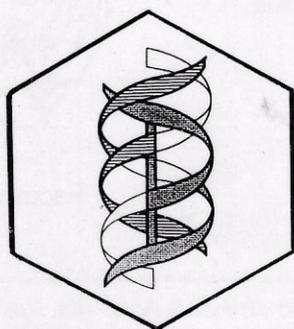


BEB 99

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

JESÚS MANUEL LEÓN CÁZARES

Facultad de Ciencias Naturales
Universidad Autónoma de Querétaro

FERNANDO MONTIEL AGUIRRE

Facultad de Química
Universidad Nacional Autónoma de México

YOLANDA SALDAÑA BALMORI

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

ALEJANDRO ZENTELLA DEHESA

Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

EDITOR EN JEFE

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

EDMUNDO CHÁVEZ COSÍO

Instituto Nacional de Cardiología "Dr Ignacio Chávez"

MARÍA TERESA ELIZABETH FLORES RODRÍGUEZ

Facultad de Ciencias Naturales
Universidad Autónoma de Querétaro

MARINA GAVILANES RUIZ

Facultad de Química
Universidad Nacional Autónoma de México

JAIME MAS OLIVA

Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

ASISTENTE EDITORIAL

ELISA SALLES MORA

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

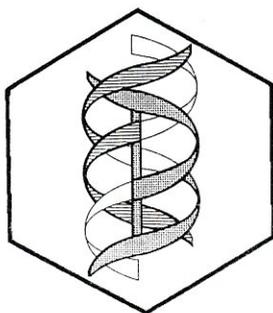
CORRESPONSALES

MARÍA DE LOS ANGELES BOFFILL CÁRDENAS

Unidad de Toxicología Experimental y
Facultad de Ciencias Médicas
Instituto Superior de Ciencias Médicas
de Villa Clara, Cuba

ARMANDO FRANCISCO VARGAS ALBORES

Biotecnología Marina
Centro de Investigación en Alimentos y Desarrollo
de Sonora



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 70-281, Coyoacán, CP 04510 México, D F. Certificados de: Licitud de Título No 6703; Licitud de Contenido No 6989; No de expediente 1/432"92"/8443; Reserva al título en derecho de autor No 6703. Publicación incluida por el Centro de Información Científica y Humanística de la Universidad Nacional Autónoma de México en la base de datos **PERIÓDICA** (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias). Impresa en los talleres Editorial Uno, SA de CV, 1er Retorno de Corregio No 12, México 03720 DF; tiraje 1,300 ejemplares. Distribuidor: Servicio Postal Mexicano, Reg No PP-DF-026 1098; UNAM-Depto de Bioquímica y Facultad de Medicina.

EDITORIAL

HACIA LA SOCIEDAD DEL APRENDIZAJE

La educación es un sector tradicionalmente poco dado a novedades y cambios. Al respecto, Seymour Papert nos ofrece una historieta que ilustra los diferentes ritmos de cambio en educación y en la profesión médica:

Imaginemos un grupo de viajeros del tiempo del siglo pasado, entre ellos un grupo de cirujanos y otro de maestros, que aparecieran en nuestros días para ver cómo habían cambiado las cosas en sus respectivas profesiones en cien o más años. Piensen en el "shock" del grupo de cirujanos asistiendo a una operación en un quirófano moderno. Sin duda podrían reconocer los órganos humanos pero les sería muy difícil imaginar qué se proponían hacer los cirujanos actuales con el paciente, los rituales de la antisepsia o las pantallas electrónicas o las luces parpadeantes y los sonidos que producen los aparatos presentes. Los maestros viajeros del tiempo, por el contrario, sólo se sorprenderían por algunos objetos extraños de las escuelas modernas, notarían que algunas técnicas básicas habían cambiado (y probablemente no se pondrían de acuerdo entre ellos sobre si era para mejor o para peor) pero comprenderían perfectamente lo que se estaba intentando hacer en la clase y, al cabo de poco tiempo, podrían fácilmente seguir ellos mismos impartíendola.

La moraleja del cuento es evidente: el sistema educativo no es precisamente un ambiente en el que la tecnología tenga un papel relevante para las tareas que allí se realizan. Sus practicantes tradicionalmente se han mostrado bastante reacios a incorporar novedades en su estilo de hacer las cosas. Sin embargo, la actual revolución tecnológica afectará a la educación formal de múltiples formas. Así lo señalan los diversos documentos, estudios, congresos, etc. auspiciados por la Unión Europea sobre la sociedad de la información. En casi todos ellos se destaca un hecho importante: la sociedad de la información será la sociedad del conocimiento y del aprendizaje.

Se afirma taxativamente que la sociedad del futuro será una sociedad del conocimiento y que, en dicha sociedad, la educación y la formación serán, más que nunca, los principales vectores de identificación, pertenencia y promoción social. A través de la educación y la formación, adquiridas en el sistema educativo institucional, en la empresa, o de una manera más informal, los individuos serán dueños de su destino y garantizarán su desarrollo.

Por su parte, otros grupos de expertos consideran a la sociedad de la información como una sociedad del aprendizaje, y de aprendizaje a lo largo de toda la vida. Y es que el cambio hacia la sociedad de la información se produce a una velocidad tal que la persona sólo podrá adaptarse si la sociedad de la información se convierte en la sociedad del aprendizaje permanente.

