal failure: an experimental model. *Am J Trop Med Hyg* 48:82-88.
15. Sitprija V y Boonpucknavig V (1979) En Snake Venoms, Editor: Lee C-Y. Springer-Verlag, Berlín, pp 997-1018.

ORIGEN Y EVOLUCION DE LAS MEMBRANAS CELULARES

Jesús Manuel León Cázares y María Teresa Elizabeth Flores Rodríguez. Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México. Apartado Postal 70-381, México 04510, D F, México.

RESUMEN

No hay duda de que es imposible pensar en una célula viva, sin considerar que, como cualquier sistema, tiene un límite que permite que se diferencie del ambiente que de manera constante la rodea. Esto sólo puede suceder, si tal envoltura tiene propiedades que faciliten la intercomunicación, entre los medios interno y externo, a los que más que separar, comunica. Una pregunta interesante acerca de esa interfase es: ¿cómo se originó y cómo ha evolucionado?

PALABRAS CLAVE: membrana celular, origen, evolución, continuidad fisiológica.

ABSTRACT

There is no doubt that it is impossible to think about a living cell without considering, that like any system, it has a limit that makes possible its differentiation from the environment that constantly surrounds it. This may occur only if such an envelop has properties that allows the intercommunication between the internal and external media, to which rather than separate, it communicates. An interesting question about this interphase is: how it was originated and how it has evolved?

KEY WORDS: cell membrane, origin, evolution, physiological continuity.

INTRODUCCION

En 1931, en un trabajo publicado en la revista *Science*, Carrel (1) propuso que las células y el medio que las rodea constituyen un solo sistema con propiedades de continuidad fisiológica, por lo que: "una célula depende tan estrictamente de su medio como el núcleo del citoplasma". Este concepto es un buen punto de partida para analizar al intermediario forzoso de dicha continuidad, la membrana celular o plasmática, considerada como el elemento que individualiza a la parte viva del sistema

y que lo comunica con su entorno, tanto biótico como abiótico.

El sistema de comunicación entre el medio interno y el externo, como elemento indispensable de la separación de fases, una citoplásmica y la otra del ambiente, es una de las características fundamentales que se proponen como esencial para que se pudieran constituir las primeras protocélulas y de hecho se supone que la diferenciación de un elemento que comunica, a la vez que individualiza y relaciona al medio protocelular interno con el ambiente, es el acontecimiento crucial en las etapas iniciales de la integración de las primeras células, mediante el cual se establece la *continuidad fisiológica* como una condición básica de los organismos vivos.

Esta interfase proporcionó, además de la individualidad, un mecanismo que regula la composición de ambos medios, así como la posibilidad de generar gradientes electroquímicos con movilidad energética, como es el caso de la denominada fuerza protón-motriz.

EL ORIGEN

¿Cómo pudieron haberse originado estas interfases? Por medio de la utilización del famoso dispositivo de Miller (2) y Urey, en el que desde 1953, se han usado distintas mezclas de gases, que simulan la composición de la atmósfera reductora del Precámbrico, así como diversas fuentes de energía, se han logrado sintetizar muchos de los principales componentes de las células actuales. Hargreaves y colaboradores en 1977 (3), usaron glicerol, ácidos grasos o aldehídos y fosfatos y lograron la síntesis de varios lípidos que incluyeron a los fosfolípidos membranogénicos, que al ser resuspendidos en solución salina y calentados o bien sometidos a sonicación, formaron vesículas con envolturas parecidas a las membranas celulares actuales, en las que se identificaron, ácido fosfatídico, fosfatidilglicerol y fosfatidilglicerofosfato.

Sus resultados muestran que tanto los ácidos grasos como los aldehídos lipídicos, reaccionan rápidamente con el glicerol en ausencia de catalizadores y forman los precursores de las membranas de lípidos, además, que los fosfolípidos y las vesículas con este tipo de membranas, se pueden ensamblar en condiciones que simulan a las prebióticas del Precámbrico.

Estos datos complementan las ideas de Goldacre (4) que, en 1958, con base en sus trabajos sobre las propiedades de las películas de superficie y las estructuras que se forman cuando se colapsan por efecto de su compresión bidimensional (Fig 1), propone que los lípidos, debido a sus características fisicoquímicas, como las de ser moléculas anfipáticas, formaron junto con las proteínas, láminas sobre las superficies de las aguas que, por acción del viento, fueron capaces de cerrarse sobre sí y al hacerlo atraparon componentes del ambiente que más tarde, debido a los procesos de permeabilidad selectiva de la envoltura, iniciaron la diferenciación del interior protocelular. Este fenómeno fue uno de los acontecimientos que finalmente originó a las primeras

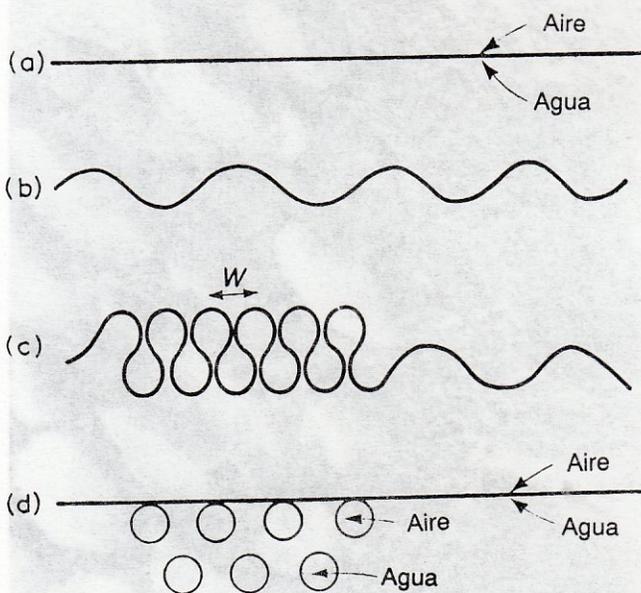


Figura 1. Diagrama en que se ilustra el colapso de una película de superficie por efecto de la compresión. a) Distribución de las moléculas sobre la superficie y constitución de una interfase en forma de película. b) La longitud de onda depende del grosor de la película. c) Efecto del aumento en la compresión, sobre la longitud de onda, w , y formación de estrías como resultado de que la película se dobla sobre sí y atrapa aire, en la parte inferior y agua en la superior. d) Fusión y separación de los tubos (Tomado de la referencia 4).

células. Según Goldacre (4): “No parece improbable que tales estructuras hayan participado en la evolución de las primeras células”... “obviamente fue una ventaja tener alguna manera de conservar constante la composición del medio, como la que aportaría el rodearlo con una barrera de permeabilidad, es decir por medio del empaque de la sopa -primigenia- dentro de pequeñas bolsitas. El mecanismo descrito sería capaz de hacer esto”.

Esta proposición puede apoyarse en el hecho bien conocido de que en las suspensiones acuosas de glicerofosfatos, al ser sometidas a sonicación, los lípidos se dispersan en el agua y se estructuran en vesículas denominadas *liposomas*, formadas de una o varias bicapas esféricas de las moléculas de glicerofosfato que encierran un volumen reducido del medio acuoso. Si este medio contiene iones u otras moléculas pequeñas, pueden quedar dentro del liposoma y es posible estudiar experimentalmente su capacidad para atravesar la bicapa, en una u otra dirección.

En los liposomas así obtenidos, se puede comprobar que, al igual que en los modelos propuestos por Goldacre (4), se encuentran muchas de las propiedades de permeabilidad de las membranas celulares actuales.

Sin embargo, dos de los modelos de protocélulas que más se han estudiado, permiten suponer que las primeras envolturas no necesariamente debieron estar constituidas por fosfolípidos, ya que tanto los coacervados de Oparin, hechos principalmente de proteínas y carbohidratos, así como las microsferas de Fox y colaboradores (5), formadas sólo por proteínoides (Fig 2), en que se autoorganizan tanto los aminoácidos como las proteínas térmicas resultantes, en estructuras protocelulares, muestran envolturas con capacidades de permeabilidad selectiva que les confieren características de “crecimiento” y “división” o “gemación”, es decir, de lo que Oparin denominó *protometabolismo*.

También se ha encontrado que son capaces de formar enlaces nucleotídicos y peptídicos en medios acuosos, resultados que son inconsistentes con el punto de vista de que la pareja formada por el ADN y el ARN, precedieron a la síntesis de proteínas en la denominada evolución molecular temprana. De las

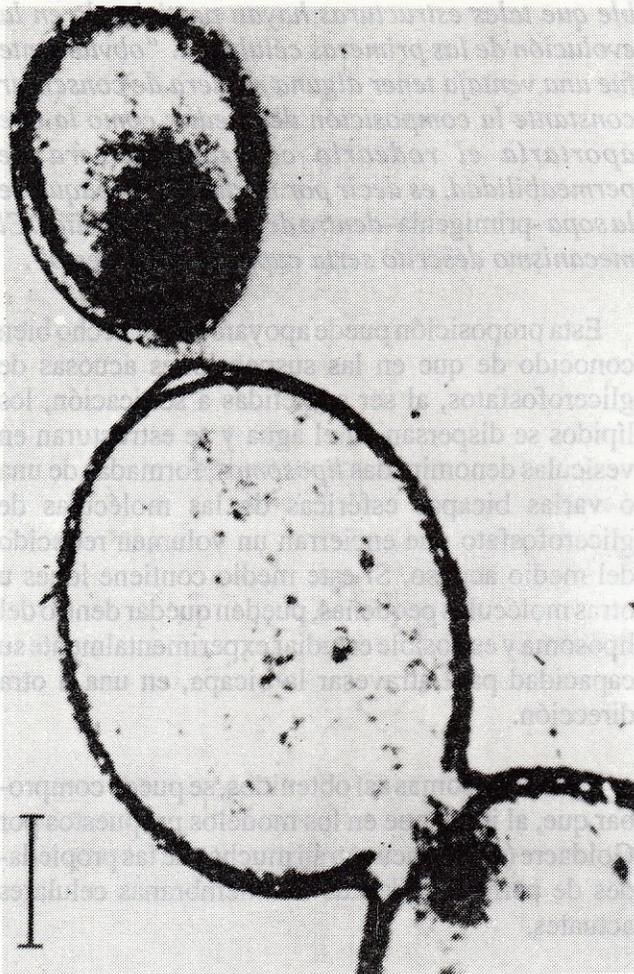


Figura 2. Fotomicrografía de microesferas en que se aprecia la envoltura proteica que muestra más de una capa. La barra representa un micrómetro (Tomado de la referencia 5).

numerosas actividades que se han descrito para las proteínas térmicas y las microesferas, ahora se estudian las de “excitabilidad de membrana”, pues las microesferas ricas en fenilalanina son capaces de producir señales eléctricas por varios días, cuando se incluye lecitina en el ensamble de los polímeros térmicos (6).

Con base en esto se puede suponer que los antecedentes de las membranas celulares actuales, de fosfolípidos y proteínas, pudieron haber sido interfases formadas por componentes distintos, como los que muestran las microesferas mencionadas o bien las vacuolas de gas descritas por Walsby en 1977 (7), presentes en las bacterias fotosintéticas y las cianobacterias, cuya membrana está formada sólo por proteínas (Fig 3).

