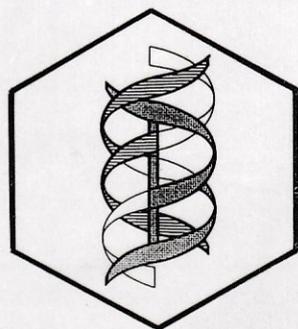


BEB 98

BOLETÍN DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA



Órgano de información de la
**ASOCIACIÓN MEXICANA DE
PROFESORES DE BIOQUÍMICA, A C**

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

COMITÉ 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 CHÁVEZ COSÍO

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

ALBERTO HUBERMAN WAJSMAN

Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"

JESÚS MANUEL LEÓN CÁZARES

Facultad de Ciencias Naturales
Universidad Autónoma de Querétaro

JAIME MAS OLIVA

Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

FERNANDO MONTEL 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

JOSÉ VÍCTOR CALDERÓN SALINAS

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados
Instituto Politécnico Nacional

COORDINADOR DE CORRESPONSALES

SERGIO SÁNCHEZ ESQUIVEL

Instituto de Investigaciones Biomédicas
Universidad Nacional Autónoma de México

EDITORES ASOCIADOS

MA TERESA ELIZABETH FLORES RODRÍGUEZ

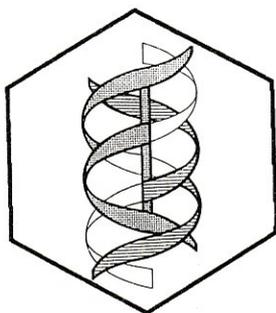
Facultad de Ciencias Naturales
Universidad Autónoma de Querétaro

ARACELI FLORIDO SEGOVIANO

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados
Instituto Politécnico Nacional

ELISA MORA

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México



Asociación Mexicana de
Profesores de Bioquímica, AC

Departamento de Bioquímica,
Facultad de Medicina,
UNAM



Facultad de Medicina,
UNAM

BOLETÍN DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA (BEB), publicación trimestral de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, AC. Correspondencia: Comité Editorial, Apartado Postal 70-291, 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 **PERIÓDICA** (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias). Impresa en los talleres Editorial Uno, SA de CV, 1er Retorno de Correggio No 12, México 03720 DF; tiraje 1,300 ejemplares. Distribuidor: Servicio Postal Mexicano, Reg No PP-PROV-DF-119-95; UNAM-Depto de Bioquímica y Facultad de Medicina.

EDITORIAL

¿ANTICIENCIA?

Son varias las publicaciones que desde hace tiempo se han encargado de señalar el desarrollo creciente de algunas actitudes entre las comunidades humanas, que empiezan a privilegiar los criterios mágicos –como el ocultismo, las supersticiones, lo paranormal, el misticismo, la astrología, la clarividencia, las curas por hipnotismo, etcétera– en substitución de la lógica y del pensamiento racional y el científico. Para los especialistas, esto no es más que la consecuencia del deterioro de las sociedades humanas en crisis. La preocupación por este estado de cosas, se puede evaluar si se considera que instituciones como la Academia de Ciencias de New York, dedicó, en 1996, el volumen 775 de sus Anales, intitulado “The flight from science and reason” (La huída de la ciencia y la razón), a las más de 40 ponencias de una reunión cuyo tema versó sobre este problema y que se llevó a cabo entre el 31 de mayo y el 2 de junio de 1995, en la Ciudad de New York.

En la introducción del libro, Paul R. Gross, profesor de Biología en la Universidad de Virginia, en Charlosttesville, Virginia, asegura que este rechazo de la razón y de la ciencia, se puede considerar tan antiguo como la historia de la humanidad, sólo que en esta época las manifestaciones más obvias de esta actitud, que incluyen a muchas de las del pasado más remoto, se relacionan con el culto de los observadores de los OVNIS, las víctimas de los secuestros por extraterrestres, los dobladores de cucharas, los ajustadores de los campos de energía de los humanos, los que han reencarnado para recobrar sus vidas pasadas, etcétera. Estas manifestaciones han tenido sus equivalentes a lo largo de la historia, desde el momento en que se desarrolló la ciencia empírica y se constituyó en su principal amenaza.

En revistas de divulgación científica, como el Scientific American, el tema ha sido motivo de

varios artículos y de incluso un editorial, en que John Rennie expresa que: Alarmados por el continuo entusiasmo de las sociedades humanas por lo paranormal, lo ilógico y lo no razonable (irracional), muchos científicos y escépticos se han puesto a la defensiva y previenen acerca de esta ola de irracionalidad, también denominada de anticiencia, que amenaza con englobar a toda la sociedad y en ese proceso detener el avance de la ciencia, al quitarle el apoyo y los cerebros preparados para los rigores de la investigación científica futura.

Pocos de los fenómenos denominados anticiencia son propios de esta época; las creencias acerca de lo sobrenatural, son anteriores a la aparición de la escritura, sin embargo, en la actualidad, son muchas más las personas que conocen, cuando menos algunos rudimentos de la ciencia que en cualquier otro momento de la historia de la humanidad. Los movimientos antievolucionistas dañan el entendimiento que de toda la biología tiene la sociedad, así como el de la naturaleza progresiva del avance científico. Por esto debemos estar preparados para llevar adelante la defensa reiterada del racionalismo, para asegurarnos que en las escuelas se enseñe evolución. Las aseveraciones ridículas sobre los ovnis y lo sobrenatural deben ser refutadas.

Nuestro mayor infortunio como racionalistas es que, por lo general, se requiere menos trabajo para arrojar (inventar y vender) cosas sin sentido que para desmentirlas, pero el esfuerzo extra es el precio inevitable que hay que pagar por estar en el lado correcto, el de lo racional.

En un ensayo escrito por Gary Stix, en esa misma publicación, se menciona que, según Paul Erlich pionero de los estudios ambientales de la Universidad de Stanford, los verdaderos enemigos de la ciencia son aquellos que ponen en duda las evidencias que apoyan el

TABLA III

Propiedades de cuatro tipos de 5'-nucleotidasas citosólicas de vertebrados								
Fuente	PM aparente	pH óptimo	Km	Vmax	Metal requerido	Inhibidor	Activador	Cita
c-N-I Tejido cardíaco	nativo 150 kDa subunidad 40 kDa	6.5	AMP = 2 a 8 mM	--	--	Pi	ADP	13
c-N-II Placenta de humano	nativa 90 kDa subunidad 44 a 45 kDa	6 a 6.5	GMP, IMP, UMP = 8 a 17 mM dAMP, dGMP, dIMP = 2 a 7 mM 2'dUMP, 3'dIMP = 0.3 mM	13 a 37 μ molas/min/mg 14 a 294 μ molas/min/mg 81 a 127 μ molas/min/mg	Mg ²⁺ , Mn ²⁺ , Co ²⁺ , Cu ²⁺ , Ca ²⁺	--	--	8
c-N-II Eritrocito de humano	Nativa 250 kDa subunidad 60 kDa	6.3 a 6.5	IMP = 0.4 mM GMP = 0.8 mM	152 μ molas/min/mg 132 μ molas/min/mg	Mg ²⁺	Pi	ATP, dATP, GTP, 2,3 DPG*	12
			+ 2, 3 DPG* IMP = 0.04 mM GMP = 0.08 mM	468 μ molas/min/mg 557 μ molas/min/mg				
c-N-II Hígado de pollo	nativa 200 kDa subunidad 52 kDa	6.5	IMP, GMP = 1.4 a 2.3 mM UMP, CMP = 50 a 100 mM AMP = 23 mM	IMP, GMP = 18-19 μ molas/min/mg UMP, CMP = 10 μ molas/min/mg AMP = 14.3 μ molas/min/mg	--	Pi	ATP	13
			+ ATP IMP, GMP = 0.1 a 0.14 mM UMP, CMP = 2.5 a 4.5 mM AMP = 6.3 mM					

* 2,3, difosfo glicerato.

El peso molecular de la forma c-N-I es de 150 kDa aproximadamente, mientras que las subunidades presentan un peso de 40 kDa, lo que sugiere que la enzima puede existir como la asociación de monómeros idénticos que forman un tetrámero.

Por otra parte, para determinar los factores que influyen en la selectividad de las 5'-nucleotidasas c-N-I y c-N-II, se ha estudiado la fijación e hidrólisis de diferentes análogos de sustrato (14), en los cuales se ha realizado alguna modificación en la región de la base, de la ribosa o del fosfato (Fig 2).

Los resultados indican que la modificación en la región del fosfato no permite la hidrólisis del análogo (Fig 2, a y b); lo que indica que la interacción carga-carga entre la enzima y el sustrato es indispensable. Aunado a esto, la sustitución 5'-fosfodiéster (Fig 2, c y d) es región-selectiva; en estas condiciones existe poca hidrólisis de dicho análogo. Las modificaciones en la región del azúcar producen análogos que se asocian a la enzima pero son poco hidrolizables (Fig 2, e), lo que sugiere que el grupo 2'-OH no es estereoselectivo para la fijación de la molécula pero es esencial para la catálisis. La sustitución de un hidrógeno por un grupo -CH (Fig 2, f) en la base nitrogenada no inhibe sus-

tancialmente la fijación o hidrólisis del análogo, lo que sugiere que ninguna de las enzimas fija al sustrato por medio de un puente de hidrógeno del N-7.

Por otra parte, las sustituciones en el N-1 de la base, tampoco evitan la fijación y catálisis del análogo por parte de la forma c-N-I (Fig 2 g y h). Lo anterior contrasta con los resultados obtenidos para la isoenzima c-N-II, para la cual la interacción con el N-1 la hace selectiva por el 5'-GTP y el 5'-AMP.

De lo anterior se puede concluir que para la fijación y la catálisis del sustrato es indispensable la integridad de la región del fosfato y de la ribosa, mientras que para el reconocimiento es indispensable el N-1 de la base nitrogenada.

El análisis de la secuencia de aminoácidos de las formas e-N, c-N-I y c-N-II indican que no hay homología entre las enzimas solubles y la asociada a la membrana. Por otra parte, se ha asociado a las formas solubles a la degradación intracelular del ATP hasta adenosina y del IMP, inosina. Su actividad tiene importancia particular en situaciones de anoxia o isquemia, ya que la liberación de adenosina induce la vasodilatación y la oxigenación de los tejidos. El impacto metabólico de la activi-

calentamiento global, el agotamiento de la capa de ozono y otras consecuencias del crecimiento industrial.

Según Marina Lapina, editora asociada de ciencia en Rusia, la responsabilidad del surgimiento de las actitudes anticientíficas, también es de los científicos que siempre han considerado la popularización de la ciencia como un asunto de importancia secundaria.

De acuerdo con Sergei Kapitza, profesor del Instituto de Física y Tecnología de Moscú, “podemos concluir que las crisis de la razón y de lo racional son un capítulo de la antropología social y deben ser tratadas como un objeto de estudio, como un *petit mal* de una sociedad, más que como ninguna otra cosa. En cuyo caso la imparcialidad profesional del médico o del historiador es mucho más apropiada que la actitud del científico o periodista que personalmente se incluye en este debate grotesco. Un esfuerzo sistemático y sostenido para propagar la ciencia como parte de la cultura moderna es críticamente importante para el futuro, para las generaciones que están por venir, más que para las que están aquí ahora”.

Dentro de esta última proposición sobresale el papel que debe tener la educación para modificar estas condiciones, por lo que el último capítulo de los Anales de la Academia de Ciencias de New York, está dedicado precisamente a ese tópico, debido a que como era de esperarse, en prácticamente todas las ponencias se mencionó a la educación, de tal manera que parecía necesaria una discusión sobre este tema al final de cada sección.

Así las cuatro últimas contribuciones están dedicadas a los problemas serios que tiene la educación, a las dificultades actuales de las escuelas y universidades que se consideran hasta cierto punto como consecuentes con la disminución generalizada del respeto por la razón y la ciencia, que se ha llevado a cabo tanto fuera como dentro de los centros del saber. También se manifiesta que hay una contradicción muy importante entre el pequeño papel que juega la ciencia en la mayoría de los currícula y la

influencia que ésta ha tenido en el mejoramiento de la vida humana.

Además, desde un punto de vista positivo, se considera que a pesar de que no hay que hacerse muchas ilusiones acerca de la educación actual en ciencia y por lo tanto del nivel de los conocimientos sobre la misma, se puede aseverar que el problema tiene solución, de la misma manera que el analfabetismo, pues los estándares del nivel de conocimientos científicos se pueden definir y en consecuencia diseñar las formas nuevas y más eficientes de enseñar ciencia a la gran masa de los no científicos, aun en medio de la explosión de información y desinformación reinante.

En fin, se propone que lo que se quiere de la educación, es tener una ciudadanía que sepa cómo opera el mundo, es decir que tenga un punto de vista de cómo es el funcionamiento del planeta, cómo es el manto, el movimiento de las placas tectónicas y el cambio constante de la superficie de la Tierra. También deberá desarrollar una imagen de cómo es que funciona una célula, cómo trabaja la membrana en el transporte de materiales en ambas direcciones, base de la continuidad fisiológica. Cómo es que la información genética se transcribe y se traduce en proteínas, que a su vez llevan a cabo una serie de reacciones químicas vitales, para su propia existencia; en pocas palabras, se piensa que es necesario poder darle a las personas suficiente información de tal manera que puedan tomar sus propias decisiones racionales acerca de cómo van a dirigir su vida.

Es indudable que una revista como el Boletín de Educación Bioquímica, puede ayudar al cumplimiento de las metas de la educación en ciencia, tanto especializada como general, al poner a la disposición de los profesores de los diversos niveles de instrucción del País, los materiales que permitan la obtención de algunos de los criterios propios de su ámbito de interés, la Bioquímica en lo particular y la Biología en lo general.

Jesús Manuel León Cázares
María Teresa Elizabeth Flores Rodríguez

ASPECTOS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES DE LAS 5'-NUCLEOTIDASAS

Oscar Flores-Herrera y Federico Martínez Montes. Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Apartado Postal 70-159, México 04510, D.F. México.

RESUMEN

La actividad de las 5'-nucleotidasas ha sido descrita en las bacterias, plantas y en diferentes tejidos de vertebrados. En esta revisión se discuten las propiedades cinéticas y la estructura general de estas enzimas. Su clasificación incluye su localización y el sustrato preferente. Así, las 5'-nucleotidasas que utilizan al AMP o IMP, de manera preferente, se denominan como c-N-I o c-N-II, respectivamente. Por otro lado, si la 5'-nucleotidasa está anclada a la membrana por medio de un puente de glucosil fosfatidil inositol, se denomina como e-N, y por lo general está orientada hacia el exterior celular como una ecto-nucleotidasa. Se sugiere que participan en diferentes procesos celulares, tales como: la recuperación posterior a la hipoxia, el aporte de metabolitos para la síntesis del ADN o del ácido úrico. Actualmente, la actividad de fosfotransferasa de algunas 5'-nucleotidasas ha adquirido gran interés farmacéutico en la activación de agentes antivirales o antioncogénicos.

PALABRAS CLAVE: 5'-nucleotidasa, ecto-enzimas, AMP, IMP, ATP.

ABSTRACT

The 5'-nucleotidase activity has been described widely in bacteria, plants, and vertebrates tissues. In this review, the kinetic properties and the general structure of several 5'-nucleotidasas are discussed. The classification of this enzymes has been related to its localization and the substrate-preferring. Thus, the 5'-nucleotidasas that has a strong preferences for AMP or IMP are referred to as c-N-I and c-N-II respectively. On the other hand, if the 5'-nucleotidasas is anchored to the membrane through a glucosyl phosphatidyl inositol are referred to as e-N, and usually is oriented outside cells as an ecto-nucleotidase. Its activity has been proposed to be involved in some cell functions, such as: the recovery of hypoxia, to bring out metabolites for

DNA or uric acid synthesis. Recently, the phosphotransferase activity of some 5'-nucleotidasas has been considered of a major pharmaceutical interest in the activation of antiviral and antioncogenic agents.

KEY WORDS: 5'-nucleotidase, ecto-enzyme, AMP, IMP, ATP.

INTRODUCCIÓN

Las 5'-nucleotidasas (E. C. 3.1.3.5) son enzimas que catalizan la liberación del fosfato esterificado en la posición 5' de la ribosa o desoxirribosa de los nucleósidos tri, di o monofosfato; además, son capaces de actuar sobre compuestos como la UDP-glucosa y el FAD (1). Su distribución en la escala evolutiva es amplia, ya que se ha reportado su actividad en bacterias (2 y 3), protozoarios (4), peces (5), plantas (6), aves (4) y mamíferos (7 a 11).

Las nucleotidasas pueden encontrarse en forma soluble en el citoplasma o asociadas a la membrana plasmática a través de un puente de glucosil fosfatidilinositol (7). La clasificación de estas enzimas toma en cuenta su localización subcelular y su especificidad por diferentes sustratos; en este sentido, se tiene que las formas solubles que hidrolizan preferentemente al AMP se denominan c-N-I (del inglés "cytoplasmic nucleotidase type I"), mientras que aquellas que hidrolizan preferentemente al IMP se denominan c-N-II. Por otra parte, las nucleotidasas asociadas a la membrana se conocen como e-N (del inglés "ecto-nucleotidasas"), independientemente del tipo de sustrato y fracción subcelular a la que estén asociadas (4).

Por otra parte, se conoce poco acerca de la función biológica que desempeñan estas enzimas; mientras que las 5'-nucleotidasas citosólicas participan en el control de los niveles de los 5'-nucleósidos monofosfato, aquellas asociadas a la mem-

brana plasmática contribuyen en la vía extracelular que hidroliza al ATP hasta la adenosina. La función fisiológica de estas enzimas probablemente depende del organismo y del tejido al que se asocian.

Debido a su alta inespecificidad de sustrato, su localización celular y a su amplia distribución a nivel filogenético, una de las principales cuestiones por esclarecer es si las 5'-nucleotidasas pertenecen a un tipo principal de enzima o si son diferentes formas enzimáticas con características cinéticas parcialmente compartidas. En este sentido, el análisis de la estructura primaria derivada del ADN complementario (ADNc) de bacterias y vertebrados, muestra evidencias de que al menos parte de las 5'-nucleotidasas conocidas, pueden ser agrupadas en una sola familia de proteínas relacionadas filogenéticamente.

En este trabajo se describen las características estructurales y cinéticas de las diferentes 5'-nucleotidasas conocidas y su posible participación en el metabolismo celular.

ESTRUCTURA

A. Vertebrados

Actualmente se conoce la estructura primaria derivada del ADNc para las 5'-nucleotidasas asociadas a la membrana plasmática de la placenta humana (11), del hígado de rata (11) y del cerebro del pez elasmobranquio *Discopyge ommata* (5). En los tres casos la proteína madura es de 548 residuos de aminoácidos, con un peso molecular de aproximadamente 61 kDa. Se ha reportado que las enzimas de placenta humana y de *D. ommata* tienen 4 sitios posibles de ser N-glicosilados, mientras que la enzima de rata contiene 5. El carboxilo terminal (C-terminal) contiene una sección de residuos de aminoácidos hidrofóbicos que son cortados y sustituidos por el anclaje del glucosil fosfatidilinositol (GPI), el cual se encuentra unido covalentemente al residuo de serina 523 (4). Por lo tanto, las 5'-nucleotidasas pertenecen al grupo de proteínas que son ancladas a las membranas biológicas a través de un puente de GPI, tales como la fosfatasa alcalina, la acetilcolinesterasa y la aminopeptidasa, entre otras.

La composición molar del GPI para las 5'-nucleotidasas de hígado de rata y de la placenta

humana es: 2 etanolaminas, 3 manosas, 1 glucosamina y 1 inositol; los ácidos grasos incluyen a los ácidos esteárico, mirístico y al palmítico (2 moles en total). De las 2 etanolaminas, una de ellas posiblemente participa en la unión del GPI al grupo α -carboxilo de la serina 523, la otra pudiera estar unida al residuo de manosa del glicano por medio de un enlace fosfodiéster (4 y 11).

Se ha sugerido la existencia de variaciones en el anclaje de la 5'-nucleotidasa a la membrana, debido a la baja actividad de las fosfolipasas C o D para liberar a las 5'-nucleotidasas y a su baja solubilización por diferentes detergentes; dichas variaciones pueden ser los cruces transmembranales, de manera similar a lo reportado para la acetilcolinesterasa (4). Sin embargo, como aún no se conoce con precisión la estructura tridimensional de estas enzimas, la existencia de algún cruce transmembranal es aún incierto.

La secuencia de las enzimas del hígado de rata y de la placenta de los humanos muestran cerca del 90% de identidad, mientras que la 5'-nucleotidasa de *D. ommata* tiene un 61% de identidad con respecto a cualquiera de las nucleotidasas de mamífero (Tabla I). El perfil de hidropatía revela que la estructura de estas enzimas tiene un alto grado de conservación y no solamente en lo que respecta al dominio del amino terminal (N-terminal, correspondiente al péptido señal) o C-terminal (sitio de unión con el GPI), sino también con el resto de los dominios hidrofóbicos e hidrofílicos. Es importante mencionar que la identidad de los perfiles de hidropatía no siempre correlaciona con la identidad en la secuencia de residuos de aminoácidos. En este sentido, hay siete dominios en la secuencia de aminoácidos, de los cuales cinco muestran un alto grado de conservación durante el proceso evolutivo: la identidad de estos dominios entre la enzima de rata y de humano es de entre el 90 y el 100%, mientras que para la comparación pez/rata oscila entre el 71 y el 100% (4).

En cuanto a la estructura secundaria, los estudios de espectroscopía infrarroja realizados con la nucleotidasa de *D. ommata*, revelan que la proteína contiene 49.2% de láminas β -plegada, 32.7% de α -hélice, 9.5% de giros β y 8.4% de estructura desordenada. Se predicen resultados similares para

TABLA I

Relación de identidad de diferentes tipos de 5'-nucleotidasas					
Fuente	Localización celular	Número de residuos de aminoácidos	% de identidad por grupo*	% de identidad con respecto a mamíferos	Cita
Placenta de humano	Membrana plasmática	548	90		11
Hígado de rata	Membrana plasmática	548	90		11
<i>Discopyge ommata</i>	Membrana plasmática	577		60	5
<i>E. coli</i>	Citoplasma	525	60	22	3
<i>Vibrio costicola</i>	Memb. plas. cara externa	539	60	22	2
<i>Vibrio parahemolítico</i>	Memb. plas. cara externa	539	60	22	4

* Los grupos son: mamíferos, peces y bacterias, respectivamente.

la ecto-nucleotidasa de la placenta humana y del hígado de rata (4).

B. Bacterias

Se conoce la estructura primaria de la 5'-nucleotidasa de membrana de *Vibrio costicola* (2) y de *Vibrio parahemolítico* (4), las cuales muestran un 60% de identidad con una UDP-azúcar hidrolasa soluble de *Escherichia coli* (3), la cual es capaz de hidrolizar una amplia variedad de 5'-nucleótidos (Tabla I). Las 5'-nucleotidasas de bacterias, al igual que en los vertebrados, están formadas por 539 residuos de aminoácidos y se asocian a la membrana plasmática por medio de un puente de GPI.

La comparación de la estructura primaria deducida del ADNc para las 5'-nucleotidasas de vertebrados y de bacterias, revela la presencia de regiones altamente conservadas, lo que sugiere la existencia de un ancestro común. Más aún, estas secuencias se observan en una enzima de *E. coli* (cpdB) (4) que hidroliza tanto a los 3'-nucleótidos como a los 2',3'-fosfodiésteres cíclicos; esto sugiere que dichas secuencias tienen un significado funcional relevante y que posiblemente incluyen una o más regiones para la fijación del sustrato.