El ritmo de cambio de nuestra sociedad es tan rápido que los sistemas de formación inicial no pueden dar respuesta a todas las necesidades presentes y futuras de la sociedad. Hace años que somos conscientes de que la formación debe prolongarse durante toda la vida y que el reciclaje y la formación continuada son elementos clave en una sociedad desarrollada y moderna. Sin embargo, los importantes cambios que las nuevas tecnologías están introduciendo en los puestos de trabajo han hecho este principio mucho más evidente que antes. Se están creando nuevos sectores productivos relacionados con dichas tecnologías, otros se transforman por la introducción de nuevas formas de organización y, finalmente, es posible que desaparezcan muchos puestos de trabajo como subproducto de la revolución tecnológica. Por eso, en la sociedad de la información deberán crearse los mecanismos necesarios para que dicha formación continuada alcance a la gran cantidad de personas que, presumiblemente, van a necesitar nuevos conocimientos, habilidades y destrezas. En este punto, las nuevas tecnologías tienen un papel relevante, no sólo como contenido de la

formación, sino como medio para hacer llegar dicha formación a sus destinatarios.

Una primera respuesta ante los nuevos retos de la sociedad de la información, la mundialización y la civilización científica y tecnológica, estará centrada en la cultura general como base de futuras especializaciones y aprendizajes y como instrumento de comprensión del mundo al margen de los marcos de enseñanza. La cultura literaria y filosófica permite discernir, desarrolla el sentido crítico del individuo, incluido contra la ideología dominante y puede proteger mejor al individuo contra la manipulación, permitiéndole descifrar la información que recibe.

La segunda respuesta es desarrollar la aptitud para el empleo y la actividad, para ello se propone acercar las instituciones formativas a la empresa y al mundo del trabajo.

Sin embargo, uno de los peligros de la sociedad de la información que destacan los expertos es el hecho de dejar el desarrollo de las acciones formativas a la iniciativa privada y a las leyes del mercado. No existe ninguna garantía de que sin intervención de los poderes públicos se proporcione la necesaria formación a los grupos que más la necesitan, sólo a quien pueda pagarla. Los países más avanzados están realizando esfuerzos importantes a fin de alfabetizar a los niños y jóvenes en estas herramientas, porque consideran que ya son un factor clave para su capacitación profesional, su desarrollo personal y, en conjunto, para la economía y el futuro del país.

Un segundo aspecto, relacionado directamente con el anterior, hace referencia a la ampliación de los escenarios educativos. La formación y el reciclaje, en tanto que elementos estratégicos para la competitividad, estarán cada vez más presentes en la vida laboral de los trabajadores. La formación en el puesto de trabajo o en el hogar (que será también el centro de trabajo para muchas personas) se combinarán con la recibida en las instituciones tradicionales. Estos escenarios plantean desafíos técnicos y pedagógicos a los que los profesionales deberemos responder. En primer lugar, los roles de profesores, alumnos y personal de apoyo deben adaptarse a los nuevos entornos. No sólo

se trata de adquirir conocimientos generales sobre cómo usar los nuevos medios, sino también de las implicaciones de dichos tipos de comunicación en los procesos de enseñanza/aprendizaje. Los estudiantes deberán adoptar un papel mucho más activo, protagonizando su formación en un ambiente muy rico en información.

Las nuevas tecnologías no sólo van a incorporarse a la formación como contenidos a aprender o como destrezas a adquirir. Serán utilizadas de modo creciente como medio de comunicación al servicio de la formación, es decir, como entornos a través de los cuales tendrán lugar procesos de enseñanza/aprendizaje. En los procesos de enseñanza/aprendizaje, como prácticamente en la totalidad de los procesos de comunicación, pueden darse diferentes situaciones espacio-temporales, tanto en la relación profesor-alumno, como en relación a los contenidos. Las aulas virtuales, la educación en línea, a través de redes informáticas, es una forma emergente de proporcionar conocimientos y habilidades a amplios sectores de la población. Los sistemas asíncronos de comunicación mediada por ordenador proporcionarán la flexibilidad temporal necesaria a las actividades para que puedan acceder a la formación aquellas personas con dificultades para asistir regularmente a las instituciones educativas presenciales debido a sus obligaciones laborales, familiares o personales. La desaparición del espacio físico en estas nuevas modalidades de formación creará un mercado global en el que las instituciones educativas tradicionales competirán entre sí y con nuevas iniciativas formativas públicas y privadas.