Sea como haya sido, el establecimiento de esta interfase es una de las características distintivas del primer sistema propiamente celular, que en conjunto con los sistemas de captación de energía, de biosíntesis y de reproducción, se supone se originó hace aproximadamente 3,500 millones de años.

Sin embargo, de acuerdo con DeDuve (8), las bicapas lipídicas y los polipéptidos hidrofóbicos participaron en la construcción de las primeras envolturas celulares, lo que se llevó a cabo por medio de una serie de pasos, de tal manera de permitir la inserción de un mínimo de transportadores y poros necesarios para el intercambio con el exterior, antes de que se completara una envoltura sellada. Por lo que en un principio, las membranas rudimentarias que rodeaban a las primeras células, eran totalmente porosas y no influían en la definición de un medio interno diferente del externo, pues dejaban el paso



Figura 3. Criofractura de las vacuolas de gas de la bacteria *Prosthecomicrobium pneumaticum*, cuyas membranas están formadas solamente por proteínas. La amplificación es de 139,000 diámetros. Se nota el patrón de acomodo del material proteico, en forma de “costillas”, que tienen 4.6 nanómetros de ancho. Los cilindros miden 300 nanómetros de largo por 120 de ancho (Tomado de la referencia 7).

libre a las moléculas pequeñas, aunque eran impermeables a los polinucleótidos y a los polipéptidos, condición suficiente para hacer posible que la competencia Darwiniana tuviera lugar entre aquellos sistemas.

Así, debido a las propiedades de permeabilidad selectiva, aún de las bicapas lipídicas artificiales desprovistas de proteínas, se ha podido estudiar el papel de los diversos componentes de las membranas biológicas y conformar un modelo del tránsito de diversas sustancias que se establece a través de la membrana plasmática, como parte importante de la continuidad fisiológica entre las células y su ambiente.

¿COMO FUERON LAS PRIMERAS MEMBRANAS CELULARES?

De acuerdo con Maddox (9), una dificultad obvia para tratar de darle respuesta a esta pregunta, es que no existe una conexión clara entre las demostraciones de que varias vesículas, como los coacervados y las microesferas, se puedan duplicar en condiciones de laboratorio y el curso de los fenómenos que se pudieron haber llevado a cabo en el Planeta hace unos 3,500 millones de años. Sin embargo, si se consideran a las células como verdaderos fósiles vivientes, se encuentra que son varias las moléculas que se han conservado a través de la evolución de diversas especies y que, por ejemplo, se puede suponer que dado que la estructura del ARN ribosomal parece ser la misma en todos los organismos, su antigüedad podría ser de ese mismo orden, idea que también es aplicable a la evolución de las membranas.

Varios autores han podido inferir con base en los constituyentes de las membranas de las células actuales, que los terpenoides eran un componente abundante en las envolturas de las primeras células, en que los hopanoides, es decir estructuras de cinco anillos substituidos con cuatro ciclohexanos y un furano unidos entre sí, fueron las moléculas polares que reforzaron la estructura básica de las envolturas, como lo hace en la actualidad el colesterol en el caso de las membranas de los eucitos. Sin embargo, en las bacterias son los hopanoides los encargados del refuerzo y en las arqueobacterias se encuentran moléculas en que los grupos fosfato se anclan a los dos extremos de una estructura hidrocarbonada ramificada, por medio de enlaces eter y residuos de

glicerol, de tal forma que, con los extremos hidrofílicos atraídos en dos direcciones opuestas, no requieren de las moléculas de refuerzo mencionadas.

De esta manera, si se compara la estructura de los fosfolípidos de las eubacterias con los de las arqueobacterias, se encuentra que ésta es diferente, pues los lípidos, tanto de las eubacterias como de los eucitos, son ésteres del glicerol de ácidos grasos de cadena recta, es decir son glicerofosfolípidos, compuestos por el glicerol, unido a las cadenas de ácidos grasos, como el palmítico, por medio de un enlace ester. Los lípidos de las arqueobacterias son diésteres en los que las unidades del glicerol están conectadas por una unión eter a los fitanoles: cadenas ramificadas en las que en los átomos de carbono, a intervalos regulares, se localiza un grupo metilo. Además el glicerol tiene dos isómeros ópticos, que se distinguen por la configuración de la molécula que se encuentra por encima del átomo del carbono central. Estos isómeros rotan la luz polarizada en direcciones opuestas. La configuración alrededor del átomo del carbono central del glicerol, que se encuentra en los lípidos de las arqueobacterias, es la imagen en espejo de la que se encuentra en los lípidos de las eubacterias y los eucitos.

Es innegable el papel que el agua tuvo en la estructuración de las primeras formas de vida sobre la Tierra, sobre todo por su propiedad de disociación en protones e iones hidroxilo. Durante las primeras etapas del establecimiento de las células en el Planeta, la presencia de concentraciones relativamente altas de protones en el ambiente, resultó en la evolución de las bombas de protones. Estas mantuvieron neutro el pH interno celular y generaron, a través de la membrana celular, gradientes electroquímicos de protones, es decir la fuerza protón motriz. La existencia de esta fuerza hizo posible la evolución de transportadores movidos por ella (10).

Según Maloney y Wilson (11), uno de los primeros problemas a los que se enfrentaron las células, fue la tendencia inevitable al hinchamiento y a la lisis, conforme el agua y las sales extracelulares se "escurrían" a través de una membrana plasmática semipermeable que mantenía en su interior macromoléculas impermeables. Este riesgo, siempre presente, se eliminó por medio de una pared

celular rígida resistente a la expansión y por la presencia de bombas iónicas que compensaron el influjo pasivo con un eflujo activo.

Estas circunstancias dieron origen a diversas proteínas de membrana, entre las que se encuentran los transportadores, que facilitan el movimiento de solutos hidrosolubles a través de la bicapa lipídica de las membranas biológicas, como las ATPasas.

Así, a partir de las V-ATPasas se supone que evolucionaron las F-ATPasas, después de que la fotosíntesis había incrementado la concentración del oxígeno en la atmósfera y éstas dos evolucionaron de manera independiente una de la otra. Las arqueobacterias han mantenido a las V-ATPasas, mientras que las eubacterias evolucionaron junto con sus F-ATPasas. En los eucitos las F-ATPasas están sólo en las mitocondrias y en los cloroplastos y las V-ATPasas están presentes en el sistema vacuolar y en la membrana plasmática (10).

La función principal de las F-ATPasas en las eubacterias, los cloroplastos y las mitocondrias, es sintetizar el ATP a expensas de la fuerza motriz generada por la respiración y la fotosíntesis. Las V-ATPasas sólo funcionan en la síntesis del ATP en las arqueobacterias, mientras que en los eucitos únicamente funcionan como bombas de protones movidas por el ATP. Estas diferencias en el funcionamiento pueden relacionarse con la evolución estructural del componente principal, es decir del proteolípido, de los sectores de la membrana de las ATPasas F y V (10).

La barrera principal de permeabilidad en las bacterias es la membrana citoplásmica. En las Gram negativas como *Escherichia coli*, también se tiene una estructura adicional denominada membrana externa, cuya monocapa en contacto con el exterior está compuesta por un lípido poco común, un lipopolisacárido en lugar del glicerofosfolípido que se encuentra en la mayoría de las membranas biológicas. Esta bicapa asimétrica constituye una barrera eficiente contra el paso de agentes lipofílicos como los antibióticos. El espacio periplásmico entre las dos membranas contiene proteínas liberadas por la célula, como los receptores de diversos solutos, entre los que se encuentran distintas permeasas, que se unen a los sustratos antes de translocarlos y su

alta concentración permite que se acumulen en el espacio periplásmico, previo a su transporte (10).

La membrana externa de la mitocondria de los eucitos también tiene porinas cuya estructura y función son similares a las de la membrana externa de las bacterias Gram negativas, aunque no se ha encontrado una homología significativa entre las secuencias de ambas proteínas (10).

¿COMO HAN EVOLUCIONADO LOS SISTEMAS DE MEMBRANAS?

A partir de organismos tan primitivos como los PPLO, es decir los organismos parecidos a los que causan la pleuroneumonía, cuya membrana sólo cubre la superficie esférica de la célula, se puede encontrar una secuencia de aumento en la complejidad de la membrana celular, que ya desde los protocitos origina sistemas internos, es decir invaginaciones, caracterizados por la acumulación y organización de enzimas y sustratos, que inician la compartimentalización de diversas funciones celulares.

El origen de estas invaginaciones se debe a la diferencia entre la velocidad de síntesis de la membrana celular con relación a la de la pared celular; de tal manera que durante el ensamble de las membranas en desarrollo, se diferencian de la membrana plásmica por un proceso activo de incorporación de los componentes proteicos del sistema correspondiente, como el fotosintético, el respiratorio, etc; así, que de aquí en adelante, se puede decir: "dime qué proteínas tienes y te diré qué tipo de membranas eres".

Dentro de estas especializaciones están los mesosomas, donde se concentran los elementos del sistema de fosforilación oxidativa y se localizan los sitios de unión del genóforo bacteriano, que son necesarios para que se lleve a cabo su duplicación; además, funcionan como mecanismos que los distribuyen durante la división celular y originan el septo previo a la separación de las células hijas.

Otra especialización importante, formada por invaginaciones que están en continuidad con la membrana plasmática, esta vez de las bacterias fotosintéticas y de las cianobacterias, son los cromatóforos, donde se encuentran los tilacoides

que contienen a la bacterioclorofila y a los carotenoides.

Existen otras especializaciones que constituyen ejemplos de diferenciación celular en los protocitos, como las endosporas, que son formas de resistencia a las condiciones adversas del ambiente. En las cianobacterias se encuentran estructuras equivalentes, que se denominan acinetes. Durante el proceso de formación de éstas el protoplasto se divide de una manera muy particular, de tal forma que la célula delimita un compartimento que contiene una porción de su propio citoplasma, el cual queda envuelto por una doble membrana, dentro de la célula madre. En este compartimento se incluye un genóforo completo, así como varias enzimas y ribosomas.

En las cianobacterias se encuentran los denominados heterocistos, células especializadas, en donde se llevan a cabo las funciones de fijación del nitrógeno, que proporcionan el medio anaeróbico que requieren las nitrogenasas, donde además se tienen oxigenasas que permiten mantener la anoxia en esas células.

También se puede documentar la capacidad de formación de compartimentos de membrana, en respuesta a las condiciones cambiantes del ambiente, como es el caso de *Rhodospseudomonas*, que según las características de iluminación y las fuentes de carbono o nitrógeno presentes en el medio, desarrolla cromatóforos y se comporta como un organismo fotosintético o bien, en ausencia de luz, elimina las invaginaciones de la membrana, deja de sintetizar los pigmentos y se comporta como heterótrofo al iniciar el proceso respiratorio.

Las membranas internas de la forma fotosintética de estas bacterias poseen estructuras globulares como las que se encuentran en las crestas de las mitocondrias, formadas por las ATPasas correspondientes.