Por otra parte, el patrón de hidropatía para la 5'-nucleotidasa de bacterias y de vertebrados muestra una gran similitud, lo que hace pensar en una homología en la estructura de estas enzimas.

PROPIEDADES CINÉTICAS Y FISIOLÓGICAS

A. Vertebrados

a. *Forma e-N*: Las 5'-nucleotidasas del tipo e-N de mamíferos tienen un pH óptimo para su actividad de entre 7 a 8 y actúan sobre los nucleótidos 5'-monofosfato (Tabla II). Su actividad es estereoselectiva, ya que el L-enantiómero del AMP no es hidrolizado. Con base en la relación V_{max}/K_m , el mejor sustrato para la enzima es el AMP, cuya afinidad se encuentra en el intervalo micromolar. La baja especificidad de estas enzimas se demuestra por la actividad hidrolítica sobre el FAD, la cual se ha determinado en la 5'-nucleotidasa de membrana plasmática de la placenta humana, así como la hidrólisis de la UDP-glucosa por parte de la 5'-nucleotidasa del órgano eléctrico de *D. ommata* (5).

Por otra parte, el ADP, el ATP y la adenosina 5'-[α,β -metilén] difosfato actúan como inhibidores competitivos, mientras que la concanavalina A se comporta como un inhibidor de tipo no-competiti-

TABLA II

Propiedades de cuatro tipos de 5'-nucleotidasas del tipo e-N								
Fuente	PM aparente	Localización celular	pH óptimo	Km	Vmax	Metal requerido	Inhibidor	Cita
Pez elasmobranchio	nativo 120 a 160 kDa subunidad 60 a 80 kDa	Membrana plasmática	7.5	IMP = 10 a 50 μ M AMP = 1 a 50 μ M	31 μ molas/min/mg	Zn ²⁺	ATP, ADP, ConA*	5
Placenta de humano	nativo 270 kDa subunidad 73 kDa	Membrana plasmática	7.4	IMP = 7 mM	87.5 μ molas/min/mg	--	--	7
Hígado de rata	--	Memb. inter. mitocondrial cara externa	7 a 7.5	AMP = 85 a 100 μ M IMP = 480 μ M	33 nmolas/min/mg 45 nmolas/min/mg	Mg ²⁺	--	9 y 10

* concanavalina A.

vo (Fig 1). También se sabe que el fosfato inorgánico (Pi) no tiene ningún efecto sobre la actividad o afinidad de la enzima.

La actividad de estas enzimas no dependen de la presencia de cationes, aunque la adición de Mg²⁺

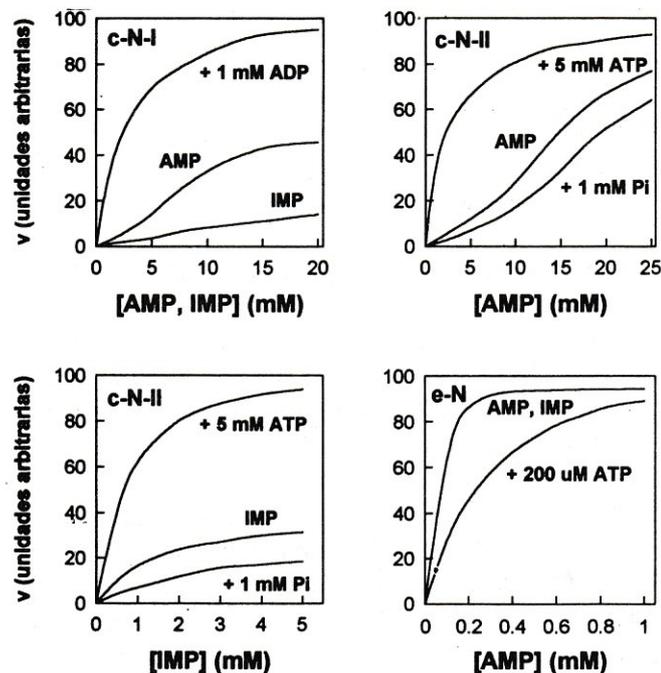


Figura 1. Características cinéticas generales de las 5'-nucleotidasas del tipo c-N-I, c-N-II y e-N. La figura muestra las principales diferencias en cuanto a la afinidad por el AMP, el IMP o los nucleósidos trifosfato, y el efecto de los diversos moduladores como el ATP, el ADP o el Pi sobre la actividad catalítica. La forma c-N-I es activada por ADP, mientras que la forma c-N-II se activa por el ATP y se inhibe por el Pi. La forma e-N es inhibida por el ATP y no muestra estimulación por otras moléculas.

estimula su catálisis. Asimismo, se ha determinado que la 5'-nucleotidasa de la molleja de pollo contiene unido fuertemente y de manera natural al Zn²⁺ en una relación molar zinc/proteína de 2 (4). En este sentido, se ha sugerido que los residuos de las Cys 324, 329, 358 y la His 354 de la enzima de la raya eléctrica, podrían funcionar como sitios de unión para el zinc (5).

La estructura funcional de las 5'-nucleotidasas es la de un dímero $\alpha\alpha$ unido por medio de puentes disulfuro intercatenarios, los cuales son esenciales para mantener la actividad (1). Sin embargo, se desconoce el número de grupos tioles que participan en la formación del dímero (4). La modificación química específica de diversos residuos de aminoácidos sugiere que las 5'-nucleotidasas pertenecen al grupo de las histidín-fosfatasa, donde se incluye además a la glucosa-6 fosfatasa y a la fosfatasa alcalina (1).

En relación a su papel fisiológico, la forma e-N se ha relacionado principalmente con la hidrólisis extracelular del 5'-AMP hasta la adenosina. Sin embargo, aún se tiene que relacionar la actividad de esta enzima y de la fosfatasa alcalina que también se encuentra asociada a la membrana por un puente de GPI y orientada hacia el exterior celular. De tal suerte, es necesaria la determinación exacta de la distribución y actividad catalítica de ambas enzimas, para definir sus papeles en la hidrólisis de los nucleótidos extracelulares.

En este sentido, es importante mencionar que la actividad hidrolítica del ATP o ADP asociada a la

membrana plasmática de diversos tejidos, muestra un comportamiento cinético diferente a lo reportado para las ATPasas intracelulares conocidas (4). Dicha actividad tiene, entre otras características, una velocidad similar a la presentada por las 5'-nucleotidasas; lo que sugiere que estas enzimas podrían ser el paso final en la vía de hidrólisis extracelular de los trinucleótidos hasta nucleósidos.

La repercusión de la hidrólisis de los trinucleótidos, en especial del ATP hasta los nucleósidos, está aún en estudio. Debido a que tanto el ATP como la adenosina extracelulares actúan sobre los receptores purinérgicos (P_2) (4), las 5'-nucleotidasas participan en dos procesos metabólicos relacionados: la inactivación del ATP y la formación de adenosina. La inactivación del ATP representa el paso en su control como mediador intercelular, mientras que la adenosina induce una variedad de funciones que incluyen la vasodilatación y la disminución de la filtración glomerular, entre otras.

No obstante, la fuente de ATP extracelular y otros nucleótidos está aún en discusión. Existen sistemas celulares tales como las neuronas colinérgicas y adrenérgicas o las plaquetas, que compartimentalizan al ATP en vesículas de secreción. El ATP (o ADP) de estas vesículas puede ser liberado por exocitosis controlada y entonces desencadenar la cascada de producción extracelular de adenosina (4). Sin embargo, como no se ha descrito ningún mecanismo de liberación de los nucleótidos para otros sistemas celulares, la amplia distribución de las 5'-nucleotidasas del tipo e-N, es aún enigmática.

b. Forma e-N asociada a la mitocondria: Recientemente se ha reportado la existencia de una 5'-nucleotidasa asociada a la fracción mitocondrial del hígado de rata (9 y 10). Esta enzima está asociada a la membrana interna y su orientación es hacia el espacio intermembranal, hidroliza preferentemente al AMP con una K_m de entre 85 y 100 μM y una V_{max} de 35 nmolas /mg /minuto, mientras que la hidrólisis de IMP muestra una K_m de 480 μM y una V_{max} de 45 nmolas /mg /minuto (Tabla II). El pH óptimo para la actividad de esta enzima es de 7 a 7.5 y requiere de Mg^{2+} para su catálisis. Se ha sugerido que su principal contribución en el

metabolismo hepático, es la producción de adenosina durante la recuperación posterior a la hipoxia que promueve el aporte de oxígeno al tejido.

c. Formas citosólicas: El estudio de las formas c-N-I y c-N-II indica que son altamente específicas para los nucleótidos monofosfato así como de su contraparte desoxiribonucleótidos, por lo que se sugiere que podrían intervenir en el control de los niveles de AMP o IMP intracelulares y participar en el control energético celular. Sin embargo, una diferencia importante entre estas formas solubles es su localización: mientras que la forma c-N-II tienen una amplia distribución en diferentes tejidos, la forma c-N-I sólo ha sido descrita en el tejido cardíaco de vertebrados.

La forma c-N-II tienen como sustrato preferente al IMP (Tabla III) y la cinética de hidrólisis para este sustrato es hiperbólica, mientras que para el AMP tiende a ser sigmoidal (Fig 1). La K_m para el IMP y el AMP están en el intervalo de 0.1 a 0.6 mM y 1 a 15 mM, respectivamente. Sin embargo, la presencia del ATP o del ADP, en concentraciones milimolares, incrementa la V_{max} y la afinidad por el AMP. El 2,3-difosfato glicerato (12 y 13) y los polifosfatos de adenosina, tales como el Ap_3A , Ap_4A y Ap_5A son estimuladores potentes de la actividad catalítica (13) (Fig 1).

El pH óptimo para la actividad de esta enzima es de 6.5 y se considera como un criterio para diferenciarla de la forma e-N. Su peso molecular, derivado de estudios de cromatografía, se encuentra entre los 200 y 265 kDa, mientras que el peso molecular para las subunidades es de 42 kDa para el crustáceo *Artemia* y de 52 a 70 kDa para vertebrados; de donde se sugiere que su estructura funcional es un homo-oligómero, probablemente un tetrámero.

La otra forma soluble, c-N-I, tiene como principal sustrato al AMP (Tabla II). Las características de esta enzima son similares a las descritas para la forma c-N-II, excepto que ésta sólo se estimula por el ADP y no por el ATP o los polifosfatos de adenosina (Fig 2), por lo que se ha propuesto que ambas formas contienen sitios de unión para el ATP y/o el ADP, además del sitio propio para el sustrato.

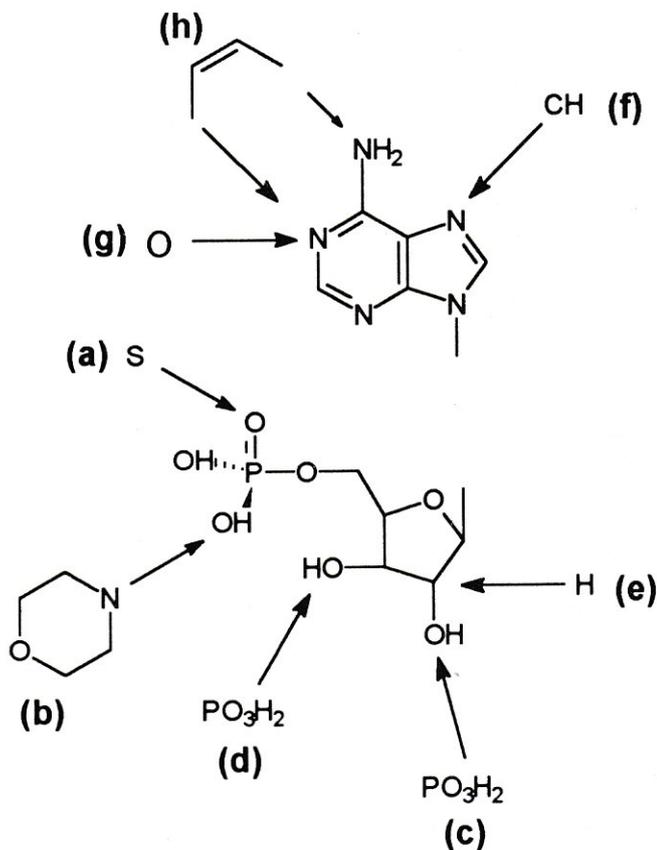


Figura 2. Estructura de algunos análogos del AMP utilizados para el estudio del sitio activo de las 5'-nucleotidasas citoplásmicas. a) Adenosina 5'-monofosforotioato (5'-AMPS); b) Adenosina 5'-monofosforomorfolibdato (5'-AMP-morfolibdato); c) Adenosina 2'-monofosfato (2'-AMP); d) Adenosina 3'-monofosfato (3'-AMP); e) 2'-desoxiadenosina 5'-monofosfato (2'-desoxi-5'-AMP); f) 7-diazo-adenosina 5'-monofosfato (7-CH-5'-AMP); g) Adenosina-*N*-1-óxido 5'-monofosfato (1-NO-5'-AMP); h) 1,*N*⁶-eteno-adenosina 5'-monofosfato (1,*N*⁶-eteno-5'-AMP) (adaptado de la referencia 14).

dad de estas enzimas varía dependiendo del tejido y del organismo del que se trate. Por ejemplo, en animales urotélicos como el pollo, la desfosforilación citosólica del IMP es el inicio de la vía para la formación del ácido úrico (4), mientras que en el tejido cardíaco, la producción de adenina está relacionada con la vasodilatación y la oxigenación posterior a la recuperación del infarto o de la hipoxia (4).

En mamíferos, la actividad de estas 5'-nucleotidasas ha sido relacionada con el aporte de metabolitos para la síntesis del ADN (13), así como en la transferencia de grupos fosfato entre un nucleótido monofosfato y un nucleósido (1) y su repercusión en la activación de agentes antivirales (4) o en el desarrollo de sustancias anticancerígenas (15).

Actualmente, no existe un esquema general del papel de estas dos nucleotidasas intracelulares en la producción de nucleósidos en los diferentes estados energéticos de la célula. En este sentido, se requiere una cuantificación precisa de la concentración de todos los factores que afectan la actividad de estas enzimas. Dentro de tales factores se incluyen no solo al ATP, al ADP, al AMP, al IMP o al Pi, sino también a la adenosina, la inosina, al 2,3-difosfoglicerato, a los polifosfatos de adenina y al pH, entre otros, y aunque el papel de las 5'-nucleotidasas citoplásmicas se desconoce, su deficiencia congénita está asociada a la muerte causada por enfermedades tales como la anemia hemolítica.

B. Bacterias

Las bacterias presentan tanto la forma asociada a la membrana como las solubles, codificadas por genes diferentes pero homólogos. La forma e-N se ha reportado para las bacterias marinas halófitas del género *Vibrio* y *Photobacterium* (2). Actualmente se desconoce el tipo de anclaje que tiene, pero en la enzima madura el N-terminal se encuentra bloqueado, al parecer por la unión de una cadena acilo (4). El peso molecular por subunidad es de 70 kDa, además de que muestran un reconocimiento inmunológico cruzado entre varias cepas de bacterias marinas (1).

Las 5'-nucleotidasas de membrana de *Vibrio* y *Photobacterium* pueden hidrolizar 5'-nucleótidos tri-, di- y monofosfato a un pH óptimo de 8 (Tabla IV), mientras que los 3'-nucleótidos no son hidrolizados. Estas enzimas requieren Mg^{2+} para su actividad, el cual puede ser reemplazado por Mn^{2+} y Co^{2+} , mientras que el Zn^{2+} actúa como inhibidor, es decir, de manera diferente a como lo hace en la e-N de vertebrados.

Por otra parte, *Bacillus subtilis* presenta dos 5'-nucleotidasas citoplásmicas, las cuales son activadas por Mg^{2+} e inhibidas por Zn^{2+} , Cu^{2+} y Fe^{2+} . Tienen un pH óptimo de 7.5 y su actividad incluye la hidrólisis de los 5'-nucleótidos monofosfato tanto de purina como de pirimidina; no obstante, son incapaces de hidrolizar a la UDP-glucosa.

En general, las 5'-nucleotidasas de bacterias son multifuncionales, y en conjunto con la enzima azú-

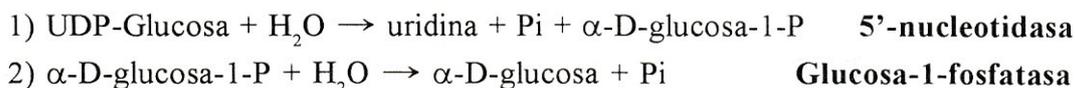
TABLA IV

Propiedades de ocho diferentes tipos de 5'-nucleotidasas de bacterias y plantas									
Fuente	PM aparente	Localización celular	pH óptimo	Sustrato	Km	Vmax ^a	Metal requerido	Inhibidor	Cita
<i>Vibrio parahaem.</i>	subunidad 72 kDa	Membrana plasmática, cara externa	8.0	ATP ADP AMP		3.39 3.46 1.3 a 3.3	Mg ²⁺ , Mn ²⁺ , Co ²⁺ , Cl ⁻ , Br ⁻ I ⁻ NO ₃ ⁻	Zn ²⁺ , Ni ²⁺	4
<i>Vibrio costicola</i>	subunidad 70 kDa	Membrana plasmática, cara externa	8.0	ATP, UTP, GTP ADP, UDP, GDP AMP, GMP, UMP		1.2 a 2.4 0.7 a 2.7 0.5 a 2.2	Mg ²⁺ , Mn ²⁺ , Co ²⁺ , Ca ²⁺	--	4
<i>Bacillus subtilis</i>	nativa 137 kDa subunidad 52 kDa	Periplásmica	6.0	ATP, ADP, AMP UDP-D-glucosa UDP-D-galactosa	1-30 μM		Mg ²⁺ , Mn ²⁺	--	2
	subunidad 23 kDa	Citoplásmica	7.5	Nucleósidos monofosfato de purina y pirimidina	0.25 mM para el AMP		Mg ²⁺	--	
Cotiledones cacahuete	subunidad 54 kDa	Membrana del Ap. de Golgi	5.0 a 5.5	AMP	0.9 mM	0.4	--	ADP, Ki=3.4 mM ^b NaF, Ki=41 mM ^c	6
Cotiledones cacahuete germinado	subunidad 55 kDa	Membrana plasmática	5.0 a 6.0	AMP	1.08 mM	8.5	--	ADP, Ki=2.4 mM ^b NaF, Ki=35 mM ^c	6
Microsomos de <i>Zea mays</i>	nativa 49 kDa subunidad 24.5 kDa	Membrana de microsomas	6.8	AMP	57.7 μM	200	--	AMPc, Ki=5.2 μM ^b Adenosina, Ki≤57 μM ^c	17
				GMP	57 μM	232			
				CMP	333 μM	92			
				UMP	200 μM	142			
				IMP	82 μM	198			
Gérmen de trigo	subunidad 57 kDa	soluble	7.0	AMP	3.5 μM	0.45	Mg ²⁺	--	16
	subunidad 110 kDa	soluble	7.0	AMP	12.8 μM	0.23	Mg ²⁺	--	

a) en μmol/min/mg; b) Inhibición del tipo competitiva; c) Inhibición del tipo no competitiva.

car-1-fosfatasa (EC 3.1.3.23), las nucleotidasas periplásmicas proveen un sistema completo para la

hidrólisis de un UDP-azúcar extracelular hasta un nucleósido y un azúcar no fosforilado:



Después, la glucosa puede ser transportada fácilmente al interior celular. Por lo que la 5'-nucleotidasa de *Bacillus subtilis* probablemente participa en el sistema que provee de carbono a la célula (1).

La forma e-N de los géneros *Vibrio* y *Photobacterium* no hidroliza a los azúcares-nucleósidos difosfato, pero si cataliza la hidrólisis total de los nucleótidos trifosfatados hasta la adenosina. En este sentido, las 5'-nucleotidasas de las bacterias marinas o dulceacuícolas son consideradas como contribuyentes importantes en la rege-

neración del fosfato a partir de compuestos orgánicos fosfatados disueltos en el agua (1), por lo que se sugiere que las 5'-nucleotidasas de la membrana plasmática de las bacterias podrían tener una función ecológica en el reciclaje de nutrientes en los hábitats acuáticos.

C. Plantas

Después de demostrar la existencia de las 5'-nucleotidasas en *Solanum tuberosum*, la caracterización bioquímica y molecular de estas enzimas ha adquirido gran atención. Se han descrito tanto la forma e-N como las solubles. La forma e-N ha

sido estudiada en cotiledones de cacahuete (6); tiene un peso molecular para las subunidades de 54 a 55 kDa (Tabla IV). Es una glicoproteína que contiene aproximadamente un 40 % de su peso en forma de carbohidratos, su actividad tiene un pH óptimo entre 5 a 6, es específica para el AMP y no es dependiente de iones. Hasta el momento no existe información acerca del tipo de anclaje que hay para la forma e-N.

Las propiedades funcionales de las 5'-nucleotidasas de plantas superiores varían dependiendo de la especie y del tejido del cual son extraídas. Estas enzimas difieren de las reportadas para otras fuentes en que se inhiben competitivamente por nucleótidos cíclicos (16 y 17), además de que son inhibidas de una manera no-competitiva por los nucleótidos tri- y difosfato. Sin embargo, existen reportes que indican una baja hidrólisis del 3'-AMP, ADP y ATP (4).

Por otra parte, es necesario realizar más estudios para determinar si las 5'-nucleotidasas de plantas, de manera similar a lo que ocurre en animales, pueden ser clasificadas en distintos grupos.

Por último, se ha sugerido que las formas intracelulares pueden participar en las vías catabólicas del metabolismo de la citosina (4) y en la regulación de la poza de nucleótidos (17).

CONCLUSIONES

La distribución amplia de las diferentes formas de las 5'-nucleotidasas en la escala evolutiva, sugiere un papel fundamental de estas enzimas en el metabolismo de los nucleótidos. Las propiedades cinéticas y de regulación de las 5'-nucleotidasas hacen pensar que su probable papel es la formación de nucleósidos, los cuales tienen una gran repercusión en fenómenos biológicos como la recuperación posterior a la hipoxia, la estimulación de receptores purinérgicos del tipo P₂, o bien el aporte de metabolitos para la síntesis del ADN. Asimismo, su actividad de fosfotransferasas en mamíferos ha sido asociada en la activación de agentes antivirales o anticancerígenos, cuyo potencial farmacológico actualmente ha adquirido gran importancia.

El desarrollo de un inhibidor específico para las 5'-nucleotidasas o el establecimiento de una línea

celular deficiente en la actividad de alguna de ellas, podría ayudar al esclarecimiento del papel funcional de estas enzimas en los diferentes procesos fisiológicos en los que participan.

Por otra parte, la clasificación actual de las 5'-nucleotidasas no incluye a la forma asociada a la membrana interna mitocondrial del hígado de rata. Su localización y la falta del conocimiento de su estructura primaria ha impedido su clasificación dentro del amplio grupo de estas enzimas. Por lo que, la relación y la importancia funcional que existe entre las 5'-nucleotidasas se resolverá cuando se obtengan y se comparen sus estructuras primarias, lo que contribuirá no sólo al entendimiento de la especificidad de estas enzimas, sino también a dilucidar sus posibles relaciones filogenéticas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer a la M. en C. Aída Uribe Medina por la revisión y discusión del presente artículo. Este trabajo fue parcialmente apoyado por la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México con el número de proyecto IN200194 e IN202194; y por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México con el número de proyecto 26096M. Oscar Flores Herrera es becario de la DGAPA de la UNAM para estudios de doctorado.