Los más entusiastas de los nuevos medios han anunciado el fin del aula como unidad de acción espacio-temporal única en educación y el fin de las instituciones educativas actuales. Han propuesto dedicar los fondos de la educación pública al desarrollo de recursos tecnológicos para el aprendizaje y acelerar la muerte (natural) de la escuela, una institución, a su juicio, completamente obsoleta. La línea de su argumentación destaca que el aprendizaje, antes un proceso distintivamente humano, es ahora un proceso transhumano en el que participan "cerebros" artificiales, redes neuronales y

sistemas expertos, que, entrenados por el conocimiento humano, interactúan con los alumnos proporcionando conocimientos “just-in-time”. El aprendizaje no es ya una actividad confinada a las paredes del aula, sino que penetra todas las actividades sociales (trabajo, entretenimiento, vida hogareña, etc.) y, por tanto, todos los tiempos en los que dividimos nuestro día. No se trata de una tarea infantil de preparación para la vida adulta y el trabajo: en realidad es una parte cada día más importante de muchos puestos de trabajo y profesiones. Las antiguas categorías (“escuelas”, “universidades”, “bibliotecas”, “profesores”, “estudiantes”) dejan de tener sentido en la sociedad del “hiperaprendizaje”, un universo de nuevas tecnologías que poseen e incrementan la inteligencia, en la que el aprendizaje está en todas partes y para todo el mundo. Los edificios escolares deberían ser sustituidos rápidamente por canales de hiperaprendizaje ya que la pericia está más en la red y menos en la persona y el aprendizaje se extiende a todo el ciclo vital. Afirman que invertir en el sistema educativo actual es como si a principios de siglo hubiéramos pretendido mejorar las razas equinas para competir con los vehículos a motor. Hay momentos en que es necesario hacer cambios radicales y este es uno de ellos. Las nuevas tecnologías no sólo están creando sus propios nichos, sino que harán desaparecer sectores enteros, como ocurre en condiciones de libre mercado. Proponen ayudar a que ocurra de modo rápido, eliminando las muletas a la institución educativa.

Esta visión es un ejemplo maximalista del discurso sobre la educación y las nuevas tecnologías que se está incubando en el seno de algunos círculos neoliberales norteamericanos. No es necesario que dediquemos mucho tiempo a la crítica de este tipo de discurso reduccionista, en el que educación se asimila a acceso a la información, en el que **se confunde información con conocimiento**. Un discurso más influenciado por consideraciones económicas que educativas. Sin embargo, el peligro de que las nuevas tecnologías se empleen en la educación de masas para sustituir formas tradicionales (y más caras) de formación es real y se basa sobre todo en argumentos de tipo económico, no sobre la calidad del resultado. La visión postindustrial, de

un proceso actualmente casi artesanal como la educación, no se ha demostrado que aporte otras ventajas que bajar los costes. Desde luego, pese a la deslocalización de la información no se muestra cómo se democratiza el acceso a una formación de calidad.

Además de discursos neoliberales extremos, orientados a la venta de libros y a llenar las salas de conferencias, existen planteamientos más serios. Por ejemplo, algunos han destacado la importancia de los efectos de la deslocalización del conocimiento y, por ende, del aprendizaje: las escuelas no son el único lugar en el que aprenden los niños. Las nuevas tecnologías han reavivado el interés por el aprendizaje natural y por utilizar la tecnología para promoverlo con un menor compromiso para con el lugar en el que se produce o cómo se conforma a las expectativas de la institución educativa. El papel de las escuelas está cambiando y las nuevas tecnologías pueden contextualizar el aprendizaje, convirtiéndolo en parte de la vida cotidiana. Esta “des-institucionalización” de la educación se une a la creciente desconfianza de las personas con el papel de las instituciones públicas, derivada de la crisis del estado del bienestar. No se habla de la desaparición de la escuela pública, sino de la creación de nuevos entornos de aprendizaje. El desafío es utilizar la tecnología de la información para crear en nuestras escuelas un entorno que propicie el desarrollo de individuos que tengan la capacidad y la inclinación para utilizar los vastos recursos de la tecnología de la información en su propio y continuado crecimiento intelectual y expansión de habilidades. Las escuelas deben convertirse en lugares donde sea normal ver niños comprometidos en su propio aprendizaje.

Esta transformación choca frontalmente con una serie de concepciones y creencias fuertemente establecidas sobre la escuela y la escolarización. Las nuevas tecnologías están promoviendo una nueva visión del conocimiento y del aprendizaje. Incluidos en este cambio están, sin duda, los roles desempeñados por las instituciones y por los participantes en el proceso de enseñanza/aprendizaje, la dinámica de creación y disseminación del conocimiento y muchas de las prioridades de nuestros actuales currícula.

Jorge Joel Reyes Méndez

LAS PROTEÍNAS DE ESTRÉS EN LA BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA CÉLULA

Félix Broche Valle, Ela M. Céspedes Miranda y José C. García Piñeiro. Centro de Investigaciones Biomédicas, ICBP "Victoria de Girón", División: Estrés Oxidativo. 146 N^o 3102, Playa, Habana 16, Cuba. 11600. Teléfono y Fax : (537)337853. Correo electrónico: broche@girón.girón.sld.cu

RESUMEN

La respuesta ante diferentes estímulos capaces de alterar la homeostasis es uno de los aspectos de mayor interés en el campo de las investigaciones biomédicas contemporáneas. En este contexto se ubica la respuesta al estrés térmico caracterizada por la expresión de un grupo de proteínas que resultan esenciales para la viabilidad celular y confieren resistencia a diferentes fuentes de daño como la isquemia y la privación de glucosa. En este trabajo se revisan los aspectos generales relacionados con las proteínas de estrés más abundantes en mamíferos, sus funciones biológicas, en particular su actividad como "chaperonas moleculares" así como algunos elementos de la regulación transcripcional de la respuesta y evidencias de su papel en la fisiopatología de la respuesta inflamatoria.