En los eucitos, que se originaron hace unos 1,500 millones de años, en condiciones muy distintas a las que existían cuando se integraron las primeras células, pues ahora la atmósfera en lugar de ser reductora era oxidante y además se había formado la capa de ozono, las especializaciones de membranas llegan a su nivel de complejidad más alto, pues posiblemente como un resultado del aumento en tamaño, las

invaginaciones de la membrana plasmática constituyen las bases de diferenciación de diversas regiones celulares, como los retículos endoplásmicos, tanto el liso como el rugoso, el Aparato de Golgi e incluso la envoltura nuclear misma (Fig 4), todo esto sostenido por medio de un citoesqueleto constituido por microtúbulos, microfilamentos, filamentos intermedios y el sistema microtrabecular de la sustancia fundamental celular, que integra a todos los componentes mencionados y da soporte a los ribosomas que sintetizan proteínas de uso intracelular.

También existen diversos compartimentos unitarios con cierta independencia, como las mitocondrias (Fig 4) y los cloroplastos, que de acuerdo con la teoría de las simbiosis en serie de Margulis, son los descendientes de bacterias simbiotes ancestrales,

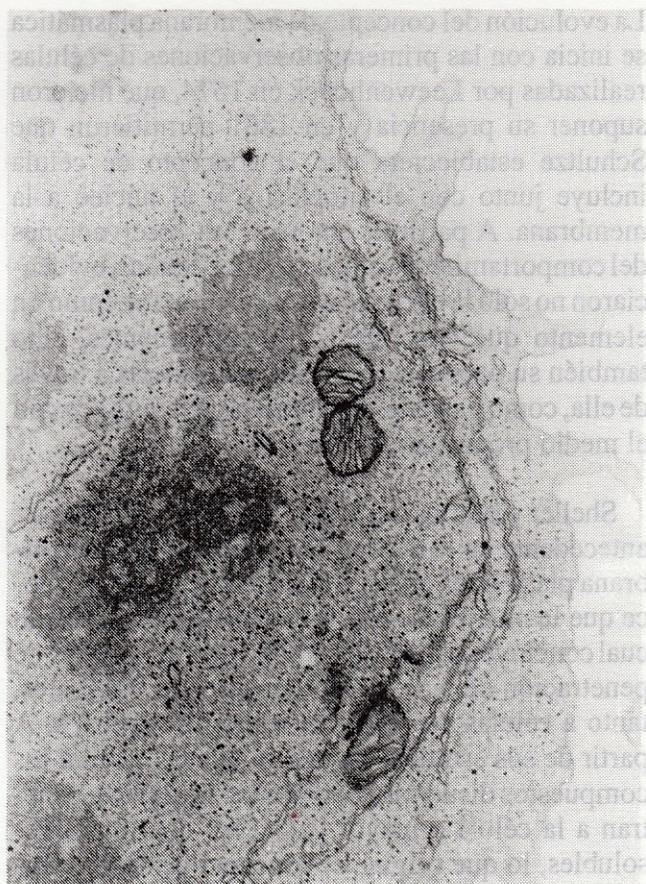


Figura 4. Fotomicrografía que muestra una parte de un linfocito de humano en mitosis, obtenido a partir de un cultivo estimulado con fitohemaglutinina y detenido en metafase con colcemid. Se nota la membrana plasmática con proyecciones e inmediatamente a la izquierda varias cisternas de los retículos, que podrían provenir incluso de la envoltura nuclear, como la que se muestra en el extremo izquierdo de la imagen, entre dos cromosomas. Se observan varias mitocondrias en cuyo interior se ven las crestas.

motivo por el cual conservan una parte de la información genética original; asimismo, la célula produce diversas unidades rodeadas de membrana, como los distintos tipos de vacuolas endocíticas y exocíticas y otras que se producen en el Aparato de Golgi, como los lisosomas, las vacuolas de secreción y el resto de los denominados microcuerpos.

De esta manera se aprecia la forma en que el componente que se inició como una mera cubierta superficial, se transforma a través de la evolución, en un complejo sistema de membranas que en algunas células, como por ejemplo las que tienen funciones de secreción, constituye una gran parte del volumen celular total.

¿COMO HA EVOLUCIONADO EL CONCEPTO DE MEMBRANA?

La evolución del concepto de membrana plasmática se inicia con las primeras observaciones de células realizadas por Leewenhoeck en 1674, que hicieron suponer su presencia y en 1861 permitieron que Schultze estableciera que el concepto de célula incluye junto con el citoplasma y el núcleo a la membrana. A partir de entonces las observaciones del comportamiento osmótico de las células, evidenciaron no sólo la existencia de la membrana como un elemento que contenía a sus componentes, sino también su papel en el paso de sustancias a través de ella, como parte de la *continuidad fisiológica* con el medio propuesta por Carrel (1).

Sheller y Bianchi en 1983 (12) citan como primer antecedente en la evolución del concepto de membrana plasmática a Overton, quien en 1899, reconoce que la membrana está impregnada de lípidos, lo cual concluye después de estudiar las velocidades de penetración de más de 500 compuestos diferentes, tanto a células de animales como de vegetales. A partir de sus estudios encuentra que en general los compuestos disueltos en solventes orgánicos, penetran a la célula a mayor velocidad que los hidrosolubles, lo que origina el concepto de solubilidad selectiva y le permite sugerir que el colesterol y las lecitinas están entre los lípidos que constituyen la membrana celular, lo que ahora ha sido plenamente comprobado. Los estudios pioneros de Overton sentaron las bases para las observaciones que han permitido hacer evolucionar el concepto de membrana celular hasta su forma actual.

En 1925 Gorter y Grendel (13), publicaron el resultado de sus estudios, en los que utilizaron eritrocitos de varios mamíferos, de los que extrajeron los lípidos con acetona, los redisolviéron en benceno para hacer pruebas en el dispositivo de Langmuir-Adam, balanza de torsión con que se mide la superficie cubierta por películas de diversos líquidos y calcularon con base en el número de células utilizadas, la superficie que deberían cubrir los lípidos extraídos y determinaron así que la membrana celular está formada por una película bimolecular de lípidos con orientación antiparalela, de tal manera que sus extremos hidrofílicos constituyen las superficies exterior e interior de la membrana y sus extremos hidrofóbicos quedan ocultos en el centro de la bicapa.

Los experimentos de los que se sacó esta conclusión tuvieron muchas deficiencias y artificios, pues la acetona no extrajo el total de los lípidos y el cálculo de la superficie de las células se basó en preparaciones de frotis deshidratados y teñidos, lo que hizo que el valor obtenido fuera menor que el real; sin embargo, estos errores se cancelaron entre sí y produjeron una noción que es correcta.

En 1935 Danielli y Harvey (12) propusieron que las gotas de grasa y otras inclusiones celulares, están rodeadas por una capa de lípidos y otra de proteínas. En ese mismo año Danielli y Davson concluyeron que la membrana celular era una estructura formada por dos de estas capas. En 1950 el modelo se modificó al substituirle las proteínas globulares por hélices alfa y láminas beta plegadas e incluirle un recubrimiento externo de glucoproteínas, que permitió explicar las propiedades antigénicas de las membranas celulares. También se postuló la presencia de poros proteicos, se definió el tipo de interacciones moleculares débiles que mantienen su estructura y se calculó su grosor en 10 nanómetros. En 1958 Danielli (14), conjunta los resultados de estos trabajos en una revisión en que integró el conocimiento de aquella época sobre la estructura y función de la membrana plasmática.

Sin embargo y no obstante que desde el siglo pasado se tenía la costumbre de hablar de la membrana celular, no fue sino hasta que la microscopía electrónica se aplicó al estudio de las células, que se tuvo realmente la posibilidad de "ver" (Fig 5) e investigar

con más detalle a esa constante biológica que envuelve a todas las células, tanto proto como eucitos, desde las más simples como el PPLO, hasta aquellas tan complejas como las neuronas o las musculares.

Todos los modelos mencionados, se formularon antes de que en 1957 Robertson hiciera las observaciones al microscopio electrónico de materiales fijados con tetraóxido de osmio y descubriera la apariencia trilaminar constituida por dos capas osmiofílicas oscuras externas y una osmiofóbica interna más clara (Fig 5). Esto lo llevó a proponer el modelo de unidad de membrana que publicó en 1962, cuyo grosor calculó entre 6.5 y 8.5 nanómetros, dimensión que no está muy alejada de la que se obtuvo de los estudios químicos.

La base de estos resultados la constituye el estudio de las células de Schwann que forman la vaina de

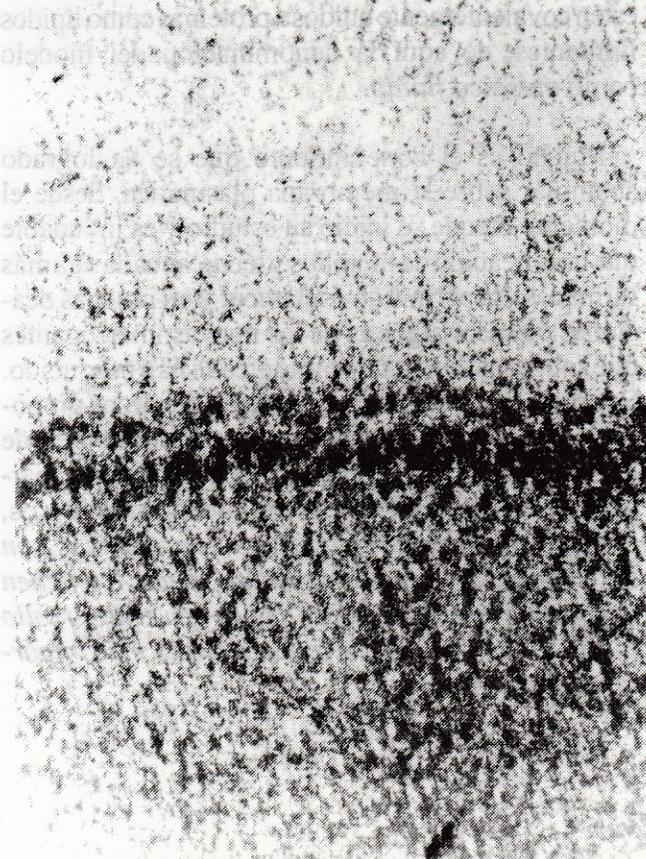


Figura 5. Fotomicrografía de de la membrana de un eritrocito de humano, amplificada 925,000 diámetros. Se nota la apariencia trilaminar constituida por dos capas osmiofílicas oscuras externas y una osmiofóbica interna que es más clara. Abajo, el interior celular (Tomado de: Robertson J D (1962) The membrane of the living cell. Sci Amer 206(4):64-72).

mielina de los axones de las neuronas. Al observarse este recubrimiento al microscopio electrónico de transmisión, se vio que consistía de varias capas repetidas de entre 11 y 14 nanómetros de espesor, con una periodicidad de densidades que resultaron de la superposición de las membranas de las células de Schwann, lo que permitió aplicar al estudio de las membranas, el conocimiento que se tenía ya en el siglo pasado sobre la mielina. Desde entonces se sabía que esta sustancia se disuelve en solventes de grasas y que deja un residuo de proteínas, además de que sus propiedades de tinción correspondían con una naturaleza lipídica.