REFERENCIAS

1. Worku Y, Luzio J P y Newby A C (1984) Identification of histidyl and cysteinyl residues essential for catalysis by 5'-nucleotidase, *FEBS Lett*, 167(2): 235-240.
2. Bengis-Garber C y Kushmer D J (1981) Purification and properties of 5'-nucleotidase from the membrane of *Vibrio costicola*, a moderately halophilic bacterium, *J Bacteriol* 146(1): 24-32.
3. Burns D M y Beacham I R (1986) Identification and sequence analysis of a silent gene (ush AO) in *Salmonella typhimurium*, *J Mol Biol* 192(2): 163-175.
4. Zimmerman H (1992) 5'-nucleotidase: molecular structure and functional aspects, *Bioch J* 285: 345-365.
5. Volkhardt W, Vogel M, Peusner J, Misumi Y, Ikehara Y y Zimmerman H (1991) Svp25, a synaptic vesicle membrane glycoprotein from *Torpedo electric organ* that binds calcium and forms a homo-oligomeric complex, *Eur J Biochem* 202: 855-861.

6. Mittal R, Das J y Sharma C B (1988) Purification and characterization of 5'- nucleotidase from the Golgi apparatus of peanut cotyledons, *Plant Sci* 55:93-101.
7. Thompson L F, Ruedi J M y Low M G (1987) Purification of 5'-nucleotidase from human placenta after release from plasma membranes by phosphatidylinositol-specific phospholipase C, *Biochim Biophys Res Com* 145(1): 118-125.
8. Höglund L y Reichard P (1990) Cytoplasmic 5'(3')-nucleotidase from human placenta, *J Biol Chem* 265 (12): 6589-6595.
9. Dubiel W, Henke W, Miura Y, Holzhütter H-G y Gerber G (1987) Identification and characteristics of a novel mitochondrial ATPase in rat liver, *Bioch Int* 15(1): 45-54.
10. Raatikainen M J P, Peuhkurinen K J, Kiviluoma K T, Hiltunen J K y Hassinen I E (1992) 5'-nucleotidase activity and adenosine production in rat liver mitochondria, *Bioch Biophys Acta* 1099: 238-246.
11. Misumi Y, Ogata S, Ohkubo K, Hirose S y Ikehara Y (1990a) Primary structure oh human placental 5'-nucleotidase and identification of the glycolipid anchor in the mature form, *Eur J Biochem* 191: 563-569.
12. Bontemps F, Vincent M F, van der Berg F, van Waeg G y van den Berghe G (1989) Stimulation by glycerate 2,3-biphosphate: a common property of cytosolic IMP-GMP 5'-nucleotidase in rat and human tissues, *Biochim Biophys Acta* 997: 131-134.
13. Itoh R y Yamada K (1990) Pig lung 5'-nucleotidase: effect of diadenosine 5',5'''-P1, P4-tetraphosphate and its related compounds, *Int J Biochem* 22: 231-238.
14. Skladanowski A C, Hoffmann C, Krass J, Jastorff B y Makarewicz W (1996) Structure-activity relationship of cytoplasmic 5'-nucleotidase substrate sites, *Biochem J* 314: 1001-1007.
15. De Flora A, Zocchi E, Guida L, Polvani C y Benatti U (1988) Conversion of the encapsulated 5-fluoro-2'-deoxyuridine 5'-monophosphate to the antineoplastic drug 5-fluoro-2'-deoxyuridine in human erythrocytes, *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 3145-3149.
16. Polya G M (1974) Regulation of a plant 5'(3')-ribonucleotidase phosphohydrolase by cyclic nucleotides and pyrimidine, purine and cytokinin ribosides, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 71: 1299-1303.
17. Carter S G y Tipton C L (1986) Purification and characterization of a 5'-nucleotidase from *Zea mays* microsomes, *Phytochemistry* 25(1): 33-37.

LAS TEORÍAS SOBRE LAS CAUSAS DEL ENVEJECIMIENTO

Jesús Manuel León Cázares y María Teresa Elizabeth Flores Rodríguez. Licenciatura en Biología, Facultad de Ciencias Naturales. Universidad Autónoma de Querétaro, Apartado Postal 89, Juriquilla 76230, Querétaro, Qro.

“...la falta de actividad es igual al envejecimiento...”
Turner B S, 1989 (1)

RESUMEN

Debido a que el proceso de envejecer es una característica general de los organismos humanos, es probable que las explicaciones sobre sus causas hayan existido desde que las primeras culturas integradas por el hombre, lo observaron y lo relacionaron con el fenómeno de la muerte y que esas explicaciones cubrieran todos los ámbitos posibles. Entre los estudios formales más antiguos, se conoce el de Aristóteles (384 a 322 a C) y a partir de éste, los procesos del envejecimiento han sido motivo del interés de personas de muy distintas formaciones. A pesar de ese interés, las explicaciones de las causas siguen eludiendo los esfuerzos de integrar los datos que ahora forman un acervo importante de información, en una sola teoría que permita tener un modelo coherente que haga posible aclarar las causas del fenómeno. Esto queda de manifiesto al considerar que en la actualidad, existe una serie de proposiciones al respecto que se han originado tanto de los resultados de enfoques experimentales, como de las observaciones que, sin embargo, aún no permiten concretar los hechos en una sola explicación. En este trabajo se discuten algunas de las teorías que más se usan en la actualidad.

PALABRAS CLAVE: envejecimiento, causas, teorías.

ABSTRACT

Owed to the fact that the aging process is a general characteristic of the human organisms, it is probable that the explanations about what causes it, have existed since the first human cultures observed the phenomenon and related it with death and that these explanations must have been consider it form all possible angles. Among the most ancient formal

studies it is know the one by Aristotle (384 to 322 bC); from this, the aging process has interested people from every possible background. Notwithstanding this interest, the explanation of the causes are currently eluding the efforts for integrating all data, now forming an important pool of information, in a theory that allow to construct a coherent model in order to understand the phenomenon causes. This is obvious when it is considered that now, there exists several proposals originated by the results of the experimental approaches and of the observations but, nevertheless, it is not yet possible to associate all the facts in one single explanation. This work discusses some of the most used theories at the present time.

KEY WORDS: Aging, causes, theories.

INTRODUCCIÓN

Son varios los autores que describen la manera en que el problema del estudio de las causas del envejecimiento se ha enfocado desde diversos ángulos y tiempos. Así, Rose (2) refiere que en 1952, Sir Peter Brian Medawar (1915-1987), quien definió a la ciencia como “*el arte de lo que tiene solución*”, publicó un ensayo sobre el envejecimiento que tituló “*An unsolved problem of Biology*” (Un problema sin solución de la Biología), que refleja el estado del conocimiento sobre las causas biológicas fundamentales del deterioro progresivo de los adultos mayores, fenómeno que para Leonard Hayflick (3) corresponde al campo de la Biogerontología, a la que define como: “*la parte de las ciencias biológicas que estudia los procesos del envejecimiento natural que ocurren al paso del tiempo en los pluricelulares, principalmente entre los animales*”.

En la época de Medawar, a pesar de la importancia del asunto, el área aún no había sido lo suficientemente comprendida. No se puede atribuir esta falta de conocimientos a que el problema no hubiera recibido la atención necesaria por parte de los investigadores, pues ya el padre de la Biología, el mismo Aristóteles, inició el estudio biológico del envejecimiento con su obra "*De longitudine et brevitae vitae*" (De la longitud y la brevedad de la vida), en la que plantea lo siguiente: "...no está claro porqué en el caso de las plantas y de los animales, de manera universal, ya sea por una sola o por diversas causas, unas tengan vidas largas y otras cortas. Las plantas también, en algunos casos, tienen una vida larga, mientras que en otros ésta solamente dura cerca de un año. Aún más, ¿coinciden en una estructura natural la longevidad y una constitución sólida, o será que lo breve de la vida es independiente de la falta de salud?" (2).

Después del Renacimiento, otros autores tomaron la perspectiva biológica de Aristóteles y entre los más notables estuvo Francis Bacon (1561 a 1626), el filósofo, ensayista y estadista inglés, discípulo de René Descartes (1596 a 1650), quien en su obra "*Historia vitae et mortis*" (Historia de la vida y de la muerte), que se caracteriza por su insistencia en el valor del escepticismo, escribe: "...en lo que se refiere a la longitud y brevedad de la vida en los animales, la información que se tiene es escasa, las observaciones son poco cuidadosas y la tradición se basa en fábulas". Estas características aún no han sido completamente superadas en algunos de los enfoques del estudio sobre el porqué del envejecimiento (2).

Desde la década de 1930, en particular en los Estados Unidos de América, el campo de la Biogerontología se convirtió en una área común de las investigaciones biomédicas. Sin embargo, para algunos, la obscuridad que rodea al envejecimiento aún sigue presente. En su revisión sinóptica del campo, intitulada "*Aging the Biology of senescence*", cuya tercera edición se publicó en 1979, Alex Comfort (2, 3), el famoso gerontólogo y sexólogo inglés, declaró que: "*En casi cualquier otro campo biológico importante, que no sea el del envejecimiento, es posible presentar la historia de*

las teorías principales y mostrar un progreso constante, a partir de una gran cantidad de ideas especulativas, hasta obtener una o dos hipótesis principales muy probables. En el caso del envejecimiento esto no se puede hacer de manera productiva... Es una característica sorprendente de estas teorías el que no muestren prácticamente ningún desarrollo histórico; se pueden resumir mucho más fácilmente como un catálogo que como un proceso de evolución del conocimiento científico". Desde el punto de vista de este autor el envejecimiento se debe considerar aún, como lo propuso Medawar, un problema biológico sin solución.

En 1989, Goldstein, Gallo y Reichel publicaron el trabajo intitulado *Biological theories of aging* (Las teorías biológicas del envejecimiento), en el *American Family Physician* (4), en el que argumentan que se han propuesto muchas teorías para explicar el proceso del envejecimiento, sin que exista por el momento una sola que cubra todo lo que se ha observado sobre el fenómeno. Las investigaciones recientes sugieren que el proceso primario está bajo el control génico, con una contribución importante de varios factores ambientales.

Según estos autores, el estudio del envejecimiento se ha visto complicado por los procesos patológicos que se hacen más frecuentes con el avance de la edad, como por ejemplo la osteoporosis, la aterosclerosis y las demencias degenerativas primarias, que no son, como se pensó formalmente antes, fundamentales al proceso normal del envejecimiento humano. De esto concluyen que: "*La frecuencia alta de estas y otras condiciones deshabilitantes en el adulto mayor, ha creado la impresión de que las enfermedades son una parte necesaria del envejecimiento. Sin embargo, muchas personas mueren de vejez, es decir, sin ninguna enfermedad como la causa directa de la muerte*" (4).

Más adelante comentan que, debido a los avances de la biomedicina y al mejoramiento de las condiciones sociales, un mayor número de personas están llegando a edades avanzadas, con deterioro que sólo se limita a un periodo corto antes de la muerte, condición que denominan "*compresión de la morbilidad*".

Sobre la investigación biológica básica, aplicada a los procesos del envejecimiento, opinan que tiene un valor potencial muy grande, pero que está llena de dificultades, pues el fenómeno no es fácil de describir de una manera objetiva y los cambios pueden ser, desde un punto de vista subjetivo, imperceptibles. Consideran que: “*Los métodos clásicos de investigación biológica, que estudian los procesos a los niveles celulares o moleculares, pueden dar resultados que son difíciles de relacionar con el organismo o la persona íntegra*” (4).

Goldstein y colaboradores (4) afirman que la biología del envejecimiento no está completamente entendida, pues la característica esencial del fenómeno puede ser una disminución en la reserva de homeostasis, es decir, una reducción de las capacidades del cuerpo para restituir sus sistemas cuando éstos son perturbados. En resumen, estos autores consideran que: “*Son muchas las teorías que se han propuesto para explicar el envejecimiento de los humanos, pero no existe una teoría única, que pueda dar cuenta de todas las observaciones sobre el fenómeno*”. Estos autores tratan las seis teorías que se describen a continuación, las que consideran como las más importantes, sobre las causas del proceso del envejecimiento:

1) Control génico

En este sentido, existen evidencias sustanciales que sugieren que la longevidad de las plantas y los animales está bajo el control de los genes. Varios mamíferos parecen tener longevidades relativamente fijas. Al mismo tiempo, existe una diversidad considerable entre la longevidad de las especies de mamíferos, aves, reptiles, anfibios, peces, invertebrados y plantas, que hace pensar que la variabilidad y especificidad marcada del tiempo máximo de vida en estas especies, le dan apoyo a la noción del control génico del fenómeno (4).

Otra fuente de sustento para la idea del control genético del fenómeno, proviene de los resultados de varios experimentos de consanguinidad e hibridación, llevados a cabo con mucho cuidado, en los que se producen progenies con vida más larga. Por ejemplo, las variedades mutantes de la *Drosophila*, estudiadas por Michael Rose, profesor de Biología evolutiva en la Universidad de

California, en Irvine, California, Estados Unidos de América (2) y los roedores que también muestran diferencias en longevidad (4).

Algunas características biológicas que se asocian con la longevidad son: el tamaño del cuerpo y los periodos de crecimiento; un cuerpo grande y el periodo de crecimiento prolongado, por lo general se correlacionan con una mayor longevidad. También, de acuerdo con los datos obtenidos por George A. Sacher Jr. (5) existe una correlación estrecha entre la proporción del tamaño del cerebro con la del cuerpo y una longevidad mayor. Por el contrario, las longevidades cortas son características de especies con camadas numerosas y tasas metabólicas altas. Las excepciones a esta última observación se encuentran en los verdaderos invernantes, tales como los murciélagos, que se pueden beneficiar de los periodos largos de metabolismo disminuido. En casi todas las especies, las hembras tienen una longevidad más grande.

Para los humanos, la edad registrada más grande ha sido, hasta el momento, de 122 años, correspondiente a Madame Jeanne Calment, quien nació en febrero de 1875 y murió en agosto de 1997 (6). Finch y Tanzi (7) comentan que existen evidencias del control genético de la longevidad en los humanos que se han obtenido de los estudios de gemelos y familias, en los que la longevidad y la causa de la muerte parece que no tienen diferencias entre los gemelos idénticos, univitelinos, y los gemelos fraternos. De la misma manera, la longevidad de los progenitores, particularmente de la madre, está correlacionada de manera significativa con la longevidad de los hijos.

El control génico de la longevidad se manifiesta a nivel celular, por lo que los estudios de células en cultivo han permitido encontrar el fenómeno Hayflick (3, 5), denominado así porque este autor fue el que lo descubrió. Este consiste en que cada especie tiene una capacidad mitótica fija y específica que está relacionada con su longevidad. En los humanos el número de divisiones celulares *in vitro*, por ejemplo de fibroblastos, varía inversamente con la edad del donador.

Los estudios de la reproducción celular *in vitro* también han permitido encontrar una correlación

entre la capacidad mitótica de las células diploides, en cultivo, con la longevidad de la especie (5). Por ejemplo, en el ratón que tiene una longevidad máxima de 3 años, los cultivos sólo pueden duplicarse 12 veces, mientras que las células obtenidas de las tortugas galápagos, con una longevidad máxima probable de 200 años, permite obtener 140 duplicados, que en términos de cultivo de tejidos se denominan "doblajes" (Fig. 1).

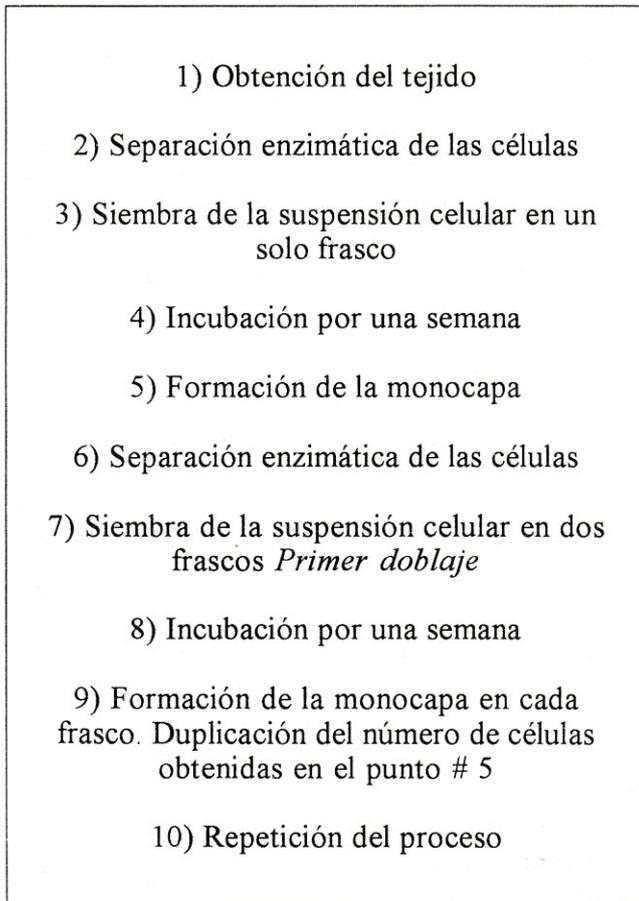


Figura 1. Diagrama de flujo de los pasos a seguir para la obtención de un cultivo de células *in vitro*. El punto número 7, el primer doblaje, representa el momento en que de una sola monocapa se siembran dos frascos, en los que al obtenerse la confluencia se habrá duplicado el número de células, que se produjo de la primera siembra, después de una semana de incubación, es decir, en el punto número 5 (5).

En estos mismos estudios se ha encontrado que es la edad fisiológica, más que la cronológica, la determinante principal de la longevidad celular, lo cual se refuerza por los experimentos en que la mitosis ha sido suspendida o retrasada, por medio de la congelación del cultivo, de la eliminación de los nutrientes, o de la aglomeración de las células al formar una monocapa. Una vez que estas células

están nuevamente en condiciones de dividirse, alcanzan el mismo número total de doblajes que las células control, aunque su tiempo cronológico total se haya aumentado. Se han obtenido evidencias, por medio de experimentos de trasplante nuclear, de que este fenómeno se regula desde el núcleo (3, 5) y que según Harley y sus colaboradores (3, 8) podría tener que ver con los telómeros, es decir los extremos, de los cromosomas, que se reducen con cada división celular, lo que se interpreta como un registro del número de mitosis que la célula ha llevado a cabo. Sin embargo, para varios autores, como Hayflick (3) y Greider y Blackburn (8), las evidencias no son del todo concluyentes, pues en ocasiones, como en el caso de las células transformadas en los animales, de las estirpes germinales, de los eucitos unicelulares y de las células de las plantas (8), existe una enzima, la telomerasa, que los mantiene del mismo tamaño al agregarles nuevos nucleótidos.

Una línea de investigación diferente, de la que se espera que podrá proveer una gran cantidad de datos relevantes, tiene que ver con el manejo de la expresión y la reorganización de los genes, principalmente de los que producen proteínas inhibitoras o factores promotores del crecimiento.

2) Deterioro del sistema inmune

Esta teoría propone que las fallas del sistema son la causa de las enfermedades y de la muerte, por lo que el envejecimiento puede considerarse como el resultado del deterioro de las funciones de reconocimiento de lo propio y de lo extraño.

Las mutaciones superpuestas y los cambios postraduccionales pueden conducir a una serie de defectos en la estructura de las proteínas que resultan en una pérdida progresiva de las capacidades de reconocimiento celular, típicas de la función del sistema inmune. Si las mutaciones somáticas producen un antígeno de superficie aberrante, el resultado puede hacer que el sistema inmune identifique a las células propias como extrañas y las destruya. Esto representa la base para la hipótesis del envejecimiento debido a la autoinmunidad, en la que los cambios que se manifiestan con la edad son secundarios al aumento de las reacciones de histoincompatibilidad de baja intensidad que son similares a las del autorrechazo (4).

Con el aumento en la edad, las funciones de reconocimiento del sistema inmune que normalmente le permiten detectar a las células cancerosas que inician su desarrollo, pueden hacerse más laxas y permitir la proliferación celular sin oposición y en última instancia no identificar el crecimiento canceroso obvio. La incidencia del cáncer se eleva con el avance de la edad, que según Burnet (en 4), sugirió, se debe a que se incrementan los “*clones prohibidos*” de linfocitos que no deberían existir y que producen anticuerpos contra los antígenos propios. Esto puede ser la causa de la presencia aumentada de anticuerpos antinucleares, reumatoides y antitiroideos, en algunos adultos de edad avanzada que desde otros puntos de vista están sanos, lo que también sugiere que el sistema inmune cambia con la edad.

Un factor principal en la declinación del sistema inmune con la edad, es la respuesta reducida de los linfocitos T y B a una gran variedad de estímulos de proliferación. La glándula del timo, cuyo papel es la preparación de los linfocitos T que regulan la función inmune, puede involucionar al inicio de la madurez sexual, por lo que en el adulto mayor la producción de las hormonas del timo disminuye, hasta niveles indetectables. La mayoría de las fallas en los linfocitos T, relacionadas con la edad, pueden revertirse por la administración de las hormonas del timo como la timocina alfa y beta y las linfocinas del tipo de la interleucina 1 y 2 (4).

Es probable que las fallas inmunológicas relacionadas con la edad, no sean las causas de todos los fenómenos que se presentan con el envejecimiento, de hecho la involución del timo puede estar genéticamente programada.

3) Mutaciones somáticas

La acumulación de daños en los componentes de las células resulta en la alteración de las funciones celulares, por lo que el envejecimiento puede representar el efecto sumado de esos daños a nivel de algunas moléculas, como las de los ácidos nucleicos y las proteínas.

No obstante que son varias las fuentes de evidencia que sugieren que la longevidad está genéticamente controlada, el efecto de los factores ambientales no se puede dejar de tomar en cuenta,

dado el concepto de “*continuidad fisiológica*” que Carrel propuso en 1931. Ahora parece estar claro que una exposición suficiente a varios factores del ambiente, como la radiación y los agentes químicos, puede acortar la vida aun en personas nacidas con una constitución sólida. Por otro lado, Leffell y Brash (9) opinan que el evitar los factores dañinos del ambiente, tales como la luz del sol y los productos químicos dañinos, puede retardar el envejecimiento de los tejidos y prevenir las enfermedades que se asocian con el proceso de envejecer, como es el caso del cáncer.

Esto es particularmente cierto en personas que tienen defectos en los mecanismos de reparación del ADN, tales como los que padecen de *geroderma pigmentosum*. Los proponentes de la teoría del envejecimiento por mutaciones somáticas sugieren que la acumulación progresiva de las mutaciones en el ADN incapacita a las células individuales, lo que puede explicar por que las células que no se dividen o las células posmitóticas, como las del cerebro y los músculos, se deterioran rápidamente. El potencial de regeneración es más bajo en estos tejidos, y las células dañadas no pueden ser reemplazadas fácilmente, por lo que se les consideran los puntos débiles del envejecimiento (4).

Quizá las células que tienen un recambio rápido, tales como las de los epitelios, no acumulan daños apreciables que dependen del tiempo. Además de las mutaciones génicas, que por definición afectan al ADN, otros defectos relacionados con el envejecimiento pueden ocurrir al nivel de otras moléculas como las de las proteínas, cuyas alteraciones producen fallas en los procesos celulares, como la duplicación, transcripción y traducción, que se concluye con la síntesis de proteínas defectuosas (4).