PALABRAS CLAVE: proteínas de estrés térmico, proteínas de estrés, chaperonas moleculares.

ABSTRACT

The defensive response to intra and extracellular events able to alter cellular homeostasis has become a highly attractive topic for biomedical research. In this context, the heat shock response is characterized by the expression of heat shock proteins (HSP), often referred to as "stress proteins", required for cellular viability in normal and stressful conditions such as: shock, ischaemia and glucose deprivation. In this paper, general aspects of HSP, their biological functions, particularly their activity as "molecular chaperones", regulatory events at the level of HSP gene transcription and some evidence on the role of HSP in the pathophysiology of inflammation are reviewed.

KEY WORDS: heat shock proteins, stress proteins, molecular chaperones.

INTRODUCCIÓN

A partir de las observaciones de Ritossa en 1962 sobre la activación transcripcional en diversos sectores del cromosoma politénico de *Drosophila melanogaster* cuando se incrementaba en 10° C la temperatura de incubación, se ha trabajado con intensidad en la caracterización de la respuesta celular al estrés térmico (1). La **respuesta al estrés térmico** (en inglés "*heat shock response*") (HSR), identificada así por el modelo experimental en el que fue descrita por primera vez, ha devenido en un atractivo modelo para el estudio de la regulación de la expresión génica (2,3).

En la actualidad se conoce que un grupo particular de proteínas, incluidas las proteínas de estrés térmico (en inglés "*heat shock proteins*") (HSP), son inducibles en diversas situaciones por lo que tiende a imponerse su designación general como "**proteínas de estrés**".

DESARROLLO

En términos generales la HSR se caracteriza por ser una respuesta universal de los organismos vivos, altamente conservada en la evolución de las especies, que es inducida por diversas fuentes de estrés como: hipertermia, análogos de aminoácidos, hipoxia, privación de glucosa, acidosis, radicales libres, etanol, ejercicio físico sistemático, entre otros. La inducción es muy rápida y confiere protección cruzada contra las diferentes fuentes de estrés en tanto sus efectos protectores son persistentes aunque la intensidad de la respuesta disminuye con la prolongación del estímulo (1).

La HSR es esencial para la viabilidad celular en condiciones normales pero durante la transcripción y traducción de los "genes del estrés térmico" se interrumpe la del resto de los genes celulares (1).

Las proteínas de estrés en mamíferos pueden dividirse en 3 subgrupos:

PST de alto peso molecular:

HSP 110: Se localiza en el nucleólo y es inducible por el calor.

HSP 90: Posee dos isoformas (α y β) que interactúan con diversas proteínas intracelulares como los filamentos de actina y los receptores de algunas hormonas esteroides. Posee capacidad inhibitoria sobre el proteosoma y es inducible por el calor (4).

Familia de la HSP 70: Constituida por proteínas cuyo peso molecular oscila entre 68-74 kDa (5). La HSP 70 es la más abundante de esta familia en la mayoría de los vertebrados y otras especies animales, posee varias isoformas inducibles y una que se expresa constitutivamente. Se une a proteínas nacientes así como a proteínas desnaturalizadas y participa en la translocación de polipéptidos hacia las mitocondrias y el retículo endoplásmico rugoso (RER) (6).

HSP 60: Proteína codificada por un gen nuclear pero se localiza en las mitocondrias donde interviene en el ensamblaje de proteínas oligoméricas. Es inducible por el calor, la hipoxia y drogas citostáticas (1).

PST de bajo peso molecular:

HSP 47: Se localiza en el RER donde se une a la colágena naciente. Su expresión es constitutiva durante el proceso de diferenciación celular y es inducible por el calor (7).

HSP 27: Es codificada por 4 genes nucleares cuya expresión se induce por el calor, estrógenos, mitógenos y citoquinas. Interactúa con los filamentos de actina e interviene en la regulación de la síntesis de prostaciclina en el endotelio vascular (7).

Otras proteínas de estrés en mamíferos: α B cristalina: Abunda en el cristalino, miocardio y músculo esquelético. Es constitutiva e inducible por diversas fuentes de estrés. Interactúa con las proteínas del citoesqueleto (8).

Hemo oxigenasa (HO): Posee dos isoformas pero solo la HO-1 es una proteína de estrés.

Cataliza la única reacción conocida que genera monóxido de carbono (CO) "*in vivo*". El CO es activador de la enzima guanilato ciclasa por lo que interviene en el control del tono vascular al incrementar la concentración intracelular de GMPc (7).

Ubiquitina: Proteína de 8 kDa, constitutiva e inducible por el calor, proteínas desnaturalizadas y análogos de aminoácidos. Interviene en el catabolismo extralisosomal selectivo de proteínas de vida media corta (9).

Proteínas reguladas por la glucosa (PRG): Se conocen la PRG 78 y PRG 94. La PRG 78 es análoga de la proteína fijadora de inmunoglobulinas que estabiliza las cadenas pesadas antes de su ensamblaje con las cadenas ligeras en la luz del RER (10). Ambas PRG están estrechamente relacionadas con la HSP 70. Su expresión es inducida principalmente por la privación de glucosa pero también por proteínas desnaturalizadas y por ionóforos de calcio.