Schmidt en 1930, al estudiar la mielina por microscopía de luz polarizada, dedujo que ésta contiene moléculas largas arregladas radialmente con respecto al eje del axón y que los lípidos purificados a partir de ella, producen un efecto similar bajo las mismas condiciones ópticas. El material residual, las proteínas, desvían la luz polarizada de tal manera que deben estar localizadas en ángulos rectos a las moléculas de lípidos, es decir, son paralelas al eje del axón por lo que se concluyó que la mielina está formada por capas alternadas de lípidos y proteínas, localizadas en ángulos rectos unas con respecto de las otras.

Esto produce al microscopio electrónico de transmisión la imagen de zonas oscuras y claras que resultan de que los grupos polares, en las hojas bimoleculares de lípidos, junto con las proteínas, forman las áreas densas, debido a que se combinan fácilmente con los fijadores que contienen átomos de metales pesados que desvían fuertemente a los electrones. Por lo tanto las zonas densas en las imágenes de mielina se interpretaron como la combinación de monocapas proteicas sobre las superficies polares de los fosfolípidos.

Este modelo incluye la noción de continuidad entre la membrana plasmática y la envoltura nuclear, a través de las cisternas del retículo endoplásmico (Fig 4), así como la idea del origen endógeno a partir de éstas de varios orgánulos celulares, lo cual es cierto para los lisosomas y podría serlo para algunos microcuerpos, como los peroxisomas y los glioxisomas. Sin embargo, la uniformidad propuesta por el concepto de unidad de membrana, no pudo explicar la diversidad de funciones que realizan las

distintas membranas en una misma célula, pues éstas requieren de diferencias en los tipos y cantidades de fosfolípidos y de proteínas y en las proporciones relativas de estos dos componentes. Por ejemplo, una célula hepática mantiene relaciones con diversas entidades, cuyo funcionamiento sólo puede entenderse si se considera que la constitución de la membrana plasmática es diferente en cada punto de relación e incluso cambia, en respuesta a las condiciones metabólicas del tejido.

En el presente, el modelo de membrana más aceptado es el del *mosaico fluido* propuesto por Singer y Nicolson en 1972 (15), quienes la consideran: “*formalmente análoga con una solución de proteínas integrales (o lipoproteínas) orientadas en dos dimensiones en el solvente viscoso de la bicapa de fosfolípidos*”. Este modelo incluye la bicapa de fosfolípidos interrumpida por proteínas intrínsecas embebidas en ella, en contacto con otras periféricas y en la superficie externa carbohidratos unidos tanto a lípidos como a proteínas. Según estos autores: “... *la distinción entre proteínas periféricas e integrales puede ser útil por varias razones. Se supone que sólo las proteínas integrales son críticas para la integridad estructural de las membranas. Por lo tanto, las propiedades e interacciones de las proteínas periféricas, interesantes por derecho propio, pueden no ser directamente relevantes para el problema central de la estructura de la membrana*”.

Este modelo ha encontrado un magnífico apoyo en las técnicas de criofractura y criograbado, que han permitido visualizar la forma en que las proteínas se encuentran en la membrana, debido a que este procedimiento permite separarla a través del plano medio de la bicapa de fosfolípidos, así como en los resultados de aplicar las técnicas de cristalografía de Rayos X, que demuestran que la mayor parte de los lípidos están organizados en una bicapa.

Una característica importante de esta organización es la posibilidad planteada en 1974 por Capaldi, de que las proteínas se desplacen, debido a que se encuentran en relación con el citoesqueleto, lo que demostró mediante el efecto transmembrana que ocurre al utilizar lectinas en membranas aisladas de eritrocitos. La espectrina que se encuentra en la cara interior, por lo general se entrecruza con un reactivo de aproximadamente un nanómetro de longitud y después de aplicar la lectina, por otro que sólo mide 0.5 nanómetros. Esto se ha interpretado como el efecto de la agregación de las glucoproteínas que atraviesan la bicapa y acercan a la espectrina. Esta relación probablemente se establece a través de las proteínas de la corteza celular que forma parte del sistema microtrabecular de la sustancia fundamental celular.

Los lípidos de la membrana también tienen capacidad de movimiento lateral, siempre y cuando no estén covalentemente unidos a proteínas como lípidos limitantes, de aquí la denominación del modelo como *mosaico fluido*.

Mucho es el conocimiento que se ha logrado acumular sobre la membrana plasmática, desde el momento en que se inició su estudio y es indudable que la aplicación de métodos y técnicas cada vez más refinadas, ha permitido esclarecer y en muchas ocasiones plantear algunas de las nuevas interrogantes que sobre esta constante biológica se han producido. Se antoja largo el camino recorrido desde las proposiciones de Overton hasta las imágenes de cristalografía y los estudios en liposomas; sin embargo, no se debe olvidar que en todos estos logros, como lo menciona Carrel (1): “*Las técnicas son únicamente las servidoras de las ideas. No tienen gran poder en ellas mismas*”, pues “*en el desarrollo de todas las ciencias la concepción es más importante que el método*”.

REFERENCIAS

1. Carrel A (1931) The new Citology. *Science* 73:297-303.
2. Miller S L (1953) A production of amino acids on the possible primitive earth conditions. *Science* 117:528-529.
3. Hargraves W R, Mulvihill S J y Deamer D W (1977) Synthesis of phospholipids and membranes in prebiotic conditions. *Nature* 266:78-80.
4. Goldacre R J (1958) Surface films, their collapse on compression, the shapes and sizes of cells and the origin of life. En Danielli J F, Pankhurst K G A y Riddiford A C, Editores. *Surface phenomena in Chemistry and Biology*. London, New York, Paris, Los Angeles. Pergamon Press:278-298.
5. Fox S W, Harada K y Kendrick J (1959) Production of spherules from synthetic proteinoid in hot water. *Science* 129:1221-1223.
6. Yu B, Pappelis A, Sikes C S y Fox S W (1993) Evidence that the protocell was also a protoneuron. 7th ISSOL Meeting, 10th International Conference on the Origin of Life, Abstracts:87.
7. Walsby A E (1977) The gas vacuoles of blue-green algae. *Sci Amer* 237(2):90-97.
8. De Duve C (1991) *Blueprint for a cell: The nature and origin of life*. Neil Patterson Publishers, California Biological Supply Company. Burlington, North Carolina, USA.
9. Maddox J (1994) Origin of the first cell membrane? *Nature* 371:101.
10. Harvey W R y Nelson N Editores (1994) *Transporters*. *J exp Biol* 196:1-491.
11. Maloney P C y Wilson T H (1985) The evolution of ion pumps. *BioScience* 35(1):43-48.
12. Sheeler P y Bianchi D E (1983) *Cell Biology. Structure, Biochemistry and Function*. New York, John Wiley and Sons, Inc. 668 pp.
13. Gorter E y Grendel F (1925) On biomolecular layers of lipoids in the chromocytes of the blood. *J Exp Med* 41:349-443.
14. Danielli J F (1958) *Surface Chemistry and cell membranes*. En Danielli J F, Pankhurst K G A y Riddiford A C, Editores. *Surface phenomena in Chemistry and Biology*. London, New York, Paris, Los Angeles. Pergamon Press:246-265.
15. Singer S J y Nicolson G L (1972) The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science* 175:720-731.

JAIME MARTINEZ MEDELLIN 1940 A 1995

He recibido la delicada y penosa tarea de escribir unas líneas sobre Jaime, quien fue mi primer estudiante en el laboratorio de Bioquímica, en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, donde llegó a colaborar conmigo a principios de la década de los sesentas. Lo conocí, cuando era todavía un joven, gracias al Profesor Doctor Alejandro Villalobos quien me lo recomendó como un alumno brillante que cursaba la carrera de Biología en la Facultad de Ciencias de la misma Universidad.

Desde entonces nos conocimos y tratamos primero en la relación Profesor-alumno y después como colegas y amigos junto con el grupo de estudiantes que desfilaron por mi laboratorio y llegamos a formar un grupo amistoso y alegre, todos interesados en la investigación bioquímica y en la docencia. Entre ellos quiero citar en primer lugar a Lilia Benavides que se casó con él al conocerse en nuestro grupo y juntos se fueron a los Estados Unidos de América donde Jaime fue recibido por mi amigo Herb Schulman en la Universidad de California en San Diego (La Jolla) y ahí, tras largos años de estudio recibió su grado de doctor y tuvo con Lilia dos hijos, Cinthia y Esteban. A su regreso continuó como Profesor e Investigador en la Facultad de Ciencias en la UNAM, donde a su vez formó nuevas generaciones de estudiantes y con la cátedra de Biología Molecular, que fundé en 1962 y que aún continúa dando frutos a cargo de uno de sus alumnos, el Dr Victor Valdéz.

Otros integrantes del grupo y que ahora se mantienen independientes por su propia cuenta, impartiendo cátedra y formando gente, todos ellos capaces e inteligentes y con una profunda estimación por Jaime son: Ana María López Colomé, Luisa Alba Lois, Alicia González, Erika Rebeca Abney, Edgardo Escamilla, Patricia del Arrenal, Javier Delgadillo, Manuel Robert, Daniel Nieto, Pedro Campos, Heliodoro Celis, Martha Aubanel y muchos otros que cuando estuvimos juntos por variados periodos en el laboratorio a lo largo ya de más de treinta años o en reuniones familiares, nunca nos cansamos de reír y estar contentos, haciéndonos bromas y contando chistes lo mismo que comentando y criticando sobre diversos temas tanto nacionales como universitarios.

Estoy seguro que tanto los de nuestro grupo como muchos otros que lo conocieron, habrán siempre de recordar a Jaime como un gran amigo, un destacado maestro e investigador y un hombre que supo ser un buen esposo y abnegado padre y que estará con nosotros acompañándonos ya sea en nuestra íntima soledad o en nuestras reuniones. Descanse en Paz.

*Raúl N Ondarza V
Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina,
Universidad Nacional Autónoma de México*

INFORME ANUAL DE LA PRESIDENTA DE LA ASOCIACION MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUIMICA, A C, CORRESPONDIENTE AL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE SEPTIEMBRE DE 1994 Y AGOSTO DE 1995.

Con base en el artículo **decimo quinto**, inciso **g** de los Estatutos de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A C, me permito presentar al Consejo Directivo y a los Miembros de la Asociación el informe correspondiente al período arriba mencionado.

Son tres las actividades más significativas sobre las que se ha trabajado en el segundo año en funciones de la presente Mesa Directiva:

- I. El publicar el Boletín de Educación Bioquímica,
- II. El organizar y llevar a cabo el IV Congreso de la Asociación y
- III. El establecer y mantener las relaciones con los integrantes de la Asociación.

I. BOLETIN DE EDUCACION BIOQUIMICA.

En el mes de Diciembre del presente año, aparecerá el número 4 del volumen 14 del BEB, y es al inicio de este volumen, en Marzo del año en curso, que se cubren los requisitos para que el órgano de comunicación de la Asociación quede incluido por el Centro de Información Científica y Humanística de la Universidad Nacional Autónoma de México en la base de datos PERIODICA (Índice de Revistas Latinoamericanas); el compromiso para conservar el logro alcanzado, es el de mantener la calidad del contenido así como la oportunidad en su aparición; el Comité Editorial en pleno trabaja con mucha dedicación para cumplir las metas señaladas.