La síntesis defectuosa de componentes celulares clave, puede tener un efecto crítico en las funciones de las células a largo plazo. La pérdida de la especificidad enzimática puede generar una reacción en cadena de moléculas aberrantes, como lo propuso Orgel (en 4 y 5) en su teoría del envejecimiento debida al “*catástrofe de errores*”. La presencia de componentes moleculares alterados, tales como los diversos receptores a la insulina, algunas enzimas clave y los factores de coagulación de la sangre, pueden explicar el aumento, relacio-

nado con la edad, en la incidencia de enfermedades como la diabetes mellitus y la aterosclerosis. Sin embargo, una gran cantidad de investigaciones, en particular sobre la fidelidad en la síntesis de proteínas, no han aportado las evidencias para apoyar la hipótesis de Orgel. De esta manera y aunque está bien establecido que existe una frecuencia baja, pero medible, de errores en la expresión de la información génica a todos los niveles, no hay evidencia de que estos errores sean responsables del envejecimiento.

4) Acumulación del daño producido por los radicales libres del oxígeno

Estas especies de alta reactividad oxidativa, pueden dañar a los componentes celulares, por lo que el envejecimiento se puede considerar como el daño acumulado debido a dichos radicales.

A partir de que el oxígeno participa en la degradación de los combustibles metabólicos por medio de las enzimas de la mitocondria (10), los radicales libres se generan como intermediarios, que por tener un electrón desapareado, son altamente inestables y por lo tanto potencialmente son agentes oxidantes destructores. En el caso del oxígeno, el radical más importante es el superóxido. Estos radicales se generan como producto normal de las reacciones enzimáticas, como la respiración o por medio de la influencia de factores externos, tales como el humo del cigarro, algunas drogas y las radiaciones ionizantes.

Estos radicales reaccionan con varios de los componentes celulares, que incluyen a los ácidos nucleicos y a las proteínas, lipoproteínas y la colágena del tejido conjuntivo. Puede ser que este daño no sea reparado o sólo se repare parcialmente al paso del tiempo, de tal manera que las alteraciones se acumulan con la edad y pueden causar o exacerbar el proceso del envejecimiento.

Harman (en 4) ha demostrado que la longevidad de los roedores puede prolongarse con una alimentación que incluya productos antioxidantes, como la vitamina E, que atrapan los radicales libres antes de que puedan interactuar con los componentes celulares y dañarlos. Algunos investigadores han concluido que el envejecimiento se debe, cuando menos en parte, a la acumulación gradual y con-

tinua del daño causado por los radicales libres. Por ejemplo, al agregar los antioxidantes a las dietas de los ratones, se encontró un aumento en la extensión de su longevidad de 14.5 a 18.3 meses. La vitamina E (alfa tocoferol), la vitamina C (ácido ascórbico), la cisteína, el hidroxitolueno butilado (BHT), y la beta mercaptoetilamina, han demostrado que tienen ese mismo efecto de prolongar la vida.

Cutler (en 4) reportó que existe una correlación significativa entre la actividad de la superóxido dismutasa (SOD) y la longevidad de los primates, incluyendo al hombre. Estos investigadores sugieren que el aumento evolutivo en longevidad, de varias especies de primates, se correlaciona directamente con un incremento en la actividad de la enzima. También se ha demostrado una correlación positiva entre la concentración en el suero del beta caroteno, otro de los agentes que atrapan radicales libres y el potencial máximo de longevidad de otras especies de mamíferos. Sin embargo, otros experimentos no apoyan la hipótesis de que el daño causado por los radicales libres, sean la causa fundamental del envejecimiento biológico. Por ejemplo, no hay una pérdida significativa en la actividad de la SOD durante el envejecimiento de varios animales, ni se abaten los niveles de los antioxidantes como el beta caroteno. Las células que se hacen crecer en tensiones de oxígeno bajas, para evitar la formación de radicales libres, no aumentan de manera significativa su longevidad.

Los daños producidos por los radicales libres probablemente jueguen algún papel en el envejecimiento celular y de los organismos, pero este proceso continúa aun cuando la producción de los radicales libres se mantiene al mínimo.

5) Entrecruzamiento de macromoléculas y estructuras celulares

Los enlaces anormales que se forman entre los componentes celulares, tales como las proteínas y el ADN, resultan en la alteración de la fisiología celular, por lo que el envejecimiento puede representar el daño acumulado en las macromoléculas.

Entre las proteínas en que se puede presentar este fenómeno, se encuentra la colágena. Esta es una molécula formada por tres segmentos que es

secretada por los fibroblastos a la matriz extracelular de casi todos los tejidos. El número de entrecruzamientos en esta proteína se incrementa con la edad, lo que resulta en un aumento progresivo de su insolubilidad. Este proceso puede estar relacionado con la base ultraestructural del endurecimiento de las arterias y de las articulaciones; también pueden dañar la perfusión celular al impedir la difusión de los nutrientes (4).

Los entrecruzamientos en el ADN o en las proteínas que modulan a los genes, como las histonas, pueden alterar la expresión del material genético. La modificación de los constituyentes de las membranas celulares por el entrecruzamiento de las proteínas, puede afectar el reconocimiento celular durante el crecimiento y la respuesta inmune, además de perturbar las funciones que dependen de las proteínas y los ácidos nucleicos que se han entrecruzado.

Una manera en que ocurre el entrecruzamiento es por medio de la glucosilación no enzimática, en que las moléculas de azúcar se pueden unir a las estructuras de las proteínas, como la colágena, y a los ácidos nucleicos y forman una serie de productos inestables, denominados AGE (Advanced Glycosylation End products), que de acuerdo con Cerami y colaboradores (11), son moléculas derivadas de la combinación no enzimática de la glucosa con las proteínas, que pueden encadenar a las moléculas vecinas, forjando el entrecruzamiento.

Los productos AGE, tienen funciones de marcadores en células como los eritrocitos, los cuales, al paso del tiempo, los acumulan en su superficie. Estas moléculas entrecruzadas son reconocidas por los macrófagos, como señales de agotamiento de la función del eritrocito y proceden a fagocitarlo y retirarlo de la circulación. Este mecanismo de limpieza puede hacerse menos eficiente con el avance de la edad (11).

Tales entrecruzamientos se acumulan con el tiempo, de una manera similar a como sucede con los cambios relacionados con la edad causados por los radicales libres. Por supuesto, el entrecruzamiento mediado por la glucosa, como la base del envejecimiento, representa que este fenómeno en la diabetes puede ser acelerado, pues los cambios rela-

cionados con la edad, tales como el engrosamiento de las membranas basales del riñón, se parecen a los cambios que ocurren en la diabetes (4).

La glucosa puede afectar la función de los genes no sólo por medio de los cambios cromosómicos mediados por el entrecruzamiento y los rompimientos de las hebras del ADN, sino también por el efecto directo sobre la función génica (11).

Es posible que el entrecruzamiento pueda ser inhibido con ciertas drogas que interrumpen el proceso, como la aminoguanidina que ha sido probada experimentalmente por Cerami y colaboradores (11). Los estudios que se llevan a cabo pueden determinar si la intervención para disminuir la tasa de formación de estos puentes en las macromoléculas pueden prolongar la vida.

6) Causas metabólicas

El agotamiento del metabolismo puede llevar al deterioro de los organismos y el envejecimiento puede representar este agotamiento.

En 1935 McKay y sus colaboradores (en 4), demostraron que las dietas bajas en calorías, aplicadas a roedores en desarrollo, causaron un retardo en el crecimiento y un aumento en la longevidad. Los animales que mostraron el mayor retardo en el crecimiento, vivieron cerca del doble que los animales que se alimentaron con una dieta normal. Además, el incremento en la longevidad se asoció con el retardo en la aparición de tumores y cambios degenerativos, lo que indicó un posible retraso en el proceso de envejecimiento. La evidencia experimental parece haber eliminado el retardo de la maduración, la obesidad y la disminución de la tasa metabólica, como explicaciones para el aumento de la longevidad, debida a la restricción calórica. En 1996 Weindruch (12) reportó, entre otros datos, los resultados de varios experimentos sobre restricción calórica, llevados a cabo en primates no humanos durante cinco años, en los que encontró diferencias importantes de disminución de algunos parámetros como la presión sanguínea, los niveles de glucosa, de insulina y de triglicéridos, al compararlos con los controles.

Otras explicaciones posibles para el aumento en la longevidad, con la restricción calórica, incluyen

la disminución de la velocidad a la que se llevan a cabo varios procesos metabólicos específicos. La ingestión reducida de nutrientes proveerá menos estímulos para la liberación de hormonas que promueven la proliferación, como la insulina, los factores de crecimiento parecidos a insulina y la hormona del crecimiento, lo que reduce las tasas de recambio celular y quizá pospone el agotamiento del potencial de multiplicación celular. la restricción calórica puede ser un paralelo de la situación en el medio natural, de tal manera que los animales a los que se les han restringido las calorías viven de manera más natural y los bien alimentados del laboratorio son menos longevos (4).

En 1997, Lamberts y colaboradores (13) tratan sobre un aspecto específico de los cambios en el metabolismo, relacionados con las hormonas y opinan que: La mayoría de las personas que han envejecido, mueren de aterosclerosis, de cáncer o de demencia; pero, en los adultos mayores, la pérdida en fuerza muscular que genera la fragilidad, es el factor limitante que evita que un individuo tenga la oportunidad de vivir independientemente hasta su muerte. Durante el envejecimiento normal, son tres los sistemas hormonales que muestran una disminución en las concentraciones de las hormonas circulantes: 1) Los estrógenos en la menopausia y la testosterona en la andropausia, 2) La dehidroepiandrosterona y su variante sulfatada, en la adrenopausia y 3) El eje de la hormona del crecimiento/factor de crecimiento I, parecido a insulina, en la somatopausia.

Los cambios físicos durante el envejecimiento han sido considerados como fisiológicos, sin embargo existen evidencias de que algunos de ellos están relacionados con la disminución de la actividad hormonal mencionada. Sin embargo, estos autores (13) opinan que hay una variación considerable en el efecto de los procesos de envejecimiento, en los individuos sanos. Algunas personas muestran alteraciones mayores en las funciones fisiológicas al envejecer y otras prácticamente no las experimentan. Por lo tanto, es muy útil distinguir entre los patrones generales del envejecimiento y los considerados como de envejecimiento con éxito. Las funciones génicas, los estilos de vida y las inversiones de la sociedad para garantizar un ambiente seguro y sano, son aspectos importantes de un envejecimiento con éxito.

Tradicionalmente el proceso de envejecimiento ha incluido el desarrollo de la fragilidad física hacia el final de la vida, lo que ha sido considerado como fisiológico e inevitable. Sin embargo, en la actualidad se ha hecho evidente que no es necesario aceptar el estereotipo sombrío del envejecimiento como un proceso inalterable de disminución y pérdida de capacidades. Para estos autores la meta a lograr debe ser *“un incremento en años de vida sana, con un intervalo completo de capacidades funcionales, en cada uno de los estados de la vida”*. Tal comprensión de la morbilidad puede, en muchos casos, obtenerse por la aplicación de medidas que tienen que ver con el estilo de vida, pero muchos de los aspectos del proceso de envejecimiento del sistema endocrino, invitan al desarrollo de programas médicos de rutina que ofrezcan terapias a largo plazo con una o varias hormonas, para retardar el proceso del envejecimiento y para permitir que las personas vivan por períodos más largos en un estado relativamente intacto (13).

Las modificaciones a los estilos de vida sedentaria con el ejercicio, pueden jugar un papel importante en el aumento de la longevidad. Sin embargo, no está claro si los procesos de envejecimiento o de enfermedad son modificados por el ejercicio. Mientras que los datos apoyan el incremento en longevidad de los organismos sometidos a la restricción calórica o al ejercicio, la extrapolación de estos datos a los humanos no es completamente válida, pues se requieren entre 10 y 20 años para tener datos suficientes para saber si el resultado en los humanos, es como en los roedores y otras especies (12). Así, las causas metabólicas tampoco pueden ser las únicas responsables del envejecimiento.

En 1995 Knight (14), publica una clasificación de las diversas teorías que existen para explicar el fenómeno del envejecimiento, entre las que se encuentran las ya discutidas, que se muestra en la Tabla I.

En 1996, Coxal y Kirkwood (15) proponen, desde el punto de vista de la biomatemática y como una forma más de explicar las causas del envejecimiento, la teoría de las redes. En ésta, consideran que la acumulación del daño en las mitocondrias, las proteínas, así como el efecto de los radicales

TABLA I

 CLASIFICACION DE KNIGHT DE LAS TEORIAS
 SOBRE EL ENVEJECIMIENTO (14)

- 1) Estocásticas:
 - Mutaciones somáticas
 - Catástrofe de errores
 - Glucosilación (no enzimática) de proteínas
 - 2) Del desarrollo:
 - Inmune
 - Neuroendócrino
 - 3) Del proceso programado:
 - Basadas en el genoma
 - 4) Del efecto de los radicales libres
-

libres, son elementos que se entrelazan en un sistema de redes, que conducen al proceso de pérdida de capacidades, como un resultado de la integración entre ellos. Por ejemplo: se integra la contribución de las mitocondrias defectuosas, de las proteínas aberrantes y del efecto de los radicales libres, que incluyen la protección de las enzimas antioxidantes y de los atrapadores proteolíticos.

Los modelos de simulación no sólo confirman y explican muchos de los hallazgos experimentales, como son: el incremento en la fracción de las proteínas inactivas; el aumento significativo de la vida media de las proteínas, de la cantidad de mitocondrias dañadas y la caída en la generación de energía por la mitocondria, sino que también se demuestra la manera en que se pueden hacer interaccionar los postulados de las diferentes teorías, lo cual no sería posible, sino el enfoque de la teoría de redes.

En algunas simulaciones, por ejemplo, el mecanismo que conduce al colapso final, parece ser una consecuencia de la cooperación entre las reacciones mitocondriales y las citoplásmicas; así, la mitocondria es responsable de un cambio gradual, a largo plazo, que finalmente dispara una asa (bucle) de errores citoplásmicos de corta duración (15).

En 1991, Michael R. Rose (2), en el prefacio de su libro intitulado *Evolutionary Biology of aging*, propone que el envejecimiento se puede tomar

ahora como un problema que está en camino de tener una solución científica. Esto de inmediato origina dos preguntas que tienen que ver con definiciones. Primero, “¿qué significa envejecimiento?” este es un problema cargado de teorías, pero, por el momento, se puede usar este concepto para referirse “al proceso autónomo de deterioro que los adultos de la mayoría de las especies parecen llevar a cabo conforme la edad cronológica se incrementa”. Segundo, el término *solución*, también es un concepto problemático. Es evidente, que la ciencia no aporta conclusiones que agoten todas las posibilidades de nuevos descubrimientos. Los problemas científicos no tienen soluciones como las del jaque mate del ajedrez, así como que no puede ser el caso de que la respuesta final a todas las preguntas científicas sobre el envejecimiento se pueda encontrar pronto.

La expresión de Medawar (en 2) sobre “*el problema biológico sin solución*”, se debe referir a ciertos aspectos del problema que se han resuelto en un sentido limitado. Para un biólogo evolucionista son ejemplos obvios de tales soluciones: 1) el de la adaptación por medio de la teoría de la selección natural y 2) la solución del problema de la herencia por medio de las teorías de la genética. Sin embargo, ningún biólogo evolucionista serio sugeriría que se han dicho las últimas palabras sobre los tópicos de la adaptación y de la herencia, pero es evidente que existen bases sólidas que se han formado a partir de los trabajos sobre estas áreas. Entonces se puede decir que se tienen los cimientos para buscar una solución al problema del envejecimiento, en el mismo sentido que se puede argumentar que se tienen para el problema de la adaptación. La base de esta solución es el resultado teórico de que la selección natural tiende a disminuir con la edad en los organismos que no se reproducen por bipartición.

Es así como Rose (2), basado en esta premisa central, intenta estudiar el proceso del envejecimiento como un todo, desde la perspectiva de la biología evolutiva. El primer paso en esta síntesis es el de reformular la definición de envejecimiento y la crítica de los métodos para estudiarlo.

Desde luego, no se propone que la evaluación del envejecimiento sea la única vía productiva para

la investigación sobre este tema. Rose (2) considera que este enfoque aporta las bases esenciales para investigar el envejecimiento, tanto en lo que respecta a la teoría como a los sistemas experimentales. Es decir que la biología evolutiva del envejecimiento, más que, por ejemplo, la biología celular, debe ser el núcleo intelectual de la gerontología. Esto no niega el valor de las técnicas y de los resultados experimentales que ya se han desarrollado dentro de la biogerontología. Sobre éstos se piensa que les ha faltado el enfoque indispensable que la biología evolutiva del envejecimiento puede aportar para el campo considerado como un todo.

REFERENCIAS

1. Turner B S (1989) Ageing, status politics and sociological theory. *Br J Sociol* 40 (4):588-606.
2. Rose M R (1991) *Evolutionary biology of aging*. Oxford University Press, New York, NY, USA, p. 221.
3. Hayflick L (1996) *How and why we age*. Ballantine Books, New York, NY, USA, p. 377.
4. Goldstein S, Gallo J J y Reichel W (1989) Biological theories of aging. *AFP* 40 (3):195-200.
5. Hayflick L (1980) The cell biology of human aging. *Sci Amer* 242 (1):42-49.
6. Perls T T (1995) The oldest old. *Sci Amer* 272 (1):50-55.
7. Finch C E y Tanzi R E (1997) Genetics of aging. *Science* 278:407-411.
8. Greider C W y Blackburn E H (1996) Telomeres, telomerase and cancer. *Sci Amer* 274 (2):80-85.
9. Leffell D J y Brash D E (1997) Sunlight and skin cancer. *Sci Amer* 275 (1):38-43.
10. Wallace D C (1997) Mitochondrial DNA in ageing and disease. *Sci Amer* 277 (2):22-29.
11. Cerami A, Vlassara H y Brownlee M (1987) Glucose and aging. *Sci Amer* 256 (5):82-88.
12. Weindruch R (1996) Caloric restriction and aging. *Sci Amer* 274 (1):32-38.
13. Lamberts S W J, van der Beld A W y van der Lely A J (1997) The endocrinology of aging. *Science* 278:419-424.
14. Knight J A (1995) The process and theories of aging. *Ann Clin Lab Sci* 25 (1):1-12.
15. Kowal A y Kirkwood T B L (1996), A network theory of ageing: the interactions of defective mitochondria, aberrant proteins, free radicals and scavengers in the ageing process. *Mutat Res* 316 (5-6):209-236.

PARTICIPACIÓN DE LAS PROTEÍNAS SUPRESORAS DE TUMORES (RB Y p53) Y LOS COMPLEJOS CDK-CICLINA EN EL CONTROL DEL CICLO CELULAR

Rebeca López Marure, Luis Sánchez Sánchez, Ma. Antonieta Chávez González y Benny Weiss Steider. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM. Unidad de Investigación en Diferenciación Celular y Cáncer.

RESUMEN

Todas las células de los eucariotas poseen mecanismos moleculares comunes para regular la progresión del ciclo celular en los que participan señales positivas y negativas de origen intra o extracelular. Esta revisión resume el conocimiento actual del control molecular de las proteínas supresoras de tumores RB y p53, la familia de proteínas cinasas dependientes de ciclinas (CDK) y los inhibidores de estas proteínas cinasas (CDKI). Mientras que los complejos CDK-ciclina permiten la transición en diferentes fases del ciclo celular (señales positivas), los inhibidores de las CDK abaten su función e inducen que el ciclo se detenga por lo general en las fases G0 o G1 (señales negativas). Es en gran parte debido a estos mecanismos que las proteínas RB y p53 funcionan como frenos del ciclo celular, y por ende de la proliferación celular.

Palabras Clave: Ciclo celular, RB, p53, CDK, CDKI.

ABSTRACT

All eukaryotic cells have common molecular mechanisms to regulate the progression of the cell cycle. These mechanisms involve positive and negative signals of an intracellular or extracellular origin. This review summarizes the current knowledge of the control of the cell cycle by the growth suppressor proteins (RB and p53), the

ABREVIATURAS: cdc: ciclo de división celular; RB: proteína codificada por el gen del retinoblastoma; p34^{cdc2}: proteína cinasa codificada por el gen cdc2; CDK: proteínas cinasas dependientes de ciclinas; CDKI: inhibidores de proteínas cinasas dependientes de ciclinas; E2F: factor 2 de alargamiento; PCNA: antígeno nuclear de células en proliferación; E2, región promotora viral E2; E1A, proteína de adenovirus E1A; HPV16: virus del papiloma humano-tipo 16.

family of cyclin-dependent kinases proteins (CDK) and the CDK inhibitors (CDKI). Since that CDK-cyclin complexes permit the phase transitions of the cell cycle (positive signals), the inhibitors of CDK reduce their function inducing an arrest usually stopping in G0 or G1 phases of cell cycle (negative signals). It is through these mechanism that RB and p53 proteins function as a break of cell cycle and therefore of the cellular proliferation.

Key words: Cell cycle, RB, p53, CDK, CDKI.

INTRODUCCIÓN

El que una célula prolifere o se mantenga detenida en las fases G0 o G1 del ciclo celular, se determina por una serie de mecanismos moleculares que lo controlan. Estos fenómenos incluyen cambios cíclicos en la expresión génica y la activación de proteínas, como lo es la formación de los complejos entre las proteínas cinasas CDK y las ciclinas, que actúan como reguladores positivos de la proliferación, cuya actividad puede ser regulada negativamente por las proteínas RB y p53.

La activación de las CDK requiere de su asociación con proteínas reguladoras, las ciclinas, cuya expresión está asociada al ciclo celular, de esta manera, la expresión de las distintas ciclinas es un elemento esencial en el control de la actividad de las CDK en cada fase del ciclo. Las CDK deben ser fosforiladas, en residuos de tirosina, para tener una activación completa y adquirir su actividad de seril-treonil-proteínas cinasas, pero estas fosforilaciones sólo pueden ocurrir si la CDK está unida a una ciclina. En contraposición, su actividad es regulada negativamente por la fosforilación, en residuos de treonina, o por la asociación con proteínas específicas que actúan como inhibidores no competitivos, los CDKI.

En el control del ciclo celular, no sólo participan este tipo de proteínas que a continuación serán descritas con detalle, sino además muchas otras proteínas y genes, que actúan en conjunto con factores inhibidores o inductores de la proliferación, y determinan el que una célula proliferé, se diferencie o se comprometa a destruirse por medio de la apoptosis.

PARTICIPACIÓN DE LA PROTEÍNA DEL RETINOBLASTOMA RB EN EL CONTROL DEL CICLO CELULAR

El producto del gen del retinoblastoma o proteína RB es una fosfoproteína nuclear de 105 kDa que es expresada en células que se encuentran o no en división, y es diferencialmente fosforilada, sobre residuos de serina y treonina, durante el ciclo celular. La proteína RB tiene un papel muy importante

en el control de la división celular y la entrada a la fase S en células de mamífero (1); también ha sido demostrada su función en la supresión de tumores. No sólo controla la progresión del ciclo celular, sino que también participa en el desarrollo y la diferenciación de algunos tipos celulares (Tabla I).