Las funciones de las HSP pueden enunciarse en 3 líneas generales:

I. Plegamiento y translocación de proteínas, ensamblaje de proteínas oligoméricas, formación/ruptura de complejos supramacromoleculares y catabolismo intracelular de proteínas.

Las HSP se incluyen dentro de las proteínas conocidas como "*chaperonas moleculares*" que participan en el "plegamiento asistido" de otras proteínas (11) lo cual aporta una base que en términos moleculares puede justificar la importancia en el mantenimiento de la viabilidad celular en condiciones normales y el carácter protector que se le atribuye a las HSP frente a las situaciones de estrés.

Algunas HSP de la familia HSP 70 participan en el ensamblaje de las subunidades ribosomales y en el recambio de las moléculas de clatrina unidas a las vesículas endocíticas que contienen los complejos LDL-receptor (12).

El papel de la ubiquitina como marcador selectivo para la proteólisis evidencia el papel de las HSP en el catabolismo intracelular de proteínas. Por otra parte, algunas proteínas de la membrana

del RER requieren de chaperonas y otras proteínas auxiliares para su degradación.

II. Participación en los mecanismos de transducción de señales y regulación de la expresión génica.

Varios receptores y enzimas con actividad de proteína quinasa asociados a la membrana se transportan a través del citosol formando complejos solubles con la HSP 90.

La HSP 90 se asocia con receptores hormonales como el de glucocorticoides (inactivo), ocultando al péptido señal que determina el destino nuclear de estos receptores. En presencia del ligando, la HSP 90 se libera en el citosol exponiendo al péptido señal y el complejo hormona-receptor es transportado al núcleo donde adquiere su capacidad de activador transcripcional (7).

La HSP 70 constitutiva (HSP 70c) forma complejos con mutantes de la proteína p53 interviniendo así en la modulación de su actividad como supresor tumoral (7).

En el incremento de la síntesis de proteínas intra y extracelulares durante el proceso de crecimiento patológico del miocardio interviene también la HSP 70 (7).

La estimulación de células endoteliales con bradiquinina incrementa la síntesis de prostaciclina. Este proceso se interrumpe si se bloquea la fosforilación de la HSP 27, se inhibe selectivamente su síntesis o se incuban las células con anticuerpos anti-HSP 27 (13).

III. Protección celular en situaciones de estrés.

La HSR confiere a los organismos mayor capacidad de resistencia a diversas fuentes de daño. Entre las propiedades que resultan de esta mayor capacidad de adaptación, la primera y mejor estudiada es la inducción de termotolerancia.

Todas las células termorresistentes conocidas sintetizan HSP lo cual se ha interpretado como un mecanismo de adaptación evolutiva de los organismos expuestos a condiciones de temperatura variable en sus respectivos ecosistemas. Otras fuentes de estrés que inducen la síntesis de HSP

también confieren termotolerancia. Se ha comprobado además que esta función es redundante entre las HSP (1).

ASPECTOS GENERALES DE LAS CHAPERONAS MOLECULARES

La mayoría de las evidencias sobre el plegamiento y el autoensamblaje durante la formación de la estructura terciaria y cuaternaria de las proteínas provienen de estudios "*in vitro*" con proteínas aisladas. A la luz de los conocimientos actuales, el plegamiento y el autoensamblaje no es un mecanismo universal para la adquisición de la conformación nativa de las proteínas (14).

Ellis (14) en 1987 propuso el término de "**chaperonas moleculares**" (CM) para identificar a una familia de proteínas que median el correcto plegamiento y ensamblaje de otros polipéptidos pero que no son componentes de la estructura funcional ensamblada. Estas moléculas tienen la capacidad de interactuar con estados conformacionales transitorios no nativos de otras proteínas pero su función no implica necesariamente que aporten información estérica que oriente el ensamblaje.

El concepto de CM amplía la tesis del autoensamblaje al sugerir que en algunos casos las interacciones dentro o entre polipéptidos y otras moléculas necesitan ser "controladas" para reducir la probabilidad de que se adquieran conformaciones incorrectas, y que este control se ejerce por proteínas preexistentes.

Las CM no son enzimas; carecen de especificidad de sustrato, lo que les permite actuar "*in vivo*" sobre una amplia variedad de proteínas diana. Estas proteínas incrementan la eficiencia en el plegamiento y ensamblaje de otras proteínas.

Los más recientes avances alcanzados en esta temática, tanto en células procariontas (15) como eucariontas, permiten exponer algunos elementos del modelo estructural y funcional del sistema de CM y evidenciar su papel en la biología molecular de la célula normal mediante el mecanismo de translocación cotraduccional de proteínas naciendo a través de la membrana del RER y translocación postraduccional a través de la membrana

del RER y membrana mitocondrial interna (MMI) (16).

Este proceso puede dividirse esquemáticamente en tres etapas (16):

–Reconocimiento de una secuencia en el extremo N-terminal del péptido que actúa como marcador selectivo respecto al punto de la endomembrana donde ocurrirá la translocación.

–Interacción de la preproteína con el canal de translocación en la endomembrana.

–Translocación de la preproteína hacia el interior del orgánulo.