La participación destacada del Dr Guillermo Carvajal Sandoval como editor del BEB desde su inicio, motivó al Consejo Directivo —de la misma manera que había ocurrido con el Dr Enrique Piña Garza— a nombrarle Editor Fundador a partir del primer número del volumen 14.

En relación con la Revista, también al principio del mismo volumen, se hicieron ligeras modificaciones a su formato, principalmente en la portada, hecho que le ha ayudado a verse como una publicación más formal.

Beckman de México es el primer anunciante en nuestra Revista; estamos totalmente abiertos a posibles inserciones de casas comerciales ya sea de equipo de laboratorio, de reactivos químicos, así como editoriales relacionadas con nuestro tema, pues consideramos que con ello estamos ofreciéndonos un apoyo recíproco.

II. EL IV CONGRESO DE LA ASOCIACION.

La realización del IV Congreso de la Asociación se llevó a cabo los días 13, 14 y 15 de Agosto durante la **III Semana de Educación Bioquímica** en fechas inmediatas anteriores al XXII Taller de Actualización Bioquímica, que organiza el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Las actividades de la **Semana**, se llevaron a cabo en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, en la ciudad de San Luis Potosí; en la organización local participaron la Dra María Esther Jiménez Cataño, Jefa del Departamento de Bioquímica, así como la M en C Bertha M Ramírez Andrade, todo esto con el decidido apoyo de la Directora de la Facultad, la Dra Beatriz J Velásquez.

Como en años anteriores la **Semana de Educación Bioquímica**, permitió a los profesores asistentes participar en dos actividades diferentes con un solo desplazamiento desde sus lugares de origen; continúa en estudio la posibilidad de realizar estas dos reuniones en fechas diferentes.

Durante el Congreso se tuvieron seis conferencias: el Dr Guillermo Carvajal Sandoval, de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional y del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, presentó como conferencia magistral el tema "DIABETES MELLITUS, ENVEJECIMIENTO Y SIDA"; los doctores Jesús Manuel León Cázares y María Teresa Elizabeth Flores Rodríguez, del Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México, desarrollaron el tema "ORIGEN Y EVOLUCION DE LAS MEMBRANAS CELULARES"; los doctores María del Carmen González y Flavio Martínez de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, presentaron "TRANSPORTE DE ADENOSINA"; el Dr Sergio Sánchez Armás, también de la Universidad anfitriona, desarrolló el tema "REGULACION DEL pH Y CALCIO INTRACELULAR EN CEREBRO"; la Dra Martha Zentella de Piña y quien suscribe este informe, el tema "PAPEL FISIOLÓGICO DE LOS RADICALES LIBRES" y finalmente el equipo formado por los doctores Gabriela Velazco Loyden y Jaime Mas Oliva desarrollaron el tema acerca de "EL CITOESQUELETO Y SU RELACION CON LA INTERNALIZACION DE LIPOPROTEINAS". El tema "LA EVALUACION DE LOS ESTADIOS DEL DESARROLLO COGNOSCITIVO" que se planeó para ser presentado por los profesores José Huerta Ibarra y Martha Ezcurra, del Centro de Investigaciones y Servicios Educativos de la Universidad Nacional Autónoma de México, no pudo ser presentado por causas de fuerza mayor.

En lo que respecta a los trabajos libres del Congreso, en el número de Marzo se publicó la convocatoria, señalándose que el tema central del mismo sería la **Experiencia Docente**; es posible que por lo amplio del tema hubo mucha diversidad de subtemas a presentar, así como diferencias en la respuesta con la que algunos profesores asumieron o no, su compromiso. En esta sección hubo 51 trabajos aceptados, 27 en la versión oral y 24 en la modalidad de carteles; es importante hacer notar que algunos trabajos que fueron enviados para ser evaluados no fueron aceptados, ya sea por alejarse mucho del tema central o bien por no haber cubierto todos los requisitos al registrarlos. Del mismo modo deseo informarles que tres trabajos de la versión oral y uno de la sección de carteles, no fueron presentados por inasistencia de sus autores.

En el inicio de los preparativos del Congreso, se había planeado editar en un número extraordinario del Boletín de Educación Bioquímica el contenido del mismo, pero debido al trabajo editorial indispensable que tanto para el material de las conferencias, como el de las presentaciones cortas requerían para mantener la calidad de la revista, no fue posible realizarlo en esta ocasión.

Conforme a lo estipulado en el artículo **decimo segundo** de los Estatutos de la Asociación, a nombre del Consejo Directivo, en Marzo próximo pasado, convoqué a los Asociados para que se iniciara el registro de los candidatos para Presidente de la Asociación por el periodo 1995-1997. En el tiempo reglamentario, no se realizó el registro de candidatos, de tal suerte que en la sesión de negocios del último día del Congreso, en la que tendría que llevarse a cabo la elección, no se pudo llevar a cabo.

Al analizarse las alternativas durante la Asamblea y procurando lo mejor para la Asociación, acepté la propuesta de una prórroga por un año, en mi cargo de Presidenta que los asistentes me hicieron.

Durante la Reunión de Negocios realizada en el IV Congreso el Dr Juan Antonio Rodríguez Arzave, solicitó a nombre de la Facultad de Ciencias Biológicas de Universidad Autónoma de Nuevo León la sede del próximo Congreso, por lo que se han iniciado los trámites para formalizar dicha solicitud.

III. RELACION CON LOS INTEGRANTES DE LA ASOCIACION.

La tesorería de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A C, se dirigió en Mayo pasado a sus afiliados para informarle a cada uno de ellos, su estado financiero y recordarle al mismo tiempo el compromiso que cada uno de nosotros tenemos para con la Asociación. La respuesta del pago de cuotas atrasadas se va dando, aunque muy lentamente.

La Comisión de Admisión, presidida por el Vicepresidente de la Asociación el Dr Alfredo Saavedra Molina, ha dictaminado positivamente en favor de los siguientes profesores: Rafael Alvarez González, North University of Texas, Health Science Center at Fort Worth; Carlos Bautista Reyes, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México; María Elena Carvajal

Juárez, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional; Ramón Cendejas Ramírez, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan, Universidad Nacional Autónoma de México; José del Carmen de la Cruz Hernández, Universidad Juárez de Tabasco; Hector Manuel Esparza, Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez; Javier Nicolás Félix Rivas, Universidad Autónoma de Sinaloa; Daniel Galván Gutiérrez, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo en Uruapan Michoacán; María Esther Jiménez Cataño, Facultad de Medicina, Univesidad Autónoma de San Luis Potosí; Roberto Jiménez Torres, Departamento de Ingeniería Agroindustrial, Universidad Autónoma de Chapingo; Rosalinda Mendoza Villarreal, Universidad Autónoma Agraria "Antonio Narro", Saltillo Coahuila; Ricardo Miledi, University of California (Irvine); María de los Angeles Montiel Montoya, Escuela Nacional Preparatoria, Universidad Nacional Autónoma de México; Gabriela Moreno Nevares, Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa; Luz

del Carmen Ornelas, Instituto Tecnológico de Morelia; José Marco Vinicio Ramírez, Intituto Tecnológico de Morelia; Lucía Rangel Vale, Escuela de Medicina Veterinaria y Zootecnia de Veracruz; Olivia Alicia Reynoso Ducoing, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México; Alma E Rocha Hernández, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México y Alejandro Zentella Dehesa, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México; a quienes estuvieron presentes se les entregó el diploma correspondiente.

La participación de cada uno de los Asociados es la que marcará el derrotero que la Asociación deberá seguir, por este conducto les invito a participar en la elección del nuevo Presidente, respondiendo a los llamados que para este efecto se realicen, así como a cumplir con el compromiso económico que cada quien tiene para con nuestra Asociación.

Yolanda Saldaña Balmori

El número de asistentes de las Universidades de la República fue el siguiente:

2	Chihuahua	25	Distrito Federal
2	Puebla	10	Estado de México
1	Coahuila	10	San Luis Potosí
1	Yucatán	5	Tabasco
1	Veracruz	3	Oaxaca
1	Tamaulipas	3	Queretaro
1	Guanajuato	2	Sinaloa
1	Tabasco	2	Nuevo León

Como en ocasiones anteriores, el Taller tuvo 2 partes, una matutina, dedicada a los temas biológicos de actualización, en donde participaron

INFORME DEL XXII TALLER DE ACTUALIZACION BIOQUIMICA

En esta ocasión, fue la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí la que nos recibió con los brazos abiertos para realizar el XXII Taller de Actualización Bioquímica, el cual se llevó a cabo del 16 al 18 de Agosto del presente año dentro de lo que correspondió a la III Semana de Educación Bioquímica. El Comité organizador estuvo integrado por los doctores Sara Morales López y Federico Martínez Montes, del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y los doctores María Esther Jiménez Cataño y Víctor Saavedra Alanís, del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad anfitriona.

Para este Taller, se inició la difusión con 8 meses de anticipación por medio de correspondencia personal, así como al publicar la información en el Boletín de Educación Bioquímica. Se invitó a los profesores de todas las universidades del País que están relacionados con la asignatura de Bioquímica y materias afines. Se inscribieron un total de 70 personas y de ellas 45 contestaron la encuesta acostumbrada de los cuales 35 son profesores de Bioquímica, 9 lo son de materias afines y 4 son alumnos.

El número de asistentes de las Universidades de la República fue el siguiente:

Distrito Federal	25	Chihuahua	2
Estado de México	10	Puebla	2
San Luis Potosí	10	Coahuila	1
Jalisco	5	Yucatán	1
Oaxaca	3	Veracruz	1
Querétaro	3	Tamaulipas	1
Sinaloa	2	Guanajuato	1
Nuevo León	2	Tabasco	1

Como en ocasiones anteriores, el Taller tuvo 2 partes, una matutina, dedicada a los temas bioquímicos de actualización, en donde participaron

varios investigadores, y otra vespertina en la cual se abordaron estrategias docentes de evaluación y mejoramiento de las formas de impartir las clases, así como el desarrollo de una práctica de laboratorio.

Los temas de actualización tuvieron como motivo central la bioenergética y la secuencia de las exposiciones fue la siguiente:

— La doctora Marietta Tuena de Gómez Puyou, del Departamento de Bioenergética del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM, disertó sobre *la historia de la bioenergética*.

— El doctor Edmundo Chávez Cosío, del Departamento de Bioquímica del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", trató sobre *el transporte de iones en mitocondrias*.

— El doctor Salvador Uribe Carvajal, del Departamento de Microbiología del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM, presentó *la biología molecular y la mitocondria de la levadura*.

— El doctor Diego González Halphen, del Departamento de Bioenergética del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM, expuso el tema *las enfermedades mitocondriales*.

— El doctor Federico Martínez Montes, del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM, trató el tema de *las mitocondrias de los tejidos esteroideogénicos*.

— La doctora Patricia del Arenal Mena, del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM, presentó un trabajo sobre *el metabolismo energético en helmintos parásitos*.

— El doctor Juan Pablo Pardo Vázquez, del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM, habló de *la clasificación, cinética y aplicación de la inhibición enzimática*.

— El doctor Heliodoro Celis Sandoval, del Departamento de Bioenergética del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM, trató el tema *el pirofosfato y la pirofosfatasa*.