La pérdida de la función de la RB se asocia con deleciones en el gen que dan lugar a tumores retinales invasivos y otras neoplasias. La introducción de un ADN complementario de la RB silvestre, en líneas celulares derivadas de una variedad de estos tumores, puede suprimir algunos de sus fenotipos transformados, demostrando así la importancia de este gen en la transformación celular. Esta actividad supresora de tumores está asociada a su habilidad para bloquear la progresión de la fase G1 a la S; de hecho la expresión de la RB durante la fase G1 temprana inhibe la progresión a la fase S (1).

TABLA I

PROPIEDADES DE LA PROTEÍNA RB	
Funciones	- Control de la división celular y entrada a la fase S en células de mamífero, previene la activación del complejo de duplicación. - Desarrollo y diferenciación de ciertos tipos celulares. - La pérdida de su función resulta en retinoblastomas y otros tumores de humanos.
Localización cromosómica	13 q 14
Masa molecular	105 a 107 kDa
Tamaño de la proteína	928 aminoácidos
Proteínas nucleares a las que se une	E2F, ATF-2, MyoD, c-Abl, Elf-1, PU-1, UBF, BRG-1, Mdm-2 y proteínas virales con capacidad transformante: adenovirus E1A, antígeno T grande de SV40, HPV-16, proteínas E7.
Promotores génicos a los que se asocia	Gen de la proteína cinasa p34 ^{cdc2} =CDK1
Tipos de tumores en los que está presente	Retinoblastomas, osteosarcomas y otros.

Regulación de la actividad de la proteína RB por fosforilación

La actividad inhibitoria de la proliferación de la RB depende de su estado de fosforilación. La forma de la RB no fosforilada carece de actividad inhibitoria, la RB hipofosforilada (correspondiente a la forma activa) predomina en G1 y su fosforilación por las CDK produce una forma hiperfosforilada (correspondiente a la forma inactiva), que permite la transición de las células de G1 a S (2) (Fig 1). Estas fosforilaciones de la proteína se llevan a cabo por los complejos CDK-ciclina, que posteriormente se mencionarán con mayor detalle.

Unión de la RB a factores de transcripción y proteínas

Se ha demostrado que el factor E2F, que se requiere para la entrada a la fase S, es un blanco importante de la RB (3). Además, se ha descrito que la unión de proteínas de adenovirus a la RB, las cuales inducen proliferación celular descontrolada, previenen su interacción con el E2F. La activación de la región promotora viral E2 (la cual posee dos sitios con los que puede enlazarse a el E2F), depende de la interacción entre la proteína de adenovirus E1A y la RB. De manera que tanto la fosforilación de la RB durante la transición G1 a S como su unión a proteínas virales, libera la forma activa del E2F que induce al promotor de E2 y

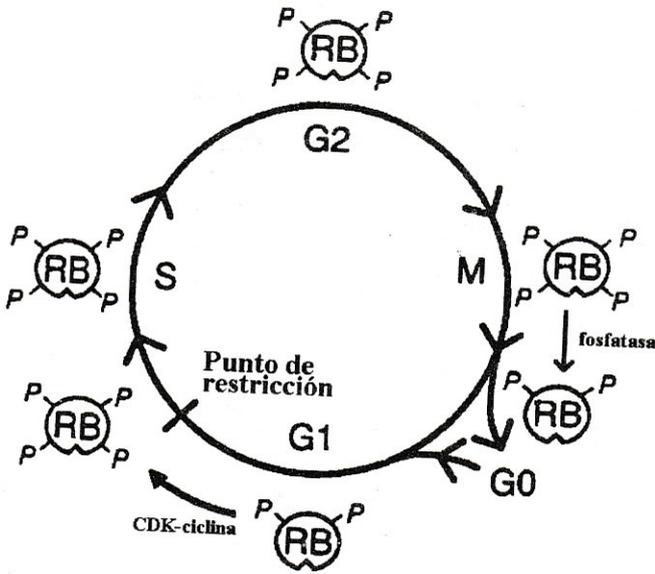


Figura 1. La fosforilación de la proteína de retinoblastoma RB es dependiente del ciclo celular. En su forma activa la RB se encuentra en un estado hipofosforilado durante G1 temprana, después se fosforila, pocas horas antes de la transición a S, por medio de un complejo CDK-ciclina, que inactiva a la RB que permanece así durante G2 y la mayor parte de M. La proteína RB es desfosforilada parcialmente durante la fase M tardía, por la acción de una fosfatasa aún no identificada, para entrar a la fase G0 o G1 en su forma activa.

produce proliferación celular (4). Los sitios de enlace al E2F se encuentran presentes en un gran número de genes cuya expresión está regulada en una manera dependiente del ciclo celular como: c-myc, b-myb, timidina cinasa, dihidrofolato reductasa, ADN polimerasa y al mismo gen de E2F. Estos datos sugieren un modelo en el cual la RB hipofosforilada inhibe la función del factor de transcripción E2F, por medio de su enlace directo, y de ese modo previene la expresión de genes cuyos productos regulan la progresión en el ciclo celular (Fig 2).

Parte de la actividad transformante de las proteínas E1A, el antígeno T largo del virus SV40 o la proteína E7 del HPV-16, radica en su capacidad de enlazar a la forma activada de la RB. Otros factores de transcripción a los que se puede enlazar la RB son: Elf-1, MyoD, ATF-2, PU-1, UBF, BRG-1, MDM2 y la proteína cinasa nuclear c-Abl, unión que resulta en la inactivación de la cinasa (Tabla I). El enlace de oncoproteínas virales a la RB requiere dos segmentos, no consecutivos, de aminoácidos en la proteína RB, que se conocen como cavidad A/B. Esta cavidad es necesaria para

interaccionar con oncoproteínas virales, pero no es suficiente para inhibir la proliferación celular. Los aminoácidos del carboxilo terminal, fuera de la cavidad de A/B, son necesarios para la actividad supresora del crecimiento inducida por la RB.

Miembros de la familia de proteínas RB

La familia de proteínas RB está formada por las proteínas RB, p107 y p130. Las proteínas p107 y p130 tienen actividad supresora, pero solo se han encontrado formas mutadas de la RB en cáncer de humano. Es posible que las proteínas p107 y p130, sean funcionalmente redundantes y que solamente la pérdida de ambos genes, en la misma célula, cause inhibición del crecimiento. La posible redundancia en su función radica en que ambas proteínas comparten su habilidad para interaccionar con el E2F del tipo 4 y los complejos CDK-ciclina A o CDK-ciclina E (3).

Distintas investigaciones han revelado que la RB es más importante en la inhibición de la proliferación que las p107 y p130. Es por ello, que una proteína que funciona como inhibidor de las CDK (p16), la cual previene la fosforilación de los tres miembros de la familia de las RB, requiere sola-

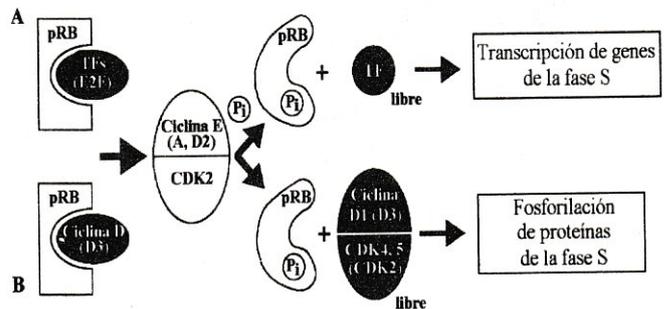


Figura 2. Modelo tentativo de las posibles relaciones entre los complejos CDK-ciclina y la RB. (A) En su estado hipofosforilado, la RB inhibe la progresión del ciclo en G1, por medio de su unión con factores de transcripción (TFs) tales como el E2F. La fosforilación de la RB por los complejos CDK-ciclina específicos, causa la liberación de estos factores y se produce la activación de genes de la fase S. (B) Las proteínas celulares ligadas por la RB pueden incluir no sólo factores de transcripción, sino también miembros de la familia de las ciclinas, por ejemplo, las ciclinas D1 y D3. La liberación de estas ciclinas (en respuesta a la fosforilación por los complejos CDK que contienen otras ciclinas), puede entonces resultar en la activación funcional de la ciclina D1 (D3) asociada a la CDK. Los términos genéricos “genes y proteínas de la fase S”, se usan para denotar genes no identificados o sustratos que participan en la progresión hacia la fase S.

mente la presencia de la RB funcional para detener el ciclo celular (5). Se ha podido determinar que las p107 y p130 contienen un dominio dentro de la región requerida para enlazar las proteínas virales, llamada región espaciadora, con la que se asocian a los complejos CDK2-ciclina E o CDK2-ciclina A. Ambos complejos fosforilan a las p107 y p130 *in vitro*, y de esta manera controlan su actividad inhibidora. La transfección de las p107 o p130 detiene en la fase G1 a varios tipos celulares (6).

Se ha mostrado que la sobre-expresión de la p107, puede inhibir la fosforilación de la RB por los complejos CDK2-ciclina A o CDK2-ciclina E. Por lo tanto, la p107 puede causar que el ciclo se detenga en G1 por medio de dos mecanismos: uno que incluye el enlace e inactivación de los complejos CDK-ciclinas, y otro en que participa el enlace e inactivación de factores promotores del crecimiento celular como el E2F (6). También se han dado evidencias de que la p107 puede enlazar ciclinas del tipo D; el complejo CDK4-ciclina D es capaz de fosforilar a la p107 *in vitro*. La proteína p107 se encuentra hipofosforilada en las fases G0 y G1 temprana del ciclo celular y es fosforilada a la mitad de G1, justo con la aparición de la expresión de la ciclina D. En contraste a la RB, la p107 aparece hipofosforilada al inicio de la fase S (3).

La proteína p130 es también regulada por medio de fosforilación. En células "quiescentes" se encuentra hipofosforilada y es fosforilada durante la progresión a G1. El momento en el cual la p130 es fosforilada, coincide con la fosforilación de la p107. La proteína p130 es inactivada por fosforilación por el complejo CDK4-ciclina D, y puede ser fosforilada por CDK2 en ensayos *in vitro*.

PARTICIPACIÓN DE LA PROTEÍNA p53 EN EL CONTROL DEL CICLO CELULAR

Otra proteína con función supresora de tumores y capaz de interrumpir la proliferación celular, es la proteína nuclear p53 que al igual que la RB, participa en la regulación de los puntos claves que controlan el ciclo celular. Se han dado evidencias de que la inactivación de la proteína trae como consecuencia transformación maligna. La función de la proteína p53 también se ha asociado a la inducción de apoptosis o a la diferenciación celular, por medio de interacciones específicas con los produc-

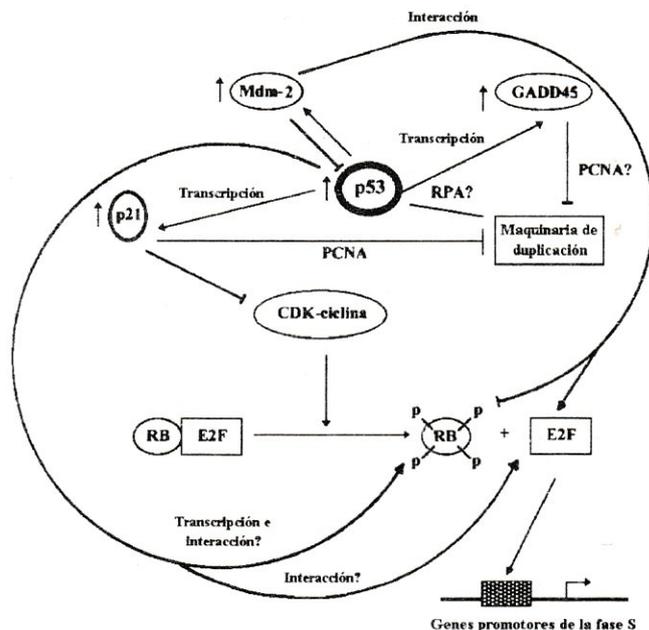


Figura 3. Diagrama de los mecanismos moleculares utilizados por la proteína p53 para detener el ciclo celular. La p53 puede detener el ciclo celular al inducir la expresión de la p21, que inhibe la actividad de las CDK y evita de esta manera la fosforilación de la RB. Otra manera en que p53 puede prevenir la progresión del ciclo es por inhibir la maquinaria de duplicación del ADN, por medio de su unión con la proteína RPA o por inducir la expresión de la proteína GADD45, que se une al PCNA y lo inactiva. La p53 puede inducir la sobre-expresión

tos de genes que controlan el ciclo celular y la apoptosis (7) (Fig 3).

La actividad de la p53 se incrementa en respuesta a fenómenos que permiten la proliferación anormal de las células, tales como daño en el ADN (por ejemplo, radiación) y la activación de oncogenes, por lo que se le ha atribuido una gran capacidad reparadora del daño en el ADN. Debido a ello, tiene una gran importancia en la protección de las células contra la neoplasia, disminuye la aparición de poblaciones de células mutantes y limita la tumorigenicidad de las células (Tabla II). Las vías fisiológicas por medio de las cuales la p53 protege al genoma son hasta ahora desconocidas. Se ha sugerido que la proteína p53 silvestre, detiene el ciclo celular en puntos clave definidos que permiten la reparación de las lesiones que ocurren en el ADN, durante la duplicación de las células. También ha sido relacionada con la diferenciación de células B, proceso que tiene que ver con los rearrreglos del ADN y en la espermatogénesis, un fenómeno que incluye etapas de reacomodo del

TABLA II

PROPIEDADES DE LA PROTEÍNA p53

Funciones	- Regulación de los puntos de control del ciclo celular y estabilidad genética. - Produce apoptosis. - Regulación de diferenciación y desarrollo. - La pérdida de su función se asocia con cáncer en humanos.
Localización cromosómica	17 p 13
Masa molecular	53 kDa
Tamaño de la proteína	393 aminoácidos
Proteínas nucleares a las que se une	GADD 45, Mdm-2, WAF-1, RB, bax, IGF-BP3, RGC.
Promotores génicos a los que se asocia	Gen de la ciclina G.
Tipo de tumores en los que está presente	En el 60% de todos los tumores humanos se ha observado a la proteína mutada.

ADN y recombinación acompañada de la reparación del mismo. Es importante notar que la reparación del ADN incluye otras vías alternativas y no todas son dependientes de p53.

Así como en el caso de la RB, las mutaciones en los dos alelos de la proteína p53, traen como consecuencia la pérdida de su función como freno del ciclo celular, efecto contrario a las mutaciones en oncogenes, en donde la transformación produce una activación permanente de su función. Esta pérdida de función puede ocurrir por medio de inserciones virales, rearrreglos o deleciones del gen, que traen como consecuencia la no expresión del mismo, o la producción de unidades no funcionales de la p53. La proteína, p53 puede ser inactivada por su unión al antígeno T del SV40 o por la degradación inducida por la proteína E6 codificada por el HPV. Sin embargo, el mecanismo predominante en la inactivación de la p53, parece ser una mutación puntual. Esta inactivación se asocia con cáncer en humanos, ya que se presenta mutada en más del

60% de los casos, lo que resalta su importancia en el proceso de tumorigenicidad.

La proteína p53 es fosforilada selectivamente por las CDK de las fases S, G2 y M. Tal fosforilación ocasiona un cambio conformacional y estimula su enlace a una secuencia específica del ADN. Por otro lado, se ha demostrado que la proteína p21, la cual es un inhibidor de las CDK, es inducida transcripcionalmente por daño en el ADN con la p53 como mediador (8). En fibroblastos diploides de humano, la radiación gamma provoca que el ciclo celular se detenga, lo que se correlaciona con la inactivación de los complejos CDK-ciclina. El complejo CDK2-ciclina E, en células irradiadas, es inhibido por la p21, por lo que se sugiere que el paro en G1; mediado por la radiación ionizante, ocurre por medio de un incremento en la expresión de la p53, que a su vez induce la expresión de la proteína p21 (Fig 3). Sin embargo, ésta no está limitada a la expresión de la p53, otros estímulos fisiológicos, como el contacto intercelular en un cultivo confluyente, o la exposición a citocinas como el TGF- β pueden inhibir la proliferación celular por la inducción de la p21. El TGF- β provoca una rápida inducción transcripcional de la p21, que en contraste al daño en el ADN, no es dependiente de la p53 silvestre, por lo que se concluye que el TGF- β y la p53 actúan por medio de distintos elementos en el promotor de la p21 (9).

Activación transcripcional por la p53 (genes blanco)

La proteína p53 posee propiedades de activación transcripcional al ser capaz de activar genes. Un gen activado por la p53 es el GADD45, que es inducido por agentes que causan daño en el ADN o interrumpen el ciclo celular. La función biológica de este gen es poco clara; sin embargo, se postula que puede interactuar con el PCNA, al modular su actividad. El PCNA es una proteína nuclear presente en complejos protéicos que se requiere para la duplicación y la reparación del ADN, y por lo tanto la modulación de su actividad por cambios en la expresión de la p53, es importante para la respuesta de daño en el ADN, dependiente de la p53 (Fig 3). La proteína Mdm-2, producto del proto-oncogen *mdm-2*, también se asocia con la p53. La sobre-expresión de la p53 induce un incremento en los niveles del ARN mensajero y la proteína. Esta

proteína interacciona con la p53 y modula negativamente su actividad inactivándola. La inducción del gen *waf-1* se asocia con la activación de p53 silvestre y es inducido en células conteniendo p53 silvestre, después de la exposición a agentes que dañan el ADN. La activación de *waf-1* codifica la inducción de un CDKI (p21), que sugiere una interacción entre la expresión de la p53 y el control del ciclo celular por medio de *waf-1*. También puede interaccionar con PCNA y modular su actividad *in vitro* (9). Se tienen evidencias de que un complejo que contiene la p53, en extractos celulares, puede enlazar a una secuencia dentro del gen de la RB, y que este sitio de enlace confiere activación por p53. El promotor de RB puede responder al estímulo de la p53; sin embargo, todavía no ha sido completamente demostrado que la RB sea un blanco de la p53.

El papel de la p53 en la apoptosis puede estar mediado por la inducción de moléculas que promuevan la muerte celular. Un ejemplo de ello es el gen *bax*, el cual tiene un efecto opuesto al gen *bcl-2* y parece acelerar la apoptosis; por lo tanto, *bax* representa un blanco para ser activado por la p53. La región del promotor *bax* contiene cuatro secuencias con homología a los sitios de enlace de la p53, y puede ser activado específicamente, en la apoptosis de manera dependiente de la p53.

Recientemente, el gen de la ciclina G se ha identificado como un blanco de la activación transcripcional de la p53. Es inducido en una manera dependiente de la p53 después de las irradiaciones. La más reciente adición a la lista de genes activados por la p53, es el gen de la proteína que enlaza al factor de crecimiento semejante a insulina (IGF-BP3) (7).

Proteínas celulares que se unen a la p53

Entre las proteínas que se pueden unir a la p53 se encuentran: TBP, dTAFII40 (hTAFII31), dTAFII60, CBF y Mdm-2 (8). Otras proteínas celulares que interaccionan con la p53 son: el producto del gen supresor de tumores WT1, el factor de transcripción Sp1, la proteína A de duplicación (RPA); las subunidades p62, XPB, XPD de TFIIH y CSB, una helicasa que participa en la transcripción acoplada a la reparación del rompimiento de nucleótidos.

Miembros de la familia de proteínas p53

La familia de proteínas de la p53, está formada por las p53, p73, y por la descrita recientemente p53cp. La proteína p73 tiene una gran homología con la p53 y comparte actividades similares, al inhibir la proliferación e inducir apoptosis, pero no se produce por daño en el ADN. Se encuentra en el cromosoma 1 mutado en cánceres como neuroblastoma y tumores del sistema nervioso, por lo que se le conoce como una proteína supresora de tumores. Por otro lado, la proteína p53cp (proteína que compite con p53), se une específicamente a los sitios consenso del ADN a los que se une la p53 y compite con ella, probablemente inactivándola.

PARTICIPACIÓN DE LAS PROTEÍNAS CINASAS DEPENDIENTES DE CICLINAS (CDK)

En una célula eucariótica en proliferación, la progresión ordenada de fenómenos en el ciclo celular, está controlada, además de por las proteínas RB y p53, por una familia de seril-treonil proteínas cinasas dirigidas por prolinas, las CDK, las cuales como ya se mencionó fosforilan a RB y p53. Las señales reguladoras mediadas por factores de proliferación, nutrientes y procesos intracelulares, como la duplicación del ADN, convergen sobre la familia de CDK y afectan la actividad de isoformas específicas para inducir la progresión a través de las distintas fases del ciclo celular (10).

El primer miembro identificado en la levadura *Schizosaccharomyces pombe* fue el gen *cdc2* y es el mejor caracterizado de esta familia, al ser mutado experimentalmente de manera que se pierda su función, causa un paro del ciclo celular en uno de los dos puntos discretos: en "start", que determina el inicio de la duplicación del ADN en un punto tardío de G1, o justo antes de la mitosis. El gen *cdc2* codifica una proteína seril-treonil-cinasa dirigida por prolina, de 34 kDa (p34^{cdc2}), cuya actividad regula el comienzo y final del ciclo celular. La actividad de cinasa de la p34^{cdc2} está determinada por su unión a diversos miembros de la familia de las ciclinas en diferentes etapas del ciclo (11). Las ciclinas de G1 (ciclinas C, D y E) regulan la actividad de la p34^{cdc2} en "start", y las ciclinas mitóticas, como la ciclina B, la regulan durante la interfase y la mitosis (10). En células de animales, la regulación del crecimiento y la división celular es más compleja que en

levaduras. En esta regulación participan una familia de proteínas relacionadas a la p34^{cdc2}, las cuales también necesitan unirse a ciclinas para activarse. En mamíferos, la proteína cinasa CDK2, la cual muestra una identidad del 65% con p34^{cdc2}, es la cinasa activa en el comienzo de la duplicación del ADN. Se asocia a diferentes ciclinas, lo que determina la especificidad de los sustratos fosforilados por el complejo CDK-ciclina. Dos de las ciclinas que se unen a la CDK2 son las A y E, ambas participan en el inicio y progreso de la duplicación del ADN y forman complejos con la proteína p107, con la RB y el E2F. La unión de la CDK2 a la ciclina E, determina la regulación del punto crítico de la fase G1, denominado punto de restricción "W", en células de mamíferos, que parece ser homólogo al punto "start" de levaduras (12).

Además de las ciclinas ya mencionadas, existen otros tres tipos, las ciclinas C, D y F (10). Hay tres miembros de las ciclinas D (1, 2 y 3), que han

despertado gran interés porque juegan un papel muy importante en el control del ciclo celular y la oncogénesis (Tabla III). Las proteínas CDK2, CDK5 y CDK6, se enlazan a las ciclinas D1 y D3. En macrófagos se ha descrito que la CDK4 se une a la ciclina D1 y la expresión del complejo CDK4-ciclina D1, aumenta en la transición G1 a S y declina en la fase S temprana. En células T, que no expresan ciclina D1, la CDK4 se asocia a las ciclinas D2 y D3. *In vitro* la ciclina D3 se enlaza fuertemente a la RB lo que sugiere que RB puede ser un sustrato *in vivo* de los complejos que incluyen este tipo de ciclinas. Las ciclinas C y F pueden unir a la CDK cuyos ADN complementarios se relacionan con la p34^{cdc2} (13).