Durante *la translocación co-traducciona*l, el ribosoma permanece unido al polipéptido en tanto este, por su secuencia de translocación N-terminal, es reconocido por la proteína o partícula de reconocimiento de señal (SRP). La interacción SRP-preproteína detiene la traducción y el complejo ribosoma-SRP-preproteína queda orientado hacia la membrana del RER donde es reconocido por el receptor de la SRP. Después se libera la SRP, la preproteína interactúa con el canal de translocación y se reinicia la traducción (16). En esta primera etapa, por tanto, se asegura el contacto entre la preproteína (lineal) y el canal de translocación, y al propio tiempo, se evita que el alargamiento de la cadena polipeptídica facilite el plegamiento de esta lo cual obstruiría su paso a través del canal.

En la *translocación postraducciona*l la conformación desplegada de la proteína se mantiene por la interacción de esta con las HSP 70c (proteína de choque térmico 70 celular) aunque en el proceso global de plegamiento y translocación de proteínas hacia estos orgánulos intervienen los productos de unos 7 genes (16).

A través del mismo canal (complejo tetramérico Sec61) puede ocurrir la retrotranslocación de polipéptidos hacia el citosol en situaciones en las que, por causas intrínsecas o extrínsecas a la proteína importada, se interrumpe el tránsito desde el RER al aparato de Golgi. De esta forma, la acción cooperada del sistema de chaperonas moleculares en el RER y el citosol contribuye a garantizar el recambio continuo de las proteínas celulares, in-

cluyendo aquellas que no completan su maduración y retornan al citosol donde son degradadas por los mecanismos extralisosomales.

A partir de los resultados obtenidos por los laboratorios de Neupert y Schatz se han postulado dos modelos que explican la translocación postraducciona de proteínas. De una parte, se plantea que el tránsito de la molécula a través del canal de translocación ocurriría espontáneamente y puede ser bidireccional favorecido por “oscilaciones” del polipéptido lineal, pero que las HSP 70 de la luz del RER guían unidireccionalmente la translocación hacia el interior del orgánulo al unirse al segmento progresivamente creciente del polipéptido que va siendo importado (16).

El transporte unidireccional sería favorecido, además, por proteínas auxiliares o **co-chaperonas** como: **GrpE** (proteína que cataliza el intercambio de ADP/ATP en la HSP 70c), **Ydj1p** (proteína citosólica asociada a las endomembranas en levaduras que estimula la actividad de ATPasa de Ssa1p, facilita la orientación del complejo proteína-CM hacia el canal de translocación y solubiliza los complejos entre CM y proteínas desnaturalizadas), **Mdj1p** (proteína de la matriz mitocondrial que evita la agregación de las proteínas recién importadas), **Mge1p**, **Grp1p** e **Yge1p** (proteínas mitocondriales homólogas de GrpE que facilitan el acoplamiento de las proteínas al complejo de translocación, en particular a Mhsc70) (chaperona de choque térmico 70 mitocondrial) (16).

En el citosol se encuentra el complejo **Tric**, homomultímero constituido por 2 anillos de 8 subunidades cuya estructura evita que durante la transferencia la cadena polipeptídica en crecimiento sea accesible a otra chaperona o que quede expuesto algún sector de la molécula a su entorno (17).

En el segundo modelo se postula que las HSP 70c dirigen la translocación de polipéptidos imprimiéndoles una fuerza de desplazamiento que se genera gracias al contacto con proteínas que se comportan como sustratos inmóviles de anclaje. En las membranas del RER y la mitocondria de levaduras se identificó la proteína transmembranal **Isp45** que facilita el anclaje de Mhsc70 a la mem-

brana y al propio tiempo bloquea el desplazamiento retrógrado del polipéptido importado (16).

La translocación de proteínas hacia el RER es promovida por la proteína **Bip** (análoga de la HSP 70 en el espacio luminal del RER) (17).

La translocación de proteínas a través de la membrana mitocondrial ocurre en una conformación desplegada. La proteína importada se estabiliza en la matriz mitocondrial por una interacción inicial con una proteína mitocondrial de la familia HSP 70c, que también participa en el evento de translocación propiamente (17).

En la matriz, las proteínas importadas se asocian luego con la HSP 60 y HSP 10, esta última se comporta como cofactor regulatorio o co-chaperona para la HSP 60. Este complejo adopta una conformación en "barril" característica de la familia "chaperoninas" (17).

De manera indirecta el ATP regula la interacción de las HSP con las proteínas y péptidos que aún no adquieren su conformación nativa. El complejo HSP 70-ATP une y libera rápidamente los sustratos en tanto el complejo HSP 70-ADP lo hace con lentitud. En el citosol de las células eucariontes, las proteínas HSP 40 y Hdj1 actúan como factores reguladores del intercambio ADP/ATP en la HSP 70 (17).

A pesar de los elementos en común se ha sugerido la existencia de sustanciales diferencias en el mecanismo de translocación postraducciona de proteínas entre el RER y las mitocondrias, lo cual constituye, de hecho, un tópico de interés crucial cuyo desarrollo inmediato y futuro aportará esclarecedores elementos sobre la biología de las CM.