— Finalmente la doctora Marina Gavilanes Ruíz, del Departamento de Bioquímica de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química de la UNAM, expuso el tema *bombas iónicas impulsadas por ATP en las membranas plasmáticas de animales y plantas*.

Los ponentes desarrollaron durante su exposición los aspectos más relevantes de las áreas de investigación que ellos cultivan y dieron una visión general e integral del tema, que permitió que al final de cada participación se aclararan las dudas por parte de los asistentes, lo que hizo posible una mayor y mejor relación entre los investigadores y los profesores.

En las sesiones vespertinas se trabajó con base en el modelo de enseñanza estratégica de la doctora Sandra Castañeda y la Psicóloga Alma A Martínez, de la

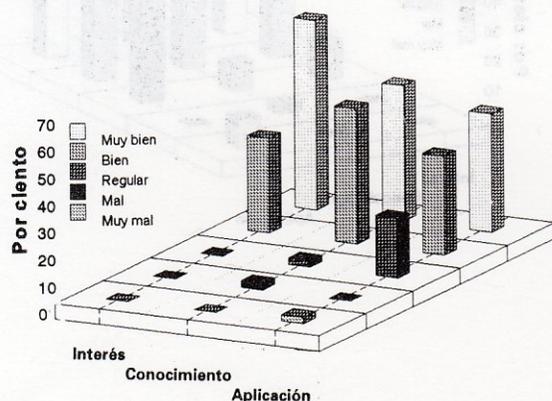
División de Posgrado de la Facultad de Psicología de la UNAM. La Psicóloga Martínez fue quien dirigió el trabajo grupal de estas sesiones con la asistencia de la doctora Sara Morales López y la QFB María Teresa Espinosa García, del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM.

El Taller concluyó con la práctica sobre el transporte de calcio y potasio en mitocondrias de hígado de rata, la cual fue elaborada por el doctor Edmundo Chávez Cosío.

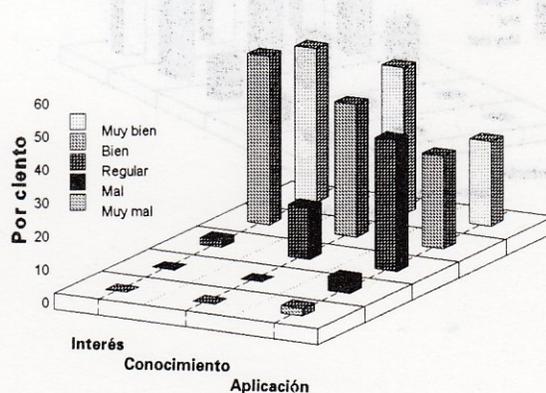
Las ponencias se editaron en el volumen XIX del Mensaje Bioquímico, el cual se distribuyó en el momento del registro de los profesores a la III Semana de Educación Bioquímica o bien, durante su registro al Taller.

Al finalizar el Taller se aplicó una encuesta para evaluar varios aspectos, como son los relacionados con el contenido y aplicación de los temas, así como sobre la organización del Taller. Los resultados de tal encuesta fueron los siguientes:

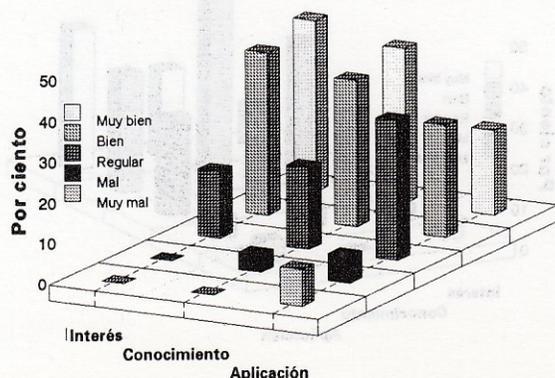
Historia de la Bioenergética



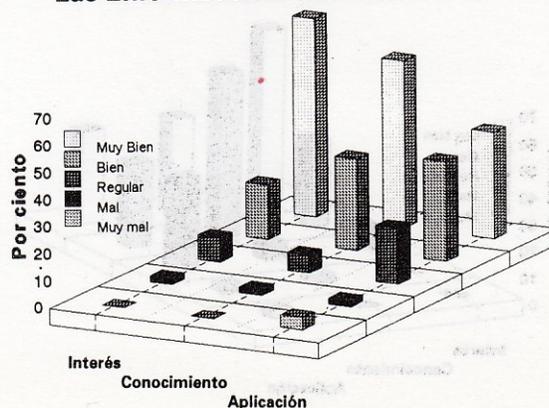
Transporte de Iones en Mitocondrias



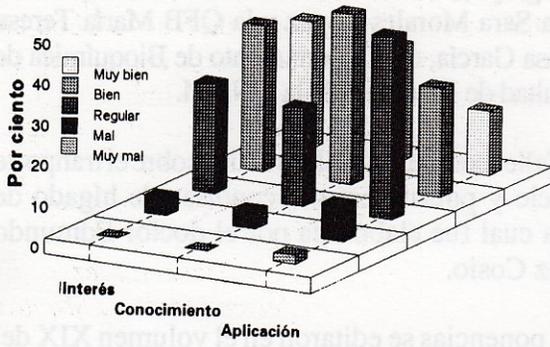
La Biología Molecular y la Mitocondria



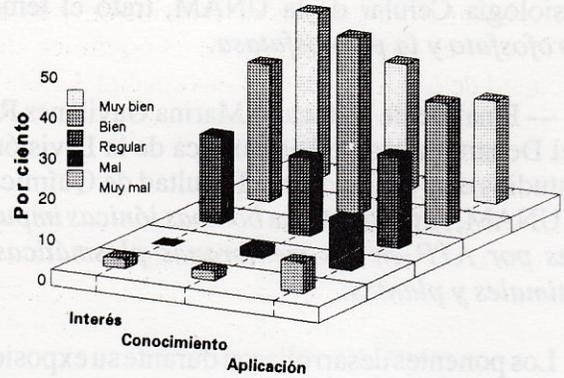
Las Enfermedades Mitocondriales



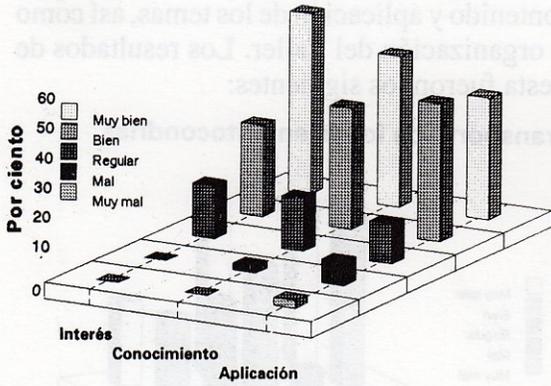
Mitocondrias de Tejidos Esteroidogénicos



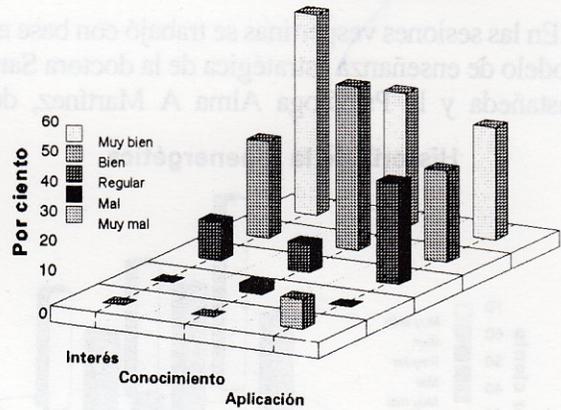
Metabolismo Energético en Helmintos



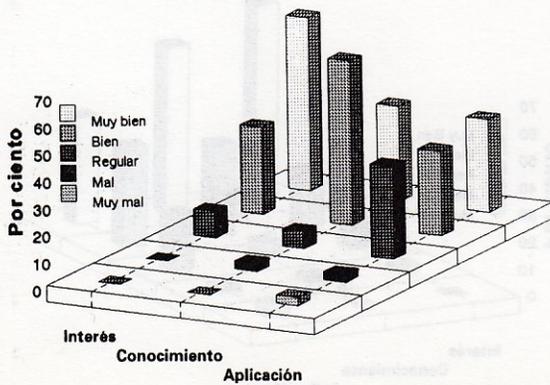
Clasificación de Inhibición Enzimática



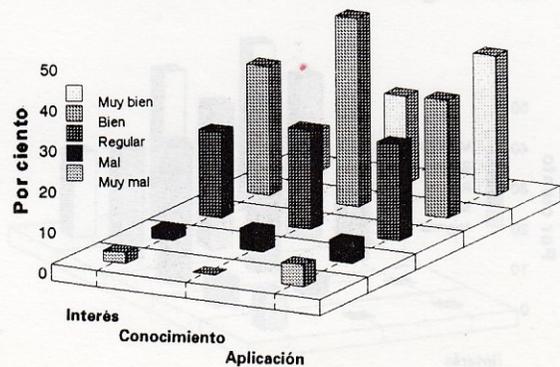
El Pirofosfato y la Pirofosfatasa



Bombas Iónicas Impulsadas por ATP



Enseñanza Estratégica



El Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM, en su carácter de organizador, administró las cuotas de inscripción y en conjunto con el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, absorbieron los gastos realizados durante el Taller.

La ceremonia de clausura la realizaron los directores de las Facultades de Medicina, por la Universidad de San Luis Potosí la doctora Beatriz Velásquez y por la UNAM el doctor Alejandro Cravioto y el jefe

del Departamento de Bioquímica, el doctor Jaime Mas Oliva. En esta ceremonia se mencionó que la sede del XXIII Taller de Actualización Bioquímica será la Universidad Autónoma de Nuevo León en Monterrey, Nuevo León. Se espera contar con su asistencia en esa reunión el año próximo.

El Comité Organizador

*Sara Morales López
Federico Martínez Montes*

SUSCRIPTORES DEL BEB

Esta relación se integró con base en las formas de actualización de los datos de los suscriptores, que se recibieron hasta septiembre de 1995. En caso de que el nombre de algún suscriptor no esté incluido en la lista o no esté escrito correctamente, le rogamos nos envíe a la brevedad posible el formato correspondiente que se encuentra al final de este número.