Las diez CDK identificadas incluyen CDK2, CDK4 y CDK5 que muestran más del 40% de homología con p34^{cdc2}, en el dominio de la proteína cinasa. La CDK3, proveniente del gen *cdc28* aislado en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, aún

TABLA III

COMPLEJOS CDK-CICLINA EN EL CONTROL DEL CICLO CELULAR DE MAMIFEROS

	REGIÓN PSTAIRES	CICLINA ASOCIADA	PUNTO DE CONTROL DEL CICLO CELULAR	PROTEÍNAS ASOCIADAS
CDC2	PSTAIRES	ciclina A ciclina B	fase S o G2? fases G2-M	p107, E2F, p21, PCNA p21, PCNA
CDK2	PSTAIRES ciclina D	ciclina A ?	fase S	p107, E2F, p21, PCNA RB, p21, p27, PCNA, p16, p15
		ciclina E	fases G1-S	p107, E2F, p21, PCNA, p27 solo con TGF-β
CDK3	PSTAIRES	?	?	?
CDK4	PVSTVRE	ciclina D	fases G1-S	RB, p21, p27, PCNA, p16, p15
CDK5	PSSALRE	ciclina D	fases G1-S	RB, p21, p27, PCNA, p16, p15
CDK6	PLSTIRE	ciclina D	fases G1-S	RB, p21, p27, PCNA, p16, p15
CDK7	ND	ciclina H	ND	MAT1

ND, No determinado; P, prolina; S, serina; T, treonina; A, alanina; I, isoleucina; R, arginina; E, ácido glutámico; V, valina; L, leucina; región PSTAIRES, región consenso de fosforilación por las CDK.

no ha sido bien caracterizada. La actividad de los complejos CDK-ciclinas es regulada por mecanismos de retroalimentación que previenen la entrada prematura de las células a la siguiente fase del ciclo, antes de completar los acontecimientos bioquímicos necesarios en cada fase; tanto la actividad enzimática de las CDK como la función de las ciclinas, pueden ser reguladas positiva y negativamente por fosforilación y desfosforilación.

REGULACIÓN DE LAS CDK

Regulación por fosforilación

Las CDK deben ser fosforiladas para adquirir la activación total de su acción de cinasas (14). Los blancos de esta fosforilación son los residuos que bloquean el sitio de enlace al sustrato de la proteína en las CDK. La fosforilación de la treonina 160 en la CDK2 o 161 en la p34^{cdc2}, permiten que el sitio catalítico sea accesible para los sustratos. La cinasa activadora de CDK (CAK), responsable de la fosforilación de estas proteínas, es la cinasa MO15-CDK7, la cual requiere a su vez de la ciclina H para su actividad. Se ha sugerido que el enlace a la ciclina puede también contribuir a la fosforilación de la treonina 160 de las CDK. La ciclina B puede estimular la fosforilación de la CDK2 por la CAK *in vitro*, el enlace de la ciclina D estimula la fosforilación de CDK6 y la proteína CDK2 puede ser fosforilada por CAK aun sin estar unida a ciclina. Esto puede traer como consecuencia la formación de cinasas CDK2 monoméricas fosforiladas inactivas. Además de la CAK, las CDK son reguladas por un segundo paso de fosforilación, mediado por las proteínas tirosina cinasas provenientes de los genes *wee-1/mik-1*. La cinasa p34^{cdc2} se inactiva en la fase S por fosforilación en los residuos tirosina 15 y treonina 14. La fosfatasa CDC25 proveniente del gen *cdc25*, desfosforila la tirosina 15 y la treonina 14 al final de G2, por lo tanto induce actividad de cinasa en la p34^{cdc2} (15).

Regulación por inhibidores específicos (CKI)

Existen dos familias de inhibidores proteicos de los complejos CDK-ciclinas (CKI) que participan en la regulación negativa de su actividad (6 y 9). Los inhibidores de la familia 1, p21^{Cip1/waf1}, p27^{Kip1} y p57^{Kip2}, inhiben los complejos CDK-ciclinas de G1; y los de la familia 2, p16^{INK4a}, p15^{INK4b}, p18^{INK4c} y p19^{INK4d}, inhiben los complejos formados por las

CDK4 y CDK6. El inhibidor de las CDK que más ha llamado la atención es p21, el cual ha sido relacionado con la inhibición del ciclo celular, en respuesta al daño en el ADN. Si el ADN es dañado antes de la fase S, la p21 es capaz de prevenir que las células comiencen la duplicación del ADN; si el ADN es dañado en S, la p21 detiene la maquinaria de duplicación al unirse al PCNA (9). Los niveles de la p21 se incrementan en células "quiescentes" y su sobre-expresión bloquea la proliferación de células tumorales. En células normales de humano, la p21 forma un complejo cuaternario con una ciclina, una CDK y el PCNA, e inhibe la fosforilación de la RB. La p27 bloquea el ciclo celular en respuesta al TGF- β , así como en células inhibidas por contacto célula-célula. Este inhibidor se asocia a los complejos CDK2-ciclina E y CDK4-ciclina D2, previene su activación e inhibe a los complejos previamente activados y la fosforilación de RB. La p27 se encuentra muy conservada y se expresa en tejidos de humanos, siendo sus niveles de ARN mensajero similares en células en proliferación y "quiescentes". En las células Mv1Lu, la adición de TGF- β eleva la expresión de un inhibidor específico de las CDK4 y CDK6, conocido como p15; así mismo, induce la liberación de la p27 de las CDK4 y CDK6, lo que sugiere que la liberación de la p27 de CDK4 en células tratadas con TGF- β es causada por la p15.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Las células que constituyen a los organismos vivos, responden a los diferentes estímulos del medio ambiente en un tiempo determinado y en condiciones metabólicas específicas, proliferan, se diferencian en un tipo celular específico o adoptan un estado "quiescente". Esto sugiere la existencia de una maquinaria celular que regula el control del ciclo celular, por medio de mecanismos moleculares complicados.

Hasta el momento han sido caracterizadas muchas moléculas que regulan dicho ciclo, por una parte las proteínas RB y p53, que funcionan como supresoras de la proliferación celular; y por otra, los complejos CDK-ciclinas (reguladores positivos), que controlan la transición a las diferentes fases del ciclo celular. Uno de los desarrollos más importantes en los últimos años, ha sido el aislamiento de la familia de proteínas CKI.

La importancia de las proteínas RB y p53 radica en que, cuando la expresión y función normal de estas proteínas se altera o se pierde, se produce un estado transformado que origina una neoplasia. La RB y la p53 se encuentran sobre-expresadas o mutadas en el 50% de los cánceres de humano, y actualmente se considera la expresión elevada de la p53 como un marcador de células tumorales. No obstante la información que se tiene de ambas proteínas en el control del ciclo, aún existen aspectos que no quedan claros; por ejemplo, ¿cuál es el papel que juegan en la diferenciación y proliferación celular *in vivo*?; la alteración de una sola de estas proteínas es suficiente para desencadenar una neoplasia o se requiere de la alteración de alguna otra proteína?; ¿porqué existen diferentes proteínas supresoras que controlan el ciclo celular?

Por otro lado, la expresión aberrante de otros reguladores positivos, tales como las ciclinas, o la pérdida de reguladores negativos, tales como los CDKI, también se asocia con el desarrollo de neoplasias y oncogénesis. Al conocer más a fondo las moléculas que controlan el ciclo celular negativa o positivamente, se podría comprender y eventualmente remediar este tipo de padecimientos.

Hasta el momento, se han establecido vías de señalización (transducción de la señal), que permiten predecir o determinar qué vía está siendo utilizada por una célula para dar respuesta a un estímulo específico; sin embargo, el hecho de encontrar moléculas supresoras de tumor o que inducen a las células a proliferar, es tan solo una parte del intrincado mecanismo que controla la división celular. Para comprender de manera más precisa este fenómeno, se requiere de encontrar y caracterizar a todas las moléculas que participan en dicho mecanismo, desde la unión del receptor a su ligando, pasando por las reacciones que constituyen el proceso de señalización, hasta la expresión génica que dará respuesta al estímulo determinado, que se traducirá en una inducción a la proliferación o a la inhibición de la misma.

REFERENCIAS

- Goodrich D W, Wang N, Qian Y, Lee E y Lee W (1991) The retinoblastoma gene product regulates progression through the G1 phase of the cell cycle. *Cell* 67:293-302.
- Hinds P, Mittnacht S, Dulic V, Arnorld A, Redd S y Weinberg R (1992) Regulation of retinoblastoma protein functions by ectopic expression of human cyclins. *Cell* 70:993-1006.
- Beijersbergen R L y Bernards R (1996) Cell cycle regulation by the retinoblastoma family of growth inhibitory proteins. *Biochim Biophys Acta* 1287:103-120.
- Weinberg R A (1992) The retinoblastoma gene and gene product. *Cancer Surv* 12:43-57.
- Lukas J, Parry D, Aagaard L, Mann D J, Bartkova J, Strauss M, Peters G y Bartek J (1995) Retinoblastoma-protein-dependent cell-cycle inhibition by the tumor suppressor p16. *Nature* 375:503-506.
- Zhu L, Harlow E y Dynlacht B D (1995) p107 uses a p21^{CIP1}-related domain to bind cyclin/cdk2 and regulate interactions with E2F. *Gene Dev* 9:1740-1752.
- Gottlieb T M y Oren M (1996) p53 in growth control and neoplasia. *Biochim Biophys Acta* 1287:77-102.
- Wang Y y Prives C (1995) Increased and altered DNA binding p53 by S and G2/M but not G1 cyclin-dependent kinases. *Nature* 376:88-91.
- Waga S, Hannon G J, Beach D y Stillman B (1994) The p21 inhibitor of cyclin-dependent kinases controls DNA replication by interaction with PCNA. *Nature* 369:520-521.
- Pines J y Hunter T (1991) Cyclin-dependent kinases: a new cell cycle motif? *Trends Cell Biol* 1:117-121.
- Lew J y Wang J H (1995) Neuronal cdc2-like kinase. *Trends Biochem Sci* 20:33-37.
- Zentella A, López R, Gómez E, Paredes R e Ibarra M J (1996) El ciclo celular y su regulación: la interacción entre las proteínas cinasas CDK y la familia de las ciclinas. *Bol Educ Bioq (México)* 15:4-12.
- Meyerson M, Enders G H, Wu C, Su L K, Gorka C, Nelson C, Harlow E y Tsai L H (1992) A family of human cdc2-related protein kinases. *EMBO J* 11:2909-2917.
- Pines J (1995) Cyclins and cyclin-dependent kinases: a biochemical review. *Biochem J* 308:697-711.
- Desai D, Gu Y y Morgan D O (1992) Activation of human cyclin-dependent kinases *in vitro*. *Mol Biol Cell* 3:571-582.

INSULINA: SU GEN Y SU MECANISMO DE ACCIÓN MOLECULAR

Rosamaria Oliart*, J. Ofelia Angulo* y M. Eugenia Torres-Márquez**. *Departamento de Ingeniería Química y Bioquímica, Instituto Tecnológico de Veracruz. Apdo. Postal 1420. Veracruz, CP 91860, Ver. roliart@itver.edu.mx. **Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM Apdo. Postal 70-159 México DF. CP04510. metorres@servidor.unam.mx

RESUMEN

A pesar de que la estructura primaria de la insulina fue la primera que se describió, es sólo recientemente que se ha tenido conocimiento acerca de la regulación del gen que la codifica y de su mecanismo de acción a nivel bioquímico y de biología molecular. En este trabajo se expone de manera breve la estructura, regulación y expresión del gen de insulina; al mismo tiempo que se resumen los avances recientes en cuanto al mecanismo de acción de la hormona, tanto a nivel bioquímico como de biología molecular.

Palabras clave: insulina, hormonas, gen de insulina, respuestas moleculares a insulina.

ABSTRACT

Although insulin was the first protein whose primary structure was described, it was just recently that knowledge about its gene and the action mechanism at the biochemical and molecular level has been obtained. This paper briefly describes the structure, regulation and expression of insulin; at the same time it resumes the recent advances relative to the action mechanisms employed by insulin at the biochemical and molecular levels.

Key words: insulin, hormones, insulin gen, insulin molecular responses.

ESTRUCTURA DEL GEN DE LA INSULINA, SU REGULACIÓN Y EXPRESIÓN

Las dos hormonas principales que intervienen en el control del metabolismo de la glucosa son la insulina, producida en las células β del páncreas, y el glucagon, producido en las células α . La insulina, descubierta en 1922, fue la primera proteína de la que se conoció su estructura primaria. Esta es una proteína de 6000 daltones que consiste de dos cadenas polipeptídicas cortas unidas por dos puentes disulfuro: la cadena A y la cadena B (Fig 1).

La insulina se deriva biosintéticamente de su precursor, la proinsulina, que consiste de las cadenas A y B unidas por un péptido conector, identificado como péptido C. Sin embargo, el producto inicial de la traducción del gen de la insulina es la preproinsulina, que contiene un péptido señal N-terminal o prepéptido, de 24 aminoácidos, unido a la proinsulina (1).

La preproinsulina es sintetizada en las células β de los islotes de Langerhans del páncreas. El gen es transcrito a RNAm, el cual, después de la remoción de los intrones y de la adición de la porción de poliA en la región 3', es traducido a preproinsulina. La transformación de preproinsulina a proinsulina ocurre en el retículo endoplásmico rugoso, casi paralelamente con la traducción, con la eliminación del péptido señal realizada por enzimas específicas. Después es transportada al aparato de Golgi en microvesículas, donde es empacada en gránulos de secreción, dentro de los cuales ocurre una continua conversión de la proinsulina a insulina, con la liberación del péptido C por la acción enzimática de las enzimas prohormona convertasas PC2 y PC3, y por la carboxipeptidasa H (2).

Organización estructural del gen de la insulina.

La estructura del gen de la insulina ha sido determinada en más de 25 especies de vertebrados, incluyendo al humano, a los monos del Viejo Mundo (*Macaca fasciculari*), perros, ratas, ratones, hámsters, cobayos, pollos, y algunos peces. Las secuencias de nucleótidos se encuentran altamente conservadas a lo largo de la evolución, a excepción de la insulina del cobayo, que ha acumulado mutaciones en las cadenas A y B, produciendo una insulina con una menor potencia que la de otras especies (1).

El gen de la insulina se encuentra en una sola copia en el genoma, a excepción de las ratas y

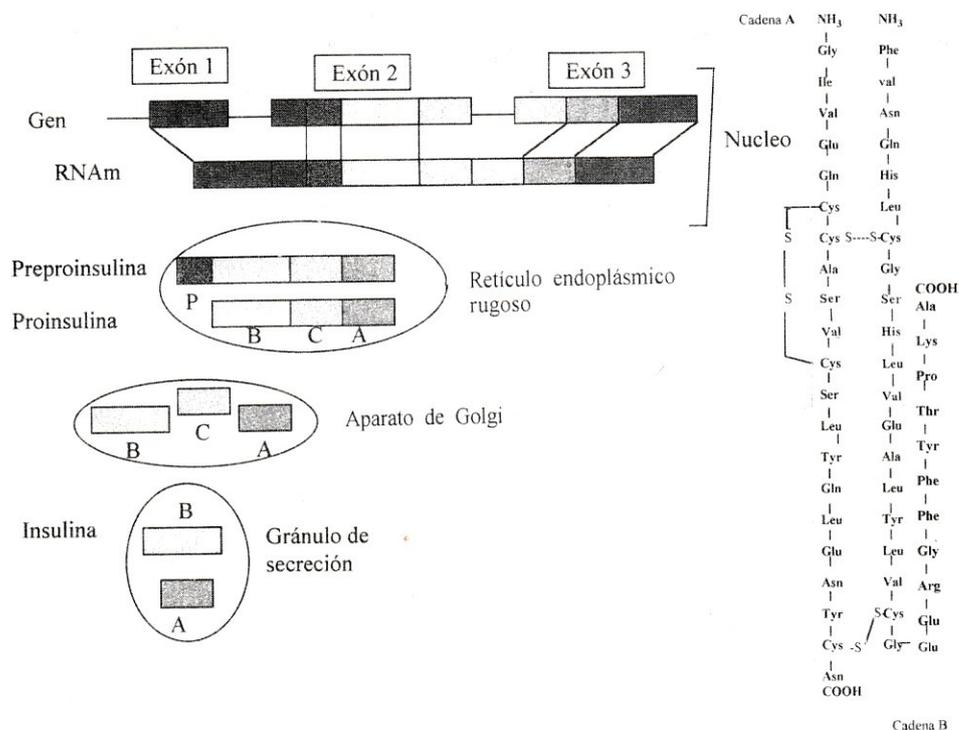


Figura 1. Representación esquemática del gen y procesamiento de la insulina y su estructura 1a y 2a.

ratones, en los que se encuentran y se expresan dos genes de insulina no alélicos (genes I y II). El gen de la insulina humano se encuentra en el cromosoma 11, mientras que los dos genes de rata se encuentran en el cromosoma 1 y los de ratón en el cromosoma 6 (gen I) y en el 7 (gen II) (3).

El gen de la insulina está formado por tres exones separados por dos intrones (Fig 1). Los intrones son variables en secuencia de nucleótidos y longitud, pero su posición se encuentra altamente conservada. El intrón 1 se localiza en la región 5' no traducida, y el intrón 2, dentro de la secuencia que codifica para el péptido C, entre los residuos 6 y 7. La longitud del intrón 2 es variable, el intrón 1 es generalmente pequeño, de 118 pares de bases (pb) en el gen de la insulina II de ratón y de 179 pb en el humano (1,3). El gen I carece del intrón 2, por lo que se ha sugerido que el gen I se originó por la retroposición de una copia del RNAm parcialmente procesado del gen II (4).

Expresión del gen de la insulina.

En el adulto, la expresión del gen de la insulina se encuentra altamente regulada, transcribiéndose únicamente en las células β del páncreas y, posiblemente, en algunas áreas muy localizadas del cere-

bro. La expresión selectiva del gen de la insulina es consecuencia de la interacción de factores de transcripción *trans* específicos (proteínas reguladoras activadoras o inhibidoras), con elementos *cis* del DNA presentes en los promotores y secuencias intensificadoras del gen, localizados en la región 5' adyacente al sitio de inicio de la transcripción (5, 6).

Elementos *cis* del gen de la insulina.- En la figura 2, se puede observar, que dentro de las primeras 400 pb de la región 5' adyacente al gen de la insulina se encuentra la región de regulación de la transcripción. Posee un elemento promotor proximal, que corresponde a las primeras 100 pb en relación con el sitio de inicio de la transcripción y una secuencia intensificadora distal (-346pb a -103 pb). Se han caracterizado varios sitios de unión para proteínas nucleares en estos elementos, divididos en dos diferentes secuencias tipo: la secuencia tipo E, que corresponde a la secuencia palindrómica CANNTG y la secuencia tipo A, representado por la secuencia TAAT, que están presentes en varias copias (E1, E2, A1, A2, A3 y A4). La participación del elemento G1 rico en purinas en la expresión específica del gen de la insulina no ha sido establecida (3).

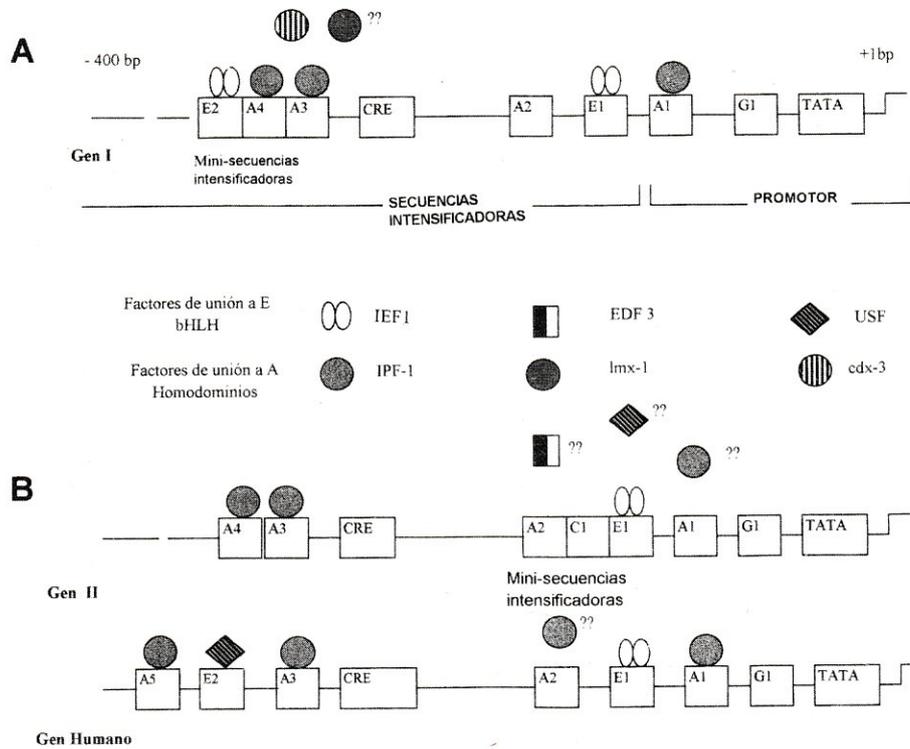


Figura 2. Representación esquemática de los elementos *cis* del gen I de insulina (A), del gen II y humano (B) y de sus respectivos factores de transcripción.

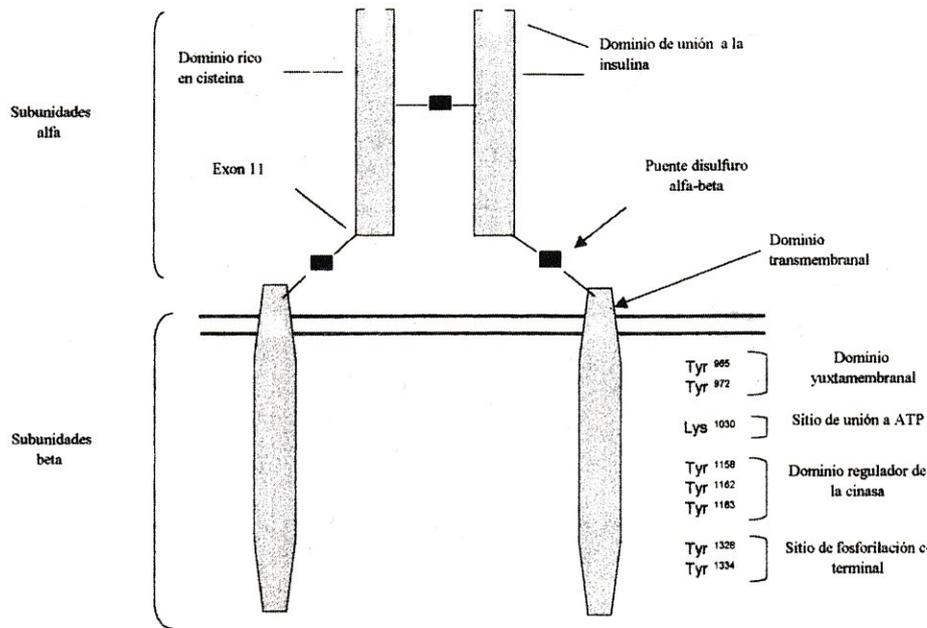
En el gen de la insulina humano, en la región -596 se localiza un sitio de modulación, compuesto por un número variable de secuencias repetidas en tandem (VNTR, o minisatélite polimórfico de la insulina), que son secuencias ricas en G y que contienen sitios de alta afinidad para el factor de transcripción ubicuo Pur-1 (3).

Existen también sitios de regulación negativa del gen de la insulina, como el elemento regulador negativo (NRE), que se localiza en la posición -279 a -265 por arriba del gen de insulina en el humano. Contiene tres sitios de unión a proteínas, y funciona como un silenciador, disminuyendo la transcripción al inhibir la actividad transcripcional del complejo de la polimerasa (7).