La proteína de interacción con HSP 70(PIH) y la proteína organizadora de HSP 70/HSP 90 (POH) participan también en la regulación de la actividad chaperona de la HSP 70 citosólica (17). Inicialmente la unión con la HSP 40 estimula la actividad de ATPasa de la HSP 70 generando la forma HSP 70 + ADP con alta afinidad por sus sustratos. PIH evita la disociación de este complejo en tanto POH se comporta como intercambiador de ADP/ATP estimulando la disociación

del complejo HSP 70 + ADP + sustrato e incorporación de una nueva molécula de ATP (17).

La actividad de los factores reguladores PIH-POH garantiza un nivel de estabilización al complejo formado por HSP 70 y su sustrato que facilita la acción cooperativa entre las HSP 40, HSP 70 y otras chaperonas, proteínas reguladoras y enzimas que intervienen en el complejo proceso de maduración a través del cual las proteínas celulares adquieren su conformación nativa.

Las investigaciones desarrolladas hasta el presente han permitido formular un modelo estructural y funcional que se fundamenta en 3 aspectos básicos:

1. Las chaperonas moleculares conforman un sistema. Estas proteínas interactúan físicamente entre ellas formando complejos multifuncionales que garantizan el plegamiento de los sustratos en un subcompartimiento que excluye al resto de los componentes del citosol o los orgánulos.
2. Los componentes de este sistema actúan de forma cooperativa.
3. En las secuencias de sucesos en que participa el sistema de chaperonas moleculares intervienen también otras proteínas reguladoras y enzimas cuya acción cooperativa permite que las proteínas sustrato alcancen o recuperen su conformación nativa (Tablas 1 y 2).

El mecanismo de maduración del receptor de progesterona ilustra los aspectos básicos de este modelo estructural y funcional de las CM (Fig 1). La maduración final del receptor se alcanza con la incorporación de la proteína p23 y varias enzimas peptidilprolil isomerasas (como Fkbp52 y Cyp40) que también exhiben actividad chaperona al estabilizar estados conformacionales intermedios antes de que el receptor alcance su conformación nativa (17).

REGULACIÓN DE LA RESPUESTA AL ESTRÉS TÉRMICO

Aunque la HSR se distingue por ser altamente conservada, existen diferencias respecto a su regulación entre las diferentes especies. La regulación ocurre fundamentalmente a nivel transcripcional aunque también hay eventos regulatorios a nivel de la traducción y postraduccionales.

TABLA I

 CHAPERONAS MOLECULARES RELACIONADAS CON LA TRANSLOCACIÓN DE PROTEÍNAS HACIA EL RER Y LAS MITOCONDRIAS QUE SE COMENTAN EN EL TEXTO

PROTEÍNAS	COMENTARIOS
Partícula de reconocimiento de señal (SRP)	–Reconoce a los polipéptidos nacientes por una secuencia de translocación en su extremo N-.
Receptor de la SRP	–Reconoce al complejo ribosoma-polipéptido naciente-SRP y lo orienta hacia el complejo de translocación en la membrana del RER.
HSP 70	–Sus isoformas constitutivas en el citosol y el espacio luminal del RER intervienen en la translocación cotraduccional y postraduccional de polipéptidos.
Complejo Sec61	–Tetrámero que constituye el canal de translocación en la membrana del RER. Permite la translocación uni- y bidireccional.
HSP 60	–Se asocia a las proteínas recién importadas en la matriz mitocondrial.
Bip	–Proteína análoga de HSP 70 en el espacio luminal del RER. Participa en la translocación unidireccional de los polipéptidos hacia el RER.
Complejo Tric	–Homomultímero de 16 subunidades que se acopla con las cadenas polipeptídicas nacientes en el citosol.
Mhsc 70	–Proteína mitocondrial constitutiva que forma parte del complejo de translocación en la membrana mitocondrial interna. Es análoga de HSP 70.

La secuencia consenso **C—GAA—TTC—G** se identifica como **elemento regulador del estrés térmico** (en inglés “*heat shock element*”) (HSE) con el que interactúa un factor transcripcional conocido como **factor del estrés térmico** (en inglés “*heat shock factor*”) (HSF) cuya secuencia aminoacídica muestra un alto grado de homología en las diferentes especies de eucariontes (18).

En levaduras el HSF actúa como represor de la transcripción al estar unido al HSE. En respuesta al estrés térmico u otras fuentes de estrés HSF se separa de la secuencia HSE del promotor del gen *hsp 70* permitiendo su transcripción. Por el contrario, en eucariontes superiores el HSF permanece soluble en el citosol o la matriz nuclear y en presencia de los estímulos correspondientes se une al HSE facilitando la transcripción de los genes asociados a la respuesta al estrés (1).

Por tanto, con excepción de algunas levaduras, el HSF inactivo adquiere su capacidad de unión con alta afinidad por el ADN a partir de su conversión desde la forma monomérica a un homotrímero. El ensamblaje del homotrímero activo se basa en la formación de una estructura superenrollada triple helicoidal que, junto con la naturaleza trimérica del factor activo, constituyen características exclusivas del HSF (19).

En las secuencias del HSF de diferentes especies eucariontes se localizan 2 regiones con alto grado de identidad hacia el extremo N-: los dominios de trimerización y unión al ADN (19).