Aguilar Santamaría, María de los Angeles
Aguilar Santelises, Leonor
Alarcón Aguilar, Francisco Javier
Alva García, Raúl
Alvarez Bruneliere, María Dolores
Alvarez González, Rafael
Amaris Castellar, Rafael Arturo
Andrade Velazquez, Luz María
Aquino Carballo, Jorge
Arredondo Peter, José Raúl
Azpiazu Montiel, Elisa

Barajas Ponce de León, Margarita
Barrera Saldaña, Hugo Alberto
Bartnicki García, Salomón
Bautista Reyes, Carlos
Bechara, Etelvino
Bonilla González, Edmundo
Boveris, Alberto
Broche Valle, Félix Jesús
Bucio Ortiz, Leticia
Bückle Ramírez, Luis Fernando

Cabrera García, Carlos
Calderón Tinoco, Jesús
Campos Muñiz, Carolina
Cardemil Urzua, Emilio
Carvajal Juárez, María Elena
Carriles Vivanco, Manuel
Casas Hernández, Eduardo
Cespedes Miranda, Ela María
Charles Jiménez, Refugio Guadalupe
Chávez Cosío, Edmundo
Cid García, Angel Neftalí
Consejo Nacional Técnico de la Educación
Cortés Reyes, Juan Manuel
Corvera Pillado, Victor Alberto
Covantes Rodríguez, Delia
Cruz Gallegos, Elia
Cruz Pérez, Arturo Luis
Cruz Vargas, Angelina
Cuenca Aguilar, Beatriz
Curi Vergara, Miguel

De Dios Alamilla, Josefa
De la Cruz Hernández, José del Carmen
De la Garza Amaya, Guadalupe Mireya
De la Garza Toledo, Heliodoro Octavio
De la Torre García Quintana, Consuelo
Dent, Myrna
Devars Ramos, Silvia
Díaz Cruz, Sara

Díaz González, Patricia Emma
Díaz Herrera, Fernando
Díaz Velarde, Cecilia Isabel
Domínguez Gándara, Hortensia
Domínguez Marín, Manuel Jesús
Dufour Candelaria, Leticia
Durante Serafini, Cecilia Elsa

Escalante Pliego, Rosalinda
Espinosa Villegas, Sara

Falcón Franco, Marco Antonio
Farfán, Blanca Claudia
Fernández Rivera Rio, Leonor
Flores Carreón, Arturo
Flores Hernández, María del Consuelo
Flores Olvera, Austreberto
Flores Rosales, Gilda
Fraga, Cesar G
Franco y Bourland, Rebecca Elizabeth
Frenk Freund, Silvestre

Galeotti, Tommaso
Gallegos Gómez, Graciela
Galván Gutiérrez, Daniel
Galvez Ordoño, Ofelia Irina
García Andrade, Marcela María Elena
García Bournissen, Facundo
García Izaguirre, Luis Hector
García Méndez, Jorge Ignacio
García Piñeiro, José Carlos
García Sánchez, Adela
Garza González, María Teresa
Gijón Granados, Enrique
Godinez Neri, Octavio
Gómez Castillo, Rosa María
Gómez Lojero, Carlos
Gómez Olivares, José Luis
González Macias, Antonio
González Navarro, María Cristina
González Soto, Elvira
González Torres, María Cristina
González Vargas, Elena
González Vite, Juan
Guzman Reali, Raúl

Heredia Rojas, José Antonio
Hermosillo Salas, Maricela
Hernández Chávez, Roberto
Hernández Torres, Rosa Patricia
Hol Soto Borja, Dirk
Huberman Wajzman, Alberto

Hurtado Lecaros, Adriana

Instituto de Investigación de Zonas Desérticas,
Universidad Autónoma de San Luis Potosí, SLP
Iñiguez Gollaz, María Concepción

Juárez Ortíz, Cenobia
Junqueira, Virginia

Konigsberg Fainstein, Mina

Larralde Rangel, Carlos
León Cázares, Jesús Manuel
Licón Trillo, Angel
Liras Martin, Antonio
Lizarraga Bazán, Ana Dolores
Llesuy Fernández, Susana Francisca
Llorens de Rithner, Elsa Beatriz
López Bartolo, Carlos Augusto
López Casillas, Fernando
López Chiñas, Tomas
López Corella, Eduardo
López Ramírez, Irma
López Romero, Everardo

Maldonado Benítez, Gerardo
Martínez García, Mario
Martínez Laguna, Ygnacio
Martínez Ortega, María de Lourdes
Martínez Palomo, Adolfo
Martínez Valdez, Héctor
Mas Oliva, Jaime
Medina Un Juana B
Mendoza Villarreal, Rosalinda
Merchant Larios, Horacio
Meza Rufz, Graciela
Michan Aguirre, Layla
Miramontes Carrillo, Juan Manuel
Montiel Montoya, María de los Angeles
Montante Sandoval, Margarita
Morán Walch, Adriana
Moreno Colín, Roberto
Moreno Nevarez, Gabriela
Moreton, Juan Agustín

Nava Ojeda, Angel
Nuñez Rosano, Rosario

Ocampo Rojo, Ernestina
Ojeda Trejo, Rosa María
Olguín Palacios, Eugenia Judith
Oliva González, Edgar Axel

Ornelas Hernández, Luz del Carmen

Padilla Acero, Jaime Enrique
 Palafox Echeverría, Silvia Elena
 Papuccio Aparicio, Silvia Beatriz
 Pardo Ruíz, María Augusta Patricia
 Paredes López, Octavio
 Peña Rangel, María Teresa
 Peñalosa Servien, María Eugenia
 Pérez de la Mora, Miguel Ángel
 Pérez Magaña, Blanca Elisa
 Pérez Montfort, Ruy Enrique
 Piña Garza, Enrique

Quintero de Arróyave Flores, Graciela A

Ramírez Andrade, Bertha Margarita
 Ramírez García, Rafaela
 Ramírez Mares, José Marco Vinicio
 Rangel Vale, Lucía
 Re Araujo, Ana Denisse
 Reyes Gama, Ranulfo
 Reyes Romero, Miguel Arturo
 Reynoso Ducoing, Olivia Alicia
 Rico Pérez, Jorge Luis
 Roblero Pérez, Mario Armin

Rodríguez Arzave, Juan Antonio
 Rodríguez Barbosa, Ramón
 Rodríguez Huerta, Juan Carlos
 Rodríguez Loaeza, José Luis
 Romero Iñiguez, Javier
 Romo Calvillo, María Elena
 Roque Hernández, María de Lourdes
 Rosales Encina, José Luis
 Rosas Gutiérrez, Beatriz
 Rubín de Celis Tito, Emilio
 Rubio Hernández, David
 Rubio Rubio, Consuelo
 Rubio Ruelas, Baldemar

Saavedra Molina, Alfredo
 Salceda Sacanelles, Rocio
 Saldaña Balmori, Yolanda
 Salinas Fregoso, Margarita
 Samano Najera, Benito
 Sánchez Esquivel, Sergio
 Sánchez Millán José Luis
 Sandoval Arellano, Margarito
 Segovia Escalante, Nery
 Serratos Prado, Héctor Gabriel
 Silva Sánchez, Bertha
 Silva Villarreal, Emilse Concepción

Solís Luna, María de la Luz
 Souza Arroyo, Verónica
 Suárez Herrera, Martha Alicia

Talamás Rohana, Patricia
 Toledo García, Maricela

Urzúa Macías, Rafael

Valadez Rodríguez, María del Refugio
 Valdez López, Manuel
 Vassilev, Georges
 Vásquez Loza, Felipe
 Vázquez Rosillo, Nicolás
 Velderrain Figueroa, Alberto Emilio
 Velez Pliego, Marcela
 Vicedo Tomey, Agustín Guillermo
 Villarreal Moguel, Elena Irma
 Voltolina Lobina, Doménico

Zavala Madero, Juan Francisco
 Zentella Dehesa, Alejandro
 Zinker Ruzal, Samuel
 Zuckermann Staloff, Juan Claudio

El Comité Editorial

INDICE ANUAL 1995

AUTORES DE EDITORIALES

Arredondo Peter, Raúl. De equilibrios, intercambios y posibilidades de desarrollo. *14* (3):87-88.

Consejo Directivo. Sobre el IV Congreso de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A C: Una evaluación. *14* (4):119-120.

Llorens Cruset, Antonia. La sistematización de la información. *14* (2):3.

Mas Oliva, Jaime. Sobre la formación de los médicos del presente y del futuro. *14* (1):3-4.

AUTORES DE ARTICULOS

Alagón Cano, Alejandro. Toxinología del veneno de las serpientes. *14* (4):134-139.

Fernández de Miguel, Francisco. Crecimiento neurítico y formación de conexiones en neuronas cultivadas. *14* (4):121-128.

Fernández-Velasco, Daniel Alejandro. Plegamiento de Proteínas. *14* (2):5-10

Fraga, César G y Oteiza, Patricia I. Vitaminas antioxidantes: bioquímica, nutrición y participación en la prevención de ciertas patologías. *14* (1):12-17.

Gutiérrez Kobeh, Laila y Pérez Montfort, Ruy. Interacciones entre *Entamoeba histolytica* y el complemento. *14* (2):11-17.

Huberman Wajsman, Alberto. Entre similitud y homología. *14* (2):18-19.

León Cázares, Jesús Manuel y Flores Rodríguez, María Teresa Elizabeth. Origen y evolución de las membranas celulares. *14* (4):140-149.

Maldonado Vega, María y Calderón Salinas, José Víctor. La vitamina D₃ y su papel como hormona. *14*(4):129-133.

Morales Montor, Jorge. Mecanismos de evasión de la respuesta inmune por parásitos. *14* (1):5-11.

Peña Díaz, Antonio. El desarrollo de la hipótesis de Mitchell: un caso ejemplar y un arquetipo para la docencia. *14* (2):20-24.

Rangel-Serrano, Angeles. Regulación diferencial de las isoformas de fosfolipasa C. *14* (3):103-108.

Rubio Godoy, Miguel. Susceptibilidad a la infección parasitaria. *14* (1):18-24.

Santiago García, Juan. Avances y perspectivas en la caracterización molecular de la ATPasa-Ca²⁺ de la membrana plasmática. *14* (3):96-102.

Téllez Zenteno, José Francisco. Daño por perfusión en el miocardio. *14* (3):89-95.

Valadez González, Nina y Soler Claudín, Carmen. Comparación inmunológica y molecular entre los virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 y tipo 2. *14* (2):25-32.

AUTORES DE OTRAS COMUNICACIONES

Arredondo-Peter, Raúl. Donaciones e Intercambios. Colección del Plant Physiology. *14* (3):111.

Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A C. IV Congreso. *14* (1):26-27.

Chávez Cosío, Edmundo. Louis Pasteur 1822 a 1895. *14* (2):36-39.

Comité Editorial, El. A los lectores del Boletín de Educación Bioquímica. Donativo Anual 1995. *14* (1):27; *14* (2):43; *14* (3):111 y *14* (4):162.

Comité Editorial, El. Fe de Erratas. *14* (3):111.

Comité Editorial, El. Suscriptores del BEB. *14* (4):158-159.

Florido Segoviano, Araceli. Los opoides. *14* (3):109-110.

González Halphen, Diego. De nuestros Lectores. Entre similitud y homología. *14* (3):111.

Huberman Wajzman, Alberto. Del buen decir (5). *14* (1):25.

León Cázares, Jesús Manuel y Flores Rodríguez, María Teresa Elizabeth. Motoo Kimura 1924 a 1994. *14* (2):33-35.

Morales López, Sara y Martínez Montes, Federico. XXII Taller de Actualización Bioquímica. *14* (1):25

Morales López, Sara y Martínez Montes, Federico. Informe del XXII Taller de Actualización Bioquímica. *14* (4):154-157.

Ondarza V, Raúl N. Jaime Martínez Medellín 1940 a 1995. *14* (4):150.

Saldaña Balmori, Yolanda. Un logro más... *14* (1):25.