Factores *trans* del gen de la insulina.- Se han identificado varios complejos proteicos que se unen a las regiones *cis* del gen de la insulina. En las secuencias tipo E1 y E2 se unen factores de transcripción de la familia de proteínas básicas bHLH (helix-loop-helix). El más importante es el factor IEF-1 (insulin enhancer factor 1), que es un heterodímero específico de las células α y β del

páncreas, compuesto por un factor ubicuo codificado por el gen EA2 (E12 y E47) o por el gen HEB, asociado con un factor específico de las células β , también perteneciente a la familia bHLH, como el factor activador de la insulina (INSAF), y el BETA2 (β cell E box transactivator 2) (5-6). En la secuencia tipo E2 del gen II de rata y en el de humano se une el factor ubicuo USF (upstream stimulating factor), perteneciente también a la familia de proteínas HLH, y el factor D2 (7).

Las secuencias tipo E actúan concertadamente con las secuencia tipo A del promotor de insulina. Las secuencia tipo A interactúan con proteínas específicas de las células β , pertenecientes a la familia de proteínas que contienen homodominios. La más ampliamente caracterizada es la proteína IPF-1, que se une a, por lo menos, tres secuencias tipo A en el gen I de la insulina (al A1, A3 y al A4), e interactúa de manera sinérgica con E12/E47 para promover altos niveles de expresión del gen de insulina (8). Otros factores son el factor isl-1, el cdx-3 y el Imx-1, aunque su papel en la transcripción específica del gen de la insulina no está totalmente claro. Los factores que interactúan con C1 y



RECEPTOR DE LA INSULINA

Figura 3. Esquematación del receptor de insulina.

A2 no han sido caracterizados. Los factores que regulan negativamente la transcripción inhiben la actividad de transactivación del factor IEF-1 (proteínas Id y c-Jun), e interactúan con los elementos silenciadores *cis* en la región promotora del gen (3).

Regulación del gen de insulina por glucosa.

La insulina es sintetizada y secretada en respuesta a varios estímulos, siendo la glucosa el principal agonista. La glucosa estimula la liberación de los gránulos de secreción y actúa a varios niveles para aumentar a) la síntesis de la insulina, a nivel de la transcripción y procesamiento del preRNAm aumentando la velocidad de corte del intrón 2, b) la estabilidad del mensajero, disminuyendo su velocidad de degradación, c) la traducción y el procesamiento de proinsulina a insulina (4, 9).

Se ha sugerido que la fosforilación de la glucosa por la glucocinasa funciona como el sensor de la glucosa en las células β , ajustando el flujo metabólico a través de la glucólisis a las concentraciones extracelulares de glucosa (10). Un aumento en la relación ATP/ADP como resultado del metabolismo de la glucosa ocasiona el cierre del canal rectificador de potasio, lo que induce la despolarización

de la membrana y la consecuente entrada de calcio permitiendo así que la concentración de calcio citosólico se eleve y se estimule la secreción de insulina (11). El aumento en calcio citosólico es potenciado a la vez por la estimulación de la fosfolipasa C por el mismo calcio que ingresó a la célula por medio de los canales de membrana plasmática, así el IP_3 generado induce la apertura de los canales de calcio sensibles a IP_3 del retículo endoplásmico (11).

El incremento en la concentración de calcio citosólico también se ha relacionado con la transmisión de la señal de la glucosa hacia el núcleo, teniendo como intermediario al IPF-1 en su conversión de forma fosforilada/defosforilada (3,9)

Las regiones del gen de insulina que responden a la regulación de la transcripción por glucosa son los motivos E1 y A2 a través de aumentos en la actividad de unión de los factores de estimulación *trans*, el IPF-1 y el IEF1. Se ha descrito que la activación de los factores *trans* involucra reacciones de fosforilación, y recientemente se ha sugerido que las isoformas de la proteína cinasa C (τ o ζ) insensibles a ésteres de forbol, jueguen un papel importante en el mecanismo de respuesta a la glucosa (2).

BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA ACCIÓN DE LA INSULINA

La insulina es una hormona que regula una gran variedad de procesos metabólicos. Además de sus efectos primarios en la homeostasis de la glucosa, la insulina promueve diversos procesos celulares, como la regulación del transporte de iones y aminoácidos, el metabolismo de los lípidos, la síntesis de glucógeno, la transcripción de genes específicos, la síntesis y degradación proteica, y la síntesis de DNA. Por lo tanto, la insulina juega un papel clave en el almacenamiento de la energía y en el crecimiento y diferenciación celular (12).

La transmisión de las señales activadas por la insulina se inicia por la unión de la insulina a su receptor específico de membrana (Fig. 3), que está compuesto por dos subunidades α y dos subunidades β unidas covalentemente por puentes disulfuro, formando un $\alpha_2\beta_2$ - heterotetrámero. La subunidad α contiene el dominio de unión a la insulina, mientras que la subunidad β posee actividad de tirosina cinasa. La subunidad α es también una subunidad reguladora, ya que, en ausencia de

insulina, la subunidad α mantiene una restricción conformacional en la subunidad β que inhibe la actividad cinasa constitutiva de la misma (12).

Como se puede ver en la figura 4, la unión de la insulina al receptor promueve la autofosforilación de la subunidad β , y la rápida fosforilación de sustratos exógenos, iniciando una cascada de fosforilaciones/desfosforilaciones, con una gran cantidad de consecuencias fisiológicas que se resumirán a continuación. El principal sustrato es el denominado "sustrato inmediato del receptor", (IRS-1); este es una proteína citosólica de alto peso molecular (165-190 kDa) que contiene 20 sitios potenciales de fosforilación en tirosina y más de 40 sitios de fosforilación potencial en serina/treonina. No posee ninguna actividad catalítica, pero su fosforilación en tirosina induce su asociación con varias proteínas que contienen el dominio SH2, actuando como una proteína de anclaje. Hasta la fecha, se ha descrito que la proteína IRS-1 se asocia con la subunidad p85 reguladora de la fosfatidil inositol 3 cinasa (PI3-cinasa), con la fosfotirosin fosfatasa SHPTP2 (Syp) y dos moléculas

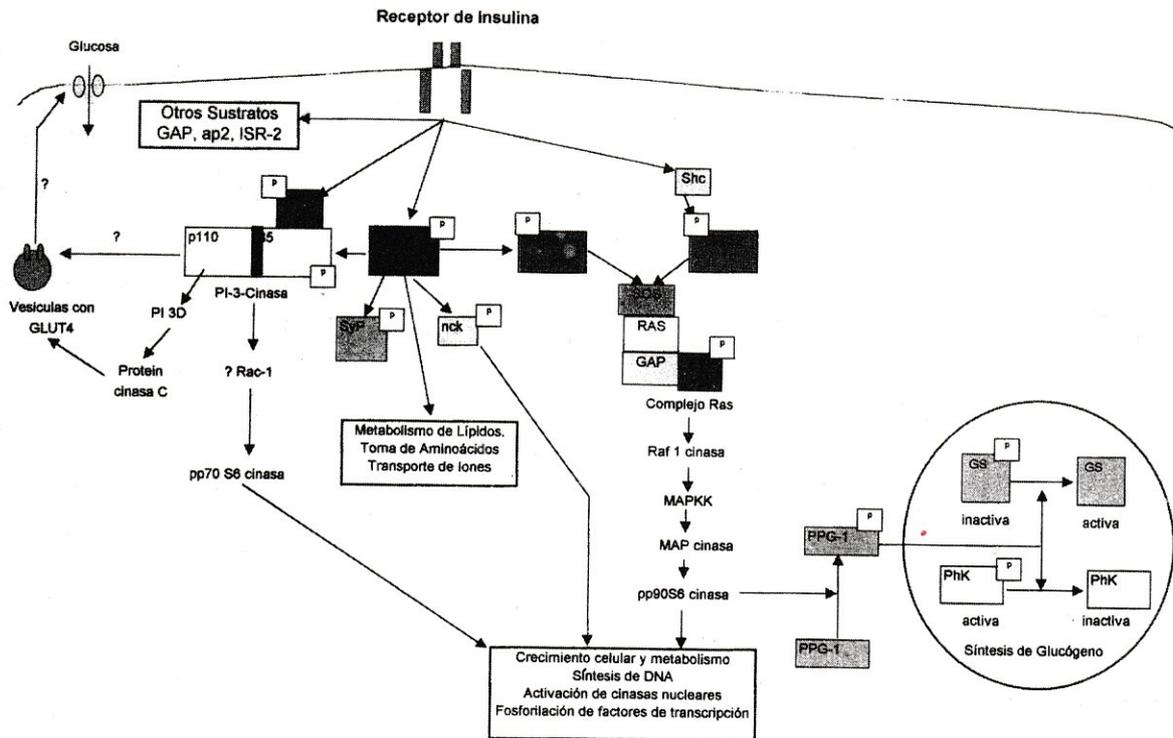


Figura 4. Mecanismo de transducción de señales de insulina. La activación del receptor de insulina conlleva a la fosforilación de diferentes proteínas blanco, que a su vez inician diferentes cascadas de señales, algunas de las cuales convergen para la consecución de procesos celulares complejos.

adaptadoras, NCK y GRB-2. Se han encontrado también otros sustratos del receptor de la insulina, que representan mecanismos alternativos, o tal vez redundantes, de la acción de la insulina. Tal es el caso de la proteína Shc, la 422(ap2), y GAP, pero sus papeles exactos en la transducción de la señal de insulina aun no están definidos (12).

La activación de GRB-2 estimula al sistema de señales p21ras el cual promueve una cascada de fosforilaciones que regulan la actividad de varias cinasas (Raf-1 cinasa, MAPK cinasa (MAPKK), MAPK y pp90rks) afectando finalmente el crecimiento celular y el metabolismo (12). La proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) es intermedia en la activación de la proteína fosfatasa 1, que cataliza la desfosforilación y subsecuente activación de la glucógeno sintasa y la inhibición de la fosforilasa cinasa, lo que activa a la síntesis de glucógeno (12).

La asociación de IRS-1 con la subunidad p85 reguladora de la PI 3-cinasa provoca un aumento en la actividad catalítica de la subunidad de 110 kDa de la enzima. La PI 3-cinasa activada fosforila

al fosfatidilinositol produciendo fosfoinosítidos D-3-fosforilados (13). Se ha demostrado que PI 3-cinasa participa de manera importante en la traslocación del transportador de glucosa GLUT4 hacia la membrana, en la lipogénesis, la síntesis de DNA y el crecimiento celular, y en la activación de la ruta pp70S6k, importante en el metabolismo del glucógeno (13).

La proteína Syp se encuentra ampliamente distribuida en tejidos de mamíferos, y ha sido implicada en la mitogénesis inducida por insulina, a través de la activación de la proteína MAP cinasa (12). Nck es una proteína adaptadora de 47 kDa que juega un papel importante en la proliferación celular (12). El producto del protooncogene Shc es también fosforilado en tirosina en respuesta a la insulina, lo cual induce su asociación con GRB-2, activando también al sistema de señales p21ras (12).

Uno de los efectos importantes de la acción de la insulina es el de la regulación de la expresión génica, con efectos positivos y negativos en la expresión de genes específicos. De hecho, se han descrito más efectos de la insulina sobre la expresión de enzimas (mas de 100 genes) que sobre su

TABLA I

PROTEINAS DE TRANSCRIPCION REGULADA POR LA INSULINA

Proteínas que contienen elementos de respuesta positiva a la insulina.	Proteínas que contienen elementos de respuesta negativa a la insulina.
<i>Enzimas</i>	<i>Enzimas</i>
Gliceraldehido-3-fosfato-deshidrogenasa	Fosfoenolpiruvato carboxicinas
Acetil-CoA-carboxilasa	Tirosin aminotransferasa
Acido graso sintetasa	Proteína de transferencia de triacilglicéridos microsomal, subunidad grande.
α -amilasa	
Tiroxiperoxidasa	<i>Hormonas y/o receptores hormonales</i>
<i>Hormonas y/o receptores hormonales</i>	Glucagon
Tiroglobulina	
Prolactina	
Receptor de tirotrorfina	
<i>Transportadores</i>	
Transportador de glucosa GLUT1	
<i>Funciones diversas</i>	<i>Funciones diversas</i>
Glicoproteína ácida α -1	Proteína-1 enlazante del factor de crecimiento semejante a la insulina.
Secuencia tipo AP-1	
c-fos	
δ 1-cristalino	

La tabla considera sólo aquellas proteínas donde las secuencias de regulación han sido ya detectadas (ver referencia 12)

actividad (12). La insulina actúa a nivel de la transcripción, la estabilidad del RNAm y la traducción. Los genes regulados por insulina poseen secuencias de DNA en cis en la región 5' adyacente al gen, se llaman IRE (insulin responsive elements), e interactúan con factores trans específicos (14).

Los genes para los cuales se han identificado secuencias de respuesta positivas y/o negativas a insulina se resumen en la Tabla I. Se pueden identificar en esta Tabla algunas enzimas claves de la regulación de vías que clásicamente son reconocidas como dependientes de insulina, tal sería el caso de la lipogénesis, ligada con las enzimas acetil CoA carboxilasa y la ácido graso sintetasa. Entre las proteínas de la Tabla I, se encuentran también algunos factores de transcripción y/u hormonas, las cuales son el blanco primario por el cual la insulina, estimula la transcripción de otras proteínas.

La acción de la insulina sobre la transcripción de algunas proteínas se considera secundaria, cuando sus acciones son mediadas por modificación de la transcripción de su blanco primario, como son los factores de transcripción u otras hormonas. Ejemplos de estas proteínas son: el neuropéptido Y, la enzima málica, la hormona de crecimiento, la β -caseína, los receptores de estrógenos y glucocorticoides, el receptor de insulina, e IRS-1.

Se ha sugerido que la insulina media su acción sobre la transcripción de genes por dos mecanismos básicos: a través de cascadas de señales iniciadas en la membrana plasmática, que resultan en cambios en la fosforilación/desfosforilación de proteínas nucleares y directamente a través de receptores intracelulares (14).

También se ha sugerido que parte de las acciones de la insulina puedan ser mediadas a través del inositol glicano y el diacilglicerol, formados por la acción de la fosfolipasa C sobre un fosfatidilinositol glicosilado de la membrana plasmática. El inositol glicano mimetiza ciertas acciones de la insulina sobre la lipogénesis, la antilipólisis, la oxidación de la glucosa, la fosforilación de ciertas proteínas, la regulación de algunas enzimas (piruvato cinasa, glucógeno fosforilasa) (15). El diacilglicerol activa a la protein cinasa C sensible a insulina, implicada en la translocación de los transportadores de glucosa a la membrana (12).

REFERENCIAS

- Steiner D F, Chan, S J, Welsh J M y Kwok, C M (1985) Structure and evolution of the insulin gene, *Ann Rev Genet* 19:463-484.
- Steiner D F, Rouille Y, Gong Q, Martin S, Carrol R y Chan S J (1996) The role of prohormone convertases in insulin biosynthesis: Evidence for inherited defects in their action in man and experimental animals, *Diabetes Met* 22:94-104.
- Dumonteil E, Philippe J (1996) Insulin gene: Organization, expression and regulation, *Diabetes Metab* 22:164-174.
- Wang J, Shen L, Najafi H, Kolberg J, Matschinsky F, Urdea M y German M (1997) Regulation of insulin preRNA splicing by glucose, *Proc Natl Acad Sci USA* 94:4360-4365.
- Vierra C A y Nelson C, (1995) The pan basic helix-loop-helix proteins are required for insulin gene expression, *Mol Endocrinol* 9:64-71.
- Sharma A, Henderson E, Garmer L, Zhuang Y y Stein R (1997) Analysis of the role of E2A-encoded proteins in insulin gene transcription, *Mol Endocrinol* 11:1608-1617.
- Clark A R, Wilson M E, Leibiger Y, Scott V y Docherty K (1995) A silencer and an adjacent positive element interact to modulate the activity of the human insulin promoter, *Eur J Biochem* 232:627-632.
- Ohlson H., Karlson K, Edlund T (1993) IPF-1, A homeodomain containing transactivator of the insulin gene, *EMBO J* 12:4251-4259.
- Sharma A, Fusco-DeMane D, Henderson E, Efrat S, Stein R (1995) The role of the insulin control element and RIPE 3b1 activators in glucose-stimulated transcription of the insulin gene, *Mol Endocrinol* 9:1468-1476.
- Efendic S, Kindmark H, y Berggren P (1991) Mechanisms involved in the regulation of the insulin secretory process, *J Int Med* 229(Suppl 2):9-22.
- Prentki M. y Matchinsky F M (1987) Ca^{2+} , cAMP and phospholipid-derived messengers in coupling mechanisms of insulin secretion, *Physiol Rev* 67: 1185-1248.
- Cheatham B y Kahn C R (1995) Insulin action and the insulin signaling network, *Endocrinol Rev* 16:117-142.
- Cheatham B, Vlahos C, Cheatham L, Wang L, Blenis J y Kahn R (1994) Phosphatidylinositol 3-kinase activation is required for insulin stimulation of pp70 S6 kinase, DNA synthesis, and glucose transporter translocation, *Mol Cell Biol* 14:4902-4911.
- O'Brien R y Granner D (1996) Regulation of gene expression by insulin, *Physiol Rev* 76:1109-1161.
- Kilgour E (1993) A role for inositol-glycan mediators and G-proteins in insulin action, *Cell Sign* 5:97-105.

HERMINIA PASANTES MORALES ORDÓÑEZ: INVESTIGADORA EMÉRITA DEL INSTITUTO DE FISIOLOGÍA CELULAR DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

El Consejo Universitario de la Universidad Nacional Autónoma de México, en la sesión que celebró el día 1º de julio de 1997, aprobó la designación de Herminia Pasantes Morales Ordóñez, como Investigadora Emérita del Instituto de Fisiología Celular de esa Universidad.

Herminia Pasantes obtuvo la licenciatura en Biología en la Facultad de Ciencias y la maestría en Bioquímica en la Facultad de Química de la UNAM. Desde el inicio de sus estudios en la Facultad demostró un interés particular por la Biología Experimental, y en 1959 ingresó al grupo de Neuroquímica que en el Instituto de Biología dirigía el Dr. Guillermo Massieu.

En cuanto a su labor de investigación en 1961 publicó su primer trabajo en una revista local y en 1964 su primera publicación de distribución internacional. En colaboración con el Dr. Paul Mandel, demostró la presencia del aminoácido taurina en concentraciones elevadas en la retina de los vertebrados y su liberación por efecto de la luz. En 1973 la Universidad de Estrasburgo le otorgó el doctorado de Estado Francés en Ciencias Naturales. En este mismo año se reincorporó al Departamento de Biología Experimental del Instituto de Biología, que en enero de 1979 se transformó en el Centro de Investigaciones en Fisiología Celular y en 1985 en el actual Instituto de Fisiología Celular.

El tema principal de sus investigaciones ha sido el esclarecimiento de la función de la taurina en tejidos excitables, lo que la ha convertido en líder dentro del estudio de los mecanismos de regulación del volumen de las células nerviosas. Estas investigaciones han llevado a publicar un centenar de trabajos en revistas especializadas de circulación internacional y más de 30 capítulos en libros internacionales. La calidad e importancia de sus estudios se ha confirmado en su participación como conferencista en 30 congresos internacionales y más de 2,000 citas a sus publicaciones. Asimismo ha sido invitada a participar como miembro del Comité Editorial del *Journal of Neuroscience Research*, del *Neurochemical Research*, y del *International Journal for Developmental Neuroscience*. Debido a su liderazgo académico forma parte de diversos cuerpos colegiados y evaluadores dentro de la UNAM y del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. Al mismo tiempo ha formado parte

de la mesa directiva de diversas sociedades científicas nacionales e internacionales y desempeñado diferentes cargos académico-administrativos.

La actividad docente de Herminia Pasantes también ha sido sobresaliente, se inició como profesora de bioquímica en 1960 en la Facultad de Ciencias, en donde en 1974 fundó el curso de Neurobiología, que impartió por varios años y que forma parte del plan de estudios de la licenciatura en Biología. Posteriormente participó en el posgrado de Química y el de Investigación Biomédica Básica de los Ciclos Profesionales de Posgrado del Colegio de Ciencias y Humanidades. Ha sido invitada como profesora y coordinadora de cursos en varias universidades del país y del extranjero. Ha dirigido un importante número de tesis de licenciatura, de maestría y de doctorado. Cabe mencionar que varios de los alumnos que han sido dirigidos por ella, en sus tesis de diversos niveles, en la actualidad son investigadores independientes. Con los doctores Ricardo Tapia y Jorge Sánchez, publicó el libro *Neurobiología Celular*, dirigido a estudiantes de posgrado.

Herminia Pasantes ha dedicado su atención a la difusión y promoción de la ciencia, para lo cual ha participado en los programas de Sábados y Domingos en la Ciencia, Jóvenes hacia la Investigación y ha dictado un gran número de conferencias en diferentes escuelas preparatorias del país. Recientemente publicó un libro de divulgación titulado: *De neuronas, emociones y motivaciones*.

La calidad de su amplia carrera académica la ha hecho merecedora de diversas distinciones: el Premio UNAM en Investigación en Ciencias Naturales, Cátedra Patrimonial de Excelencia I del CONACyT, Premio Nacional María Lavalle Urbina, en el área de Ciencias Exactas y Naturales, Investigador Nacional nivel III, desde la fundación del Sistema Nacional de Investigadores.

La destacada labor que Herminia Pasantes realiza cotidianamente constituye la mejor enseñanza para sus alumnos y las nuevas generaciones y el reconocimiento que ha recibido por parte de la Universidad es indudablemente de los más merecidos y significativos.

Rocío Salceda Sacanelles
Instituto de Fisiología Celular, UNAM

FALLECIÓ EL DR JOAQUÍN CRAVIOTO MUÑOZ

La Sociedad Mexicana de Bioquímica pierde a uno de sus miembros fundadores y el país a uno de sus médicos y científicos más distinguidos

El Comité Editorial del BEB y la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica A C, lamentan profundamente el fallecimiento del Dr. Joaquín Cravioto Muñoz, eminente Médico, Maestro y Científico, acaecido el pasado jueves 9 de abril de 1998 en la Ciudad de México, D.F.

El Dr. Cravioto vio su primera luz en la Ciudad de Pachuca, Hidalgo el día 12 de septiembre de 1922, sitio donde recibió su educación primaria y secundaria, así como su formación en el nivel de bachillerato. Posteriormente se trasladó a la Ciudad de México, para ingresar a la Escuela Médico Militar. Años más tarde, en 1945 obtiene su título de Médico Cirujano y Partero. Ese mismo año fue de gran trascendencia y significado en la vida de Joaquín Cravioto, ya que además de obtener su título profesional, contrae matrimonio con la Señorita Cristina Quintana, compañera de toda su vida y con quien procreó a sus dos únicos hijos, Alejandro y Patricia Cravioto Quintana.

A través de sus estudios de posgrado cultiva la Salud Pública en nuestro país y la Pediatría, Radioquímica y Bioquímica en Universidades de Europa y de los Estados Unidos, obteniendo menciones honoríficas en Nutriología y Bacteriología, respectivamente.