Saldaña Balmori, Yolanda. Informe anual de la presidenta de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A C, correspondiente al período comprendido entre Septiembre de 1994 y Agosto de 1995. *14* (4):151-153.

Zentella Dehesa, Alejandro. La termodinámica y la cinética en el estudio de la estructura de las proteínas. *14* (2):40.

Zentella Dehesa, Alejandro. Uso del editor de textos Write. Una breve sinopsis para los autores de trabajos que serán enviados al BEB. *14* (2):40-43.

TITULOS DE EDITORIALES

Cuarto Congreso de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A C: Una evaluación, Sobre el Consejo Directivo *14* (4):119-120.

Equilibrios, intercambios y posibilidades de desarrollo, De. Arredondo Peter, Raúl. *14* (3):87-88.

Formación de los médicos del presente y del futuro, Sobre la. Mas Oliva, Jaime. *14* (1):3-4.

Sistematización de la información, La. Llorens Cruset, Antonia. *14* (2):3.

TITULOS DE ARTICULOS.

ATPasa-Ca²⁺ de la membrana plasmática, Avances y perspectivas en la caracterización molecular de la. Santiago García, Juan. *14* (3):90-102.

Crecimiento neurítico y formación de conexiones en neuronas cultivadas. Fernández de Miguel, Francisco. *14* (4):121-128.

Entamoeba histolytica y el complemento, Interacciones entre. Gutiérrez Kobeh, Laila y Pérez Montfor, Ruy. *14* (2):11-17.

Hipótesis de Mitchell; un caso ejemplar y un arquetipo para la docencia, El desarrollo de la. Peña Díaz, Antonio. *14* (2):20-24.

Infección parasitaria, Susceptibilidad a la. Rubio Godoy, Miguel. *14* (1):18-24.

Isoformas de fosfolipasa C, Regulación diferencial de las. Rangel Serrano, Angeles. *14* (3):103-108.

Membranas celulares, Origen y evolución de las. León Cázares, Jesús Manuel y Flores Rodríguez, María Teresa Elizabeth. *14* (4):140-149.

Miocardio, Daño por reperfusión en el. Téllez Zenteno, José Francisco. *14* (3):89-95.

Proteínas, Plegamiento de. Fernández-Velasco, Daniel Alejandro. *14* (2):5-10.

Respuesta inmune por parásitos, Mecanismos de evaluación de la. Morales Montor, Jorge. *14* (1): 5-11.

Similitud y homología, Entre. Huberman Wajzman, Alberto. *14* (2):18-19.

Veneno de las serpientes, Toxinología del. Alagón Cano, Alejandro. *14* (4):134-139.

Virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 y tipo 2, Comparación inmunológica y molecular entre los. Valadez González, Nina y Soler Claudín, Carmen. *14* (2):25-32.

Vitamina D₃ y su papel como hormona, La. Maldonado Vega, María y Calderón Salinas, José Víctor. *14* (4):129-133.

Vitaminas antioxidantes: bioquímica, nutrición y participación en la prevención de ciertas patologías. Fraga, César G y Oteiza, Patricia I. *14* (1):12-17.

TITULOS DE OTRAS COMUNICACIONES

Cuarto Congreso. Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A C. *14* (1):26-27.

Del buen decir (5). Humberman Wajzman, Alberto. *14* (1):25.

Donativo anual 1995. A los lectores del Boletín de Educación Bioquímica. El Comité Editorial. *14* (1):27, *14* (2):43, *14* (3):111 y *14* (4):162.

Entre similitud y homología. De nuestros Lectores. González Halphen, Diego. *14* (3):111.

Estructura de las proteínas, La termodinámica y la cinética en el estudio de la. Zentella Dehesa, Alejandro. *14* (2):40.

Fe de erratas. El Comité Editorial. *14* (3):111

Informe anual de la presidenta de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A C, correspondiente al período comprendido entre Septiembre de

1994 y Agosto de 1995. Saldaña Balmori, Yolanda. *14* (4):151-153.

Informe del XXII Taller de Actualización Bioquímica. Morales López, Sara y Martínez Montes, Federico. *14* (4):154-157.

Jaime Martínez Medellín 1940 a 1995. Ondarza V, Raúl N. *14* (4):150.

Louis Pasteur 1822 a 1895. Chávez Cosío, Edmundo. *14* (2):36-39.

Motoo Kimura 1924 a 1994. León Cázares, Jesús Manuel y Flores Rodríguez, María Teresa Elizabeth. *14* (2):33-35.

Opioides, Los. Florido Segoviano, Araceli. *14* (3):109-110.

Plant Physiology, Donación de ejemplares del. Donaciones e intercambios. Arredondo-Peter, Raúl. *14* (3):111.

Suscriptores del BEB. El Comité Editorial. *14* (4):158-159.

Taller de Actualización Bioquímica, XXII. Morales López, Sara y Martínez Montes, Federico. *14* (1):25.

Un logro más... Saldaña Balmori, Yolanda. *14* (1):25.

Write, Uso del editor de textos. Una breve sinopsis para los autores de trabajos que serán enviados al BEB. Zentella Dehesa, Alejandro. *14* (2):40-43.

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 de áreas afines. Está dirigido a profesores y estudiantes, por lo que se sugiere que la presentación de los trabajos se ajuste a sus lectores y sea clara y explícita. Serán bienvenidas las contribuciones en forma de artículos de revisión y otras comunicaciones. Se solicita a los autores que se ajusten a los siguientes lineamientos para facilitar la labor editorial:

I- ARTICULOS DE REVISION

- 1) El artículo deberá enviarse en un disco para computadora, escrito en el procesador de textos "Word 5", con una extensión máxima de 15 cuartillas a doble espacio (27 renglones por cuartilla y 70 caracteres por renglón). Este deberá ir acompañado de 3 impresiones del artículo.
- 2) Se deberá incluir un resumen en idioma Español y uno en Inglés, de más o menos diez renglones, que irán seguidos por conjuntos de tres a seis palabras clave.
- 3) Se aceptará un máximo de quince referencias, tanto específicas como de lecturas recomendadas, numeradas entre paréntesis en el texto de forma progresiva conforme vayan apareciendo. Cada una debe contener: Nombres de los autores, año de publicación entre paréntesis, título del artículo, nombre oficial de la revista abreviado como aparece en el Current Contents, número del volumen en cursivas y antecedido por dos puntos el número de la primera y última páginas, de acuerdo con lo que se muestra en el siguiente ejemplo:

Fraga C G y Oteiza P I (1995) Vitaminas antioxidantes: Bioquímica, Nutrición y participación en la prevención de ciertas patologías, *Bol Educ Bioq (México)* 14(1):12-17.

Los artículos en libros deberán citarse de la siguiente forma:

Wood K J (1992) Tolerance to alloantigens. En: *The molecular biology of immunosuppression*. Editor: Thomson A W. John Wiley and Sons Ltd, pp 81-104.

Los libros se citarán de acuerdo con este ejemplo y podrán incluir las páginas totales o las consultadas:

Lehninger A L, Nelson D L y Cox M M (1993) *Principles of Biochemistry*. Worth Publishers, New York, NY, USA, p 1013.

- 4) Se aceptarán como máximo seis ilustraciones, figuras más tablas, las cuales deberán estar dibujadas sobre papel albanene con tinta china o bien impresas en laser o presentarse como fotografías en blanco y negro sobre papel brillante, cuya localización deberá estar señalada en el texto. La limitación en el número de figuras, de tablas y de referencias, obliga a los autores a que se

seleccionen aquellas que sean realmente importantes e informativas. Las figuras se deberán numerar con arábigos y las tablas con romanos. Las leyendas y los pies de figuras se deberán adicionar en una hoja aparte. Se deberá considerar que las figuras y las tablas se reducirán de tamaño, aproximadamente a la mitad o a un cuarto de las dimensiones de una hoja carta, las letras y números más pequeños no deben ser menores a los dos milímetros. Las tablas se deberán presentar conforme a alguna de las publicadas en los números de 1995.

- 5) Se deberá evitar hasta donde sea posible los pies de página. Las abreviaturas poco comunes que se utilicen en el texto deberán enlistarse en la primera página.
- 6) Se recomienda revisar los números recientes para familiarizarse con el estilo de la revista.

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, avisos de reuniones académicas y cursos, bolsa de trabajo, etc.
- 2) El contenido deberá ser desarrollado en forma resumida y de una manera explícita.
- 3) El trabajo deberá enviarse igual que como se especifica en el inciso I - 1.
- 4) Se aceptarán un máximo de dos referencias incluidas entre paréntesis en el texto según el inciso I - 3. En caso de que se juzgue necesario se podrá incluir una figura o una tabla, de acuerdo con las características que se indican en el inciso I - 4.

Los manuscritos serán leídos por 3 revisores. Las correcciones y sugerencias, así como las pruebas de página se enviarán al primer autor. En caso necesario se recurrirá a revisores externos al Comité Editorial.

El disco y las 3 copias de los manuscritos se deberán enviar al Boletín de Educación Bioquímica, Apartado Postal 70 - 281, México 04510, D F o bien a través del corresponsal del BEB en su localidad.

CONTENIDO

EDITORIAL

SOBRE EL CUARTO CONGRESO DE LA ASOCIACION MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUIMICA, A C: UNA EVALUACION
El Consejo Directivo 119

ARTICULOS

CRECIMIENTO NEURITICO Y FORMACION DE CONEXIONES EN NEURONAS CULTIVADAS
Francisco Fernández de Miguel 121

LA VITAMINA D₃ Y SU PAPEL COMO HORMONA
María Maldonado Vega y José Víctor Calderón Salinas 129

TOXINOLOGIA DEL VENENO DE LAS SERPIENTES
Alejandro Alagón Cano 134

ORIGEN Y EVOLUCION DE LAS MEMBRANAS CELULARES
Jesús Manuel León Cázares y María Teresa Elizabeth Flores Rodríguez 140

OTRAS COMUNICACIONES

JAIME MARTINEZ MEDELLIN 1940 A 1995
Raúl N Ondarza V 150

INFORME ANUAL DE LA PRESIDENTA DE LA ASOCIACION MEXICANA DE PROFESORES DE

BIOQUIMICA, A C,
CORRESPONDIENTE AL PERIODO
COMPENDIDO ENTRE
SEPTIEMBRE DE 1994 Y AGOSTO DE 1995
Yolanda Saldaña Balmori 151

INFORME DEL XXII TALLER DE ACTUALIZACION BIOQUIMICA
Sara Morales López y Federico Martínez Montes 154

SUSCRIPTORES DEL BEB 158

INDICE ANUAL 1995 160

A LOS LECTORES DEL BOLETIN DE EDUCACION BIOQUIMICA.
DONATIVO ANUAL 1995
El Comité Editorial 163

AVISOS

I TALLER LATINOAMERICANO: LA BIOQUIMICA EN LA BIOTECNOLOGIA MARINA 163

CONVOCATORIA, BIOQUIMICA CLINICA. FACULTAD DE QUIMICA, UNAM 164

XII SIMPOSIO INTERNACIONAL SOBRE REACCIONES DE ADP-RIBOSILACION: DE LA PATOGENESIS BACTERIAL AL CANCER 164

INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES DEL BOLETIN DE EDUCACION BIOQUIMICA 166