Después de cumplir con varios años de servicio en el Hospital Central Militar, en 1951 ingresa al Hospital Infantil de México como Médico investigador. Es en este sitio donde lleva a cabo una buena parte de sus investigaciones sobre desnutrición infantil. Posteriormente, en 1972, asume la Jefatura del Departamento de Nutrición del entonces Hospital del Niño del Instituto Mexicano de Ayuda a la Niñez (IMAN), en el Distrito Federal, lugar donde prosigue sus investigaciones en esa misma temática hasta 1976. Después, en ese mismo año, es designado Director Científico del Instituto Nacional de

Ciencia y Tecnología del Sistema Nacional para el Desarrollo integral de la Familia (DIF) en esta Capital, donde permanece hasta 1990. Durante todos estos años el Dr. Cravioto prosigue sus investigaciones sobre diversos aspectos de la desnutrición infantil y todavía en el año de 1993, podemos encontrar una de sus múltiples contribuciones, las cuales ascendieron en número a casi 300, de las cuales 117 fueron trabajos originales publicados en nuestro país, 90 en revistas de difusión internacional, 27 boletines, 12 memorias, 42 capítulos de libros y 4 libros.

Durante su trayectoria adquirió una vasta experiencia docente la cual le permitió la formación de médicos y científicos nacionales de gran nivel académico. Durante su vida profesional fue galardonado en más de 25 ocasiones por diferentes Sociedades Científicas, Universidades y otras organizaciones académicas y gubernamentales nacionales e internacionales, destacando probablemente los Premios Nacionales de Ciencias-1975 y de Administración Pública-1981 así como el Reina Sofía de España-1984. Recibió además dos doctorados Honoris Causa por las Universidades de Goteborg, en Suecia (1979) y de Tufts en Massachusetts, Estados Unidos (1984). Fue Investigador Nacional Nivel-III, convirtiéndose años más tarde en Investigador Nacional Emérito del Sistema Nacional de Investigadores (SNI). Perteneció a casi 40 Sociedades Científicas en el Mundo y junto con otros 13 científicos mexicanos fundó la Sociedad Mexicana de Bioquímica A.C. en el año de 1957.

Se ha ido el Dr. Joaquín Cravioto Muñoz, un mexicano que lega a su familia, a sus amigos, a sus compañeros y alumnos un ejemplo de capacidad, de organización, de constancia, de entrega, de respeto y de amor hacia su trabajo. México ha perdido a un gran médico, maestro y científico, un hombre que hizo de la ciencia su pasión, de la investigación su objetivo de trabajo y de la religión su marco de referencia.

ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA, A.C.

VI CONGRESO

11 de agosto de 1998

Palacio de la Antigua Escuela de Medicina, U.N.A.M.
Venezuela y Brasil, Centro Histórico de la Ciudad de México

INFORMES:

Sra. Elisa Mora
Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Apartado Postal 70-291
04510 México, D. F.
Teléfono: 623-2170
Fax: 616-2419
Correo electrónico:
beb@laguna.fmedic.unam.mx

ORGANIZADOR:

Alejandro Zentella Dehesa
Departamento de Bioenergética
Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México
Teléfono: 622-5609
Fax: 622-5611
Correo electrónico:
azentell@ifcsun1.ifisiol.unam.ms

OBJETIVOS:

El Congreso de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C., tiene como objetivo principal, que los profesores de bioquímica y áreas afines de las licenciaturas y posgrados del país, tengan un foro donde puedan compartir sus experiencias docentes en un ambiente crítico y altamente académico.

PARTICIPANTES:

A este foro están invitados a participar: profesores, instructores de laboratorio y estudiantes de bioquímica y áreas afines, de diferentes carreras de licenciatura y posgrado del país, así como investigadores de distintas áreas interesados en la enseñanza, lo cual permite la interacción de diversos profesionales que participan en el proceso de enseñanza-aprendizaje, y propicia un ambiente adecuado para lograr la actualización, la interacción multidisciplinaria y la generación de ideas e inquietudes indispensables para el avance de la práctica docente.

TEMAS:

Con el fin de enfocar las presentaciones al área de la docencia de la bioquímica. Se aceptará un máximo de dos trabajos por ponente. Las presentaciones deberán caer dentro de los siguientes temas:

Análisis sobre la efectividad y/o aplicación de planes de estudios ya en marcha.

Aplicación de sistemas de enseñanza mediada por computadora.

Efectividad de diferentes sistemas de evaluación.
Estudios poblacionales sobre índices de aprobación y/o deserción.

Desarrollo de modelos bioquímicos y/o fisiológicos para la docencia.

Implementación y/o innovación de prácticas de laboratorio.

Otros trabajos que carezcan de un análisis formal o que sólo presenten o comenten planes de estudio, exámenes y otros instrumentos de evaluación, el uso de técnicas motivacionales y/o material didáctico y juegos empleados en clase entrarán en una categoría aparte bajo:

Experiencia Docente

Se otorgarán dos premios de 1,000.00 pesos (M.N.), uno al mejor trabajo proveniente de universidades del interior del país y otro proveniente del D.F.

No podrán participar en este concurso los miembros del Consejo Directivo de nuestra Asociación ni los miembros organizadores del Taller de Educación Bioquímica.

Los resúmenes no deberán exceder de una hoja con 2.5 cm (una pulgada) libres en los cuatro márgenes y un tipo de letra Arial o Helvética de 10 puntos. Se deberá especificar: título, autores y adscripción, introducción, objetivo, métodos y/o técnicas empleadas, resultados y conclusiones. El resumen podrá tener un esquema, figura o tabla. Ejemplo:

INFLUENCIA DE LA EDUCACIÓN MEDIA SUPERIOR SOBRE EL ÍNDICE DE APROBACIÓN DEL CURSO DE BIOQUÍMICA.

(renglón libre)

José Luis Vázquez Esquivel, María Angélica López Fernández, Antonio Martínez Colín. Universidad Independiente de Santa Cruz. México D.F., 04510, México.

(renglón libre)

RESUMEN...

Enviar hoja de registro y dos originales del resumen a la Sra. Elisa Mora, Apartado Postal 70-291, Código Postal 04510, México, D. F. Inscripción: Depositar 100.00 pesos (M.N.), a nombre de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C., en la cuenta Bancomer No.

1153813-9 y enviar copia de la ficha de depósito.

Informes: llamar a la Sra. Elisa Mora al teléfono: (5) 623-2170, o enviar Fax en atención a la Sra. Elisa Mora al (5) 616-2419. Enviar correo electrónico a: beb@laguna.fmedic.unam.mx.

**VI CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES
DE BIOQUÍMICA, A.C.**

FORMA DE REGISTRO

DATOS PERSONALES

NOMBRE(S) _____ APELLIDOS _____

MIEMBRO DE LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA:

SI

NO

NOMBRAMIENTO _____ TIEMPO COMPLETO _____
MEDIO TIEMPO _____
POR HORAS _____

**CARRERA EN LA QUE IMPARTE
BIOQUÍMICA O MATERIAS AFINES** _____

ADSCRIPCIÓN
UNIVERSIDAD _____

FACULTAD O ESCUELA _____ DEPARTAMENTO _____

DIRECCIÓN
CALLE Y NÚMERO _____

COLONIA _____ CIUDAD _____

ENTIDAD FEDERATIVA _____ CÓDIGO POSTAL _____ (Apartado Postal)

TELÉFONO: _____ FAX: _____

CORREO ELECTRÓNICO: _____

TRABAJOS ENVIADOS AL CONGRESO

NÚMERO DE RESÚMENES ENVIADOS: _____

- _____ Análisis sobre la efectividad y/o aplicación de planes de estudios ya en marcha
- _____ Aplicación de sistemas de enseñanza mediada por computadora
- _____ Efectividad de diferentes sistemas de evaluación
- _____ Estudios poblacionales sobre índices de aprobación y/o deserción
- _____ Desarrollo de modelos bioquímicos y/o fisiológicos para la docencia
- _____ Implementación y/o innovación de prácticas de laboratorio
- _____ Experiencias docentes
- _____ OTRO: _____

CONVOCATORIA

REGISTRO DE CANDIDATOS PARA OCUPAR LA PRESIDENCIA DE LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA, A.C.

De acuerdo al artículo noveno de los estatutos de nuestra Asociación, el Consejo Directivo convoca a sus asociados a postular candidatos para ocupar la Presidencia de la Asociación durante los próximos dos años, a partir de septiembre de 1998.

Los candidatos deberán ser propuestos por escrito por asociados numerarios, y cada candidato postulado deberá entregar la siguiente documentación:

- Consentimiento por escrito para ser postulado.
- Proyecto de trabajo por dos años en caso de ser electo.
- Curriculum vitae.

Para que cada candidato quede propiamente registrado, las cartas de postulación de los asociados y la documentación de cada candidato deberán ser entregados en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM antes del primero de julio de 1998.

De acuerdo al artículo decimosegundo de nuestros estatutos, el próximo presidente se elegirá de la lista de candidatos, durante la reunión de negocios realizada durante el VI Congreso de la Asociación el 11 de agosto de 1998 en el Antiguo Palacio de la Escuela de Medicina de la Facultad de Medicina de la UNAM.

Ningún candidato podrá ser registrado una vez que el Consejo Directivo haya analizado todas las propuestas para generar la lista de candidatos elegibles.

Entrega de documentación:

Sra. Elisa Mora
Cubículo 3 del Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina.
UNAM
Ciudad Universitaria, México, D.F. 04510.
Tel: 623-21-70, Fax: 616-24-19
correo electrónico beb@laguna.fmedic.unam.mx

ACTUALIZACIÓN DE MEMBRESÍA A LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA, A.C.

Los asociados numerarios que quieran renovar su membresía deberán cubrir su cuota anual. Esta cuota permitirá recibir el BEB, asistir al Congreso con una cuota de inscripción reducida y participar en las sesiones de negocios.

Para quienes deseen formar parte de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. les recordamos que de acuerdo al artículo trigésimo sexto de nuestros estatutos deben ser profesionales que ejerzan la docencia de bioquímica en cualquier centro de educación media superior. Los candidatos deberán enviar una carta solicitando su ingreso a la Asociación junto con su curriculum vitae. Esta solicitud deberá ir acompañada por dos cartas de apoyo de dos miembros numerarios. Si no conoce a ningún miembro que pueda apoyar su solicitud, háganoslo saber y envíe su solicitud al:

Dr. Alejandro Zentella
Apartado Postal 70-243
México D.F. 04510 México
FAX: (5) 622-56-11
correo electrónico: azentell@ifcsun1.ifisiol.unam.mx

MONTO DE LA CUOTA ANUAL

Asociados numerarios	100.00 pesos (M.N.)
Asociados estudiantes	50.00 pesos (M.N.)
Asociados numerarios que radican fuera de México	10.00 dólares (US)
Suscripción al BEB	
sin ser asociado	125.00 pesos (M.N.)
Si radica fuera de México	20.00 dólares (US)

Deposite su pago a la cuenta Bancomer No. 1153813-9 llenando la ficha de depósito a nombre de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. Escriba su nombre completo en la parte superior de la ficha de depósito y envíe por fax una copia de la ficha, junto con su forma de actualización (ver forma anexa). Si radica fuera de México comunicarse con el Dr. Zentella para especificar la forma de pago.

Durante el VI Congreso podrá canjear la ficha de depósito por un recibo oficial de la Asociación por el pago de su cuota anual.

Enviar copia de ficha de depósito y forma de actualización vía fax a:

Sra. Elisa Mora, al (5)616-24-19
Dr. Alejandro Zentella, al (5)622-56-11

FORMA DE ACTUALIZACIÓN DE MEMBRESÍA A LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA, A.C.

Nombre Completo: _____

Asociado: NUMERARIO ESTUDIANTE

Cuota Cubierta: \$100 pesos \$10 dólares \$50 pesos

Nombramiento: _____

Profesor de Bioquímica: SI NO

Otra materia: _____

Carrera en la que imparte clase: _____

ADSCRIPCIÓN

Departamento: _____

Facultad o Escuela: _____

Universidad: _____

DIRECCIÓN DE LA INSTITUCIÓN

Calle y Número: _____

Colonia: _____

Ciudad o Estado: _____

Código Postal: _____ Apartado Postal: _____

Teléfono: _____ FAX: _____

Correo Electrónico: _____

DOMICILIO PARTICULAR

Calle y Número: _____

Colonia: _____

Ciudad o Estado: _____

Código Postal: _____

Teléfono: _____

XXII Congreso Nacional de Bioquímica

La Mesa Directiva de la Sociedad Mexicana de Bioquímica, invita a sus socios y a la comunidad científica en general a participar en nuestro **XXII Congreso Nacional de Bioquímica** que se celebrará del 1 al 6 de noviembre de 1998 en la Ciudad de Mérida, Yucatán, conmemorando los primeros 40 años de la fundación de la SMB. Los temas que cubrirá este congreso son:

- Estructura y Función de Macromoléculas
- Bioquímica y Fisiología de Microorganismos
- Biología Molecular de Interacción Planta-Microorganismo
- Bioquímica y Biología Molecular de Parásitos
- Inmunología
- Metabolismo del Carbono y del Nitrógeno
- Fisicoquímica de Macromoléculas
- Bioética y Clonación
- Educación en Biomedicina
- Transducción e Integración de Señales Celulares
- Biología Celular y Molecular de Plantas
- Regulación y Expresión Genética
- Desarrollo y Diferenciación Celular
- Función y Estructura de las Biomembranas
- Transmisión Sináptica y Neurobiología

Algunos de los participantes en este congreso son: Dr. J. Adolfo García Sainz, Dr. Diego González Halphen, Dr. Gabriel Guarneros, Dr. Andrés Hernández Arana, Dr. Arthur Kornberg, Dr. Francisco Vianey Ortiz Navarrete y Dra. Herminia Pasantes.

Atentamente,
LA MESA DIRECTIVA

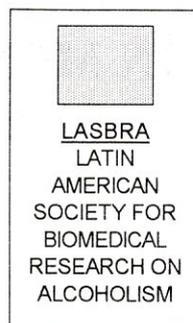
Dr. Georges Dreyfus **Dr. Edmundo Chavez**
Presidente Vicepresidente

Dr. Heliodoro Celis **Dr. Federico Martinez**
Secretario Tesorero Sub-Secretario Tesorero

Comite Local: **Dra. Teresa Hernandez**
Sotomayor

DIRECCION DE ESTE PRIMER ANUNCIO EN INTERNET:

[http://soc.ifisiol.unam.mx/smb/text/
SMB_html_XXII_congreso_nacional.htm](http://soc.ifisiol.unam.mx/smb/text/SMB_html_XXII_congreso_nacional.htm)



Sociedad Latino- Americana de Investigación Biomédica en Alcoholismo

(International Society for
Biomedical Research on
Alcoholism - ISBRA)

IV Reunión Anual

Noviembre 26-28, 1998 – Córdoba (Argentina)

Tenemos el gusto de invitar a todos aquellos interesados en la investigación experimental sobre el alcohol y alcoholismo a participar en la **IV Reunión Anual de la Sociedad Latinoamericana de Investigación Biomédica en Alcoholismo (LASBRA)**, que tendrá lugar en la ciudad de Córdoba, Argentina, del 26 al 28 de noviembre de 1998.

Uno de los objetivos de LASBRA es servir como grupo coordinador para facilitar la comunicación y colaboración, en el campo del alcoholismo, entre investigadores de Latinoamérica.

Para su participación los interesados deberán establecer comunicación y enviar un resumen de su trabajo con la extensión de una página, al Comité Organizador:

Prof. Dr. Juan C. Molina – Instituto de Investigaciones Médicas Mercedes y Martín Ferreyra (CONICET), Av. Friuli 2434, (5016) Córdoba, Argentina, FAX (054-51) 695163. – jmolina@immf.uncor.edu

Prof. Dr. Roberto A. Rovasio, Laboratorio de Biología Celular, F.C.E.F.N., Universidad Nacional de Córdoba. Av. V. Sarsfield 299, (5000) Córdoba, Argentina, FAX (054-51) 332097 – rrovasio@gtwing.efn.uncor.edu

Informes en México con la representante de LASBRA:

Dra. Yolanda Saldaña Balmori, Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Apdo. Postal 70-159. México, 04510, D. F. MEXICO. FAX (5)616-2419.
balmori@servidor.unam.mx

TERCER AVISO

XXV TALLER DE ACTUALIZACIÓN BIOQUÍMICA

Deseamos hacer de su conocimiento que el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM, realiza anualmente un Taller de Actualización Bioquímica para profesores del país que imparten ésta o materias afines. El principal objetivo es profundizar en temas de actualidad que por su grado de avance no se encuentran en los libros de texto. En cada Taller se invitan investigadores de diferentes universidades, especialistas en su campo, que además aportan los conocimientos generados en sus laboratorio de investigación, permitiendo tener una idea más clara de lo que se hace en el mundo y en México. Además, permite establecer una relación entre investigadores y profesores, y abre la posibilidad para que algunos maestros puedan incorporarse a alguno de los laboratorios de los investigadores participantes para continuar sus estudios en un posgrado. Con el próximo Taller celebramos nuestro 25 aniversario. Por lo anterior, nos gustaría que pudiera transmitir la información a sus colegas sobre el TAB. Estamos seguros que Ud. será la vehículo de transmisión de esta información, lo que nos permitirá tener un mayor acercamiento con los profesores de bioquímica del país.

El Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM, hace una cordial invitación a todos los Profesores que imparten Bioquímica y materias relacionadas a que se inscriban al **XXV Taller de Actualización Bioquímica**, el cual se realizará del 10 al 14 de agosto de 1998 en el Palacio de Medicina de la UNAM, ubicado en las calles de Venezuela y Brasil en el Centro Histórico de la Ciudad de México.

Informes:

En el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, UNAM, con los doctores: Marco Antonio Juárez O. (majo@servidor.unam.mx; Tel.: 623-21-69); Juan Pablo Pardo Vázquez (pardov@servidor.unam.mx; Tel.: 623-25-10); Sara Morales López (saramolo@servidor.unam.mx; Tel.: 623-24-08); Federico Martínez Montes (fedem@servidor.unam.mx; Tel.: 623-21-68), o en la Administración del Departamento al Tel. 623-21-70. La información actualizada de este Taller se puede consultar en la página de internet del Departamento a la siguiente dirección: <http://laguna.fmedic.unam.mx>. El costo de la inscripción es de \$250.00 antes de 30 junio, y de \$300 después de esta fecha. Habrá un límite de medias becas para estudiantes con comprobante.

Depto. de Bioquímica. Fac. de Medicina, UNAM.
Apdo. Postal 70-159. Coyoacán, 04510. México, D.F.
MÉXICO

Los temas que se tratarán en este Taller son los siguientes:

Romeo García Torres, David Cruz, M.C. Ávila y L. Orozco
SÍNDROME DE ALPORT Y SUS VARIANTES. GENÉTICA MOLECULAR

Juan Luis Rendón Gómez
TASA METABÓLICA Y TAMAÑO CORPORAL EN LOS VERTEBRADOS TERRESTRES

Isabel Baeza, Leopoldo Aguilar, Miguel Ibañez y Carlos Wong

EL PAPEL ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL DE LOS LÍPIDOS EN LAS MEMBRANAS BIOLÓGICAS

Juan C. Díaz Zagoya y María del C. Bermúdez Herrera
LA LEPTINA EN EL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

Armando Aranda Anzaldo y Apolinar Maya Mendoza
LOS ORDENES SUPERIORES DE ORGANIZACIÓN DE LA CROMATINA Y SU RELACIÓN CON LA FISIOLÓGIA DEL NÚCLEO CELULAR

Fernando López Casillas
EL LADO OSCURO Y EL LADO BRILLANTE DEL TGF- β

Ana María López Colomé
LOS RECEPTORES PARA LOS AMINOÁCIDOS. EXCITADORES Y SUS SEGUNDOS MENSAJEROS EN LA RETINA

Yolanda Saldaña Balmori
SISTEMAS ANTIOXIDANTES

Francisco Vianney Ortíz Navarrete Y Natalia Martín Orozco
PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DEL ANTÍGENO

Rogelio Rodríguez Sotres
LA SÍNTESIS DE LÍPIDOS EN SEMILLAS DURANTE SU DESARROLLO

Pedro Hernández, Jaqueline Barrios, Macario Bacilio, Ma Teresa García, Rocío Coutiño y Edgar Zenteno
FUNCIONES BIOLÓGICAS DE LAS LECTINAS VEGETALES

Carlos Gómez Lojero
FOTOSÍNTESIS

Rosamaría Valle
EVALUACIÓN DE LA ENSEÑANZA

INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES DEL BOLETÍN DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA

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. ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 1) El artículo deberá enviarse en un disco para computadora, escrito en los procesadores de textos "Winword" o "Wordperfect", con una extensión máxima de 15 cuartillas a doble espacio (27 renglones por cuartilla y 70 caracteres por renglón). Éste deberá ir acompañado de tres 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 últimas 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 Willey 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 impresiones láser 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 alguna de las publicadas en los números de 1995.

- 5) Se deberá evitar hasta donde sea posible los pies de páginas. 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, etcétera.
- 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 aceptará 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 tres 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 tres copias de los manuscritos se deberán enviar al Boletín de Educación Bioquímica, Apartado Postal 70-281, México 04510, DF o bien por intermedio del corresponsal del BEB en su localidad.

CONTENIDO

EDITORIAL

- ¿ANTICIENCIA?
Jesús Manuel León Cázares y
María Teresa Elizabeth Flores Rodríguez .. 47

ARTÍCULOS

- ASPECTOS ESTRUCTURALES
Y FUNCIONALES
DE LAS 5'-NUCLEOTIDASAS
Oscar Flores-Herrera y
Federico Martínez Montes..... 49

- LAS TEORÍAS SOBRE
LAS CAUSAS DEL ENVEJECIMIENTO
Jesús Manuel León Cázares y
María Teresa Elizabeth Flores Rodríguez .. 59

- PARTICIPACIÓN DE LAS PROTEÍNAS
SUPRESORAS DE TUMORES (RB Y p53)
Y LOS COMPLEJOS CDK-CICLINA
EN EL CONTROL DEL CICLO CELULAR
Rebeca López Marure, Luis Sánchez
Sánchez, Ma. Antonieta Chávez González
y Benny Weiss Steider 69

- INSULINA: SU GEN Y SU MECANISMO
DE ACCIÓN MOLECULAR
Rosamaria Oliart, J. Ofelia Angulo y
M. Eugenia Torres-Márquez 79

OTRAS COMUNICACIONES

- HERMINIA PASANTES MORALES
ORDÓÑEZ: INVESTIGADORA EMÉRITA
DEL INSTITUTO DE FISIOLÓGIA
CELULAR DE LA UNIVERSIDAD
NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Rocío Salceda Sacanelles..... 86

- FALLECIÓ EL DR
JOAQUÍN CRAVIOTO MUÑOZ 87

- ASOCIACIÓN MEXICANA DE
PROFESORES DE BIOQUÍMICA, A.C.
VI CONGRESO 88

CONVOCATORIAS

- REGISTRO DE CANDIDATOS PARA
OCUPAR LA PRESIDENCIA DE LA
ASOCIACIÓN MEXICANA DE
PROFESORES DE BIOQUÍMICA, AC 91

- ACTUALIZACIÓN DE MEMBRESÍA A
LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE
PROFESORES DE BIOQUÍMICA, AC 92

- XXII CONGRESO
NACIONAL DE BIOQUÍMICA 94

- SOCIEDAD LATINOAMERICANA
DE ACTUALIZACIÓN BIOMÉDICA
EN ALCOHOLISMO 94

- XXV TALLER DE ACTUALIZACIÓN
BIOQUÍMICA
Tercer Aviso 95

- INSTRUCCIONES PARA LOS
COLABORADORES DEL BOLETÍN
DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA 96