En la activación de la HSR en las células eucariontes, participa una familia de factores de transcripción (HSF 1, 2 y 3) de los cuales, el 1 y 2 son los mejor caracterizados. La figura 2 resume los mecanismos propuestos para la activación del HSF 1 en mamíferos.

TABLA II

PROTEÍNAS CON ACTIVIDAD DE CO-CHAPERONAS MOLECULARES RELACIONADAS CON LA TRANSLOCACIÓN DE PROTEÍNAS HACIA EL ESPACIO LUMINAL DEL RER Y LA MATRIZ DE LAS MITOCONDRIAS QUE SE COMENTAN EN EL TEXTO

PROTEÍNAS	COMENTARIOS
GrpE	–Proteína que cataliza el intercambio de ADP/ATP en HSP 70.
Ydj1p	–Proteína citosólica de levaduras que coopera en el mantenimiento de la estabilidad y la orientación de los complejos HSP-polipéptidos hacia el canal de translocación y en el acto de translocación propiamente.
Mdjip, Mge1p, Grp1p, Yge1p	–Proteínas de la matriz mitocondrial que se asocian a los complejos entre las HSP y las proteínas recién importadas.
Isp45	–Proteína transmembranal que actúa como sustrato de anclaje de Mhsc70 a la membrana mitocondrial interna.
HSP 10	–Regula la actividad de HSP 60 como chaperona molecular.
Hdj1 y HSP 40	–Regulan el intercambio ADP/ATP en la HSP 70 citosólica.
Proteína de interacción con HSP 70 (PIH)	–Estabiliza el complejo HSP 70 + proteínas sustrato.
Proteína organizadora de HSP 70/HSP 90 (POH)	–Cataliza el intercambio ADP/ATP facilitando así la disociación de los complejos formados por HSP 70 y proteínas sustrato.

Los sitios preferenciales de unión de los HSF 1 y 2 al HSE contienen las secuencias consenso pentaméricas invertidas: **5'-nGAAn-3'**. Los sitios de reconocimiento más frecuentes para el HSF 1 contienen entre 5 y 6 secuencias consenso pentaméricas en tanto para el HSF 2 contienen generalmente 3 (19).

La transcripción de los genes de estrés térmico está modulada por la fosforilación del HSF; cuando está fosforilado promueve la transcripción separándose o uniéndose al HSE según la especie. No obstante, aún no están muy bien definidas las enzimas y las condiciones que inducen la fosforilación y defosforilación del HSF (1).

Probablemente las proteínas cinasas activadas por el estrés (PCAE), que responden a estímulos como las radiaciones ionizantes, choque osmótico, estrés térmico, estrés oxidativo, inhibidores de la síntesis proteica, citoquinas proinflamatorias y reperfusión postisquémica (y fosforilan a diversos factores de transcripción) también participan en la regulación de la actividad de los HSFs.

Con respecto al papel regulador transcripcional del HSF en eucariontes se manejan actualmente varias hipótesis (1):

1. Que la unión del HSF al HSE es cooperativa y en este efecto están involucrados el dominio de unión al ADN y parte del dominio de oligomerización. Algunos autores señalan la existencia de un dominio de “cooperatividad” en el HSF.
2. Que el HSF interactúa con factores de transcripción hipotéticos que en ausencia de estrés térmico bloquean la iniciación y/o la elongación.
3. Que el HSF interactúa con amplios sectores del cromosoma eucarionte induciendo cambios conformacionales durante el estrés térmico que contribuyen a interrumpir la transcripción de otros genes e iniciar la transcripción de los genes del estrés térmico.

Muchos autores han sugerido el papel de las propias HSP como mediadores de este mecanismo de autorregulación negativa de la actividad de los HSFs (19). Así, el incremento en la concentración de proteínas total o parcialmente desnatura-

lizadas que sigue al estrés térmico permitiría, por un mecanismo de "secuestro" de los moduladores negativos (las HSPs), la oligomerización y unión del HSF 1 trimérico al HSE promoviendo la transcripción de los genes del estrés térmico.

En mamíferos se ha propuesto un mecanismo de regulación transcripcional en el que, además de los elementos citados anteriormente, se incluye una vía dependiente de ATP y otra independiente de ATP.

No obstante, a pesar del fundamento teórico capaz de aportar una explicación al fenómeno de autorregulación negativa de la HSR, el modelo propuesto requiere de una sustentación más sólida a nivel experimental considerando su importancia, no sólo en el plano académico, sino como elemento esencial en la conformación de estrategias para la aplicación de las HSP en la práctica médica.

APLICACIONES CLÍNICAS

Aún no está muy claro si la inducción de la HSR es un evento indicativo o no de la existencia de un estado patológico. En este sentido es importante destacar algunos hechos que vinculan a la HSR con la respuesta inflamatoria tisular, que constituye un mecanismo de respuesta general ante diversas fuentes de daño.

Es conocido que la HSR es inducida durante el proceso inflamatorio y que el ácido araquidónico se comporta como "mensajero" intracelular para la inducción de la misma. Se ha identificado una proteína cinasa C inducible por el ácido araquidónico (la isoenzima ϵ) capaz de fosforilar al HSF-1 (20).

En el caso de un proceso inflamatorio puede atribuirse a la HSR un papel citoprotector consi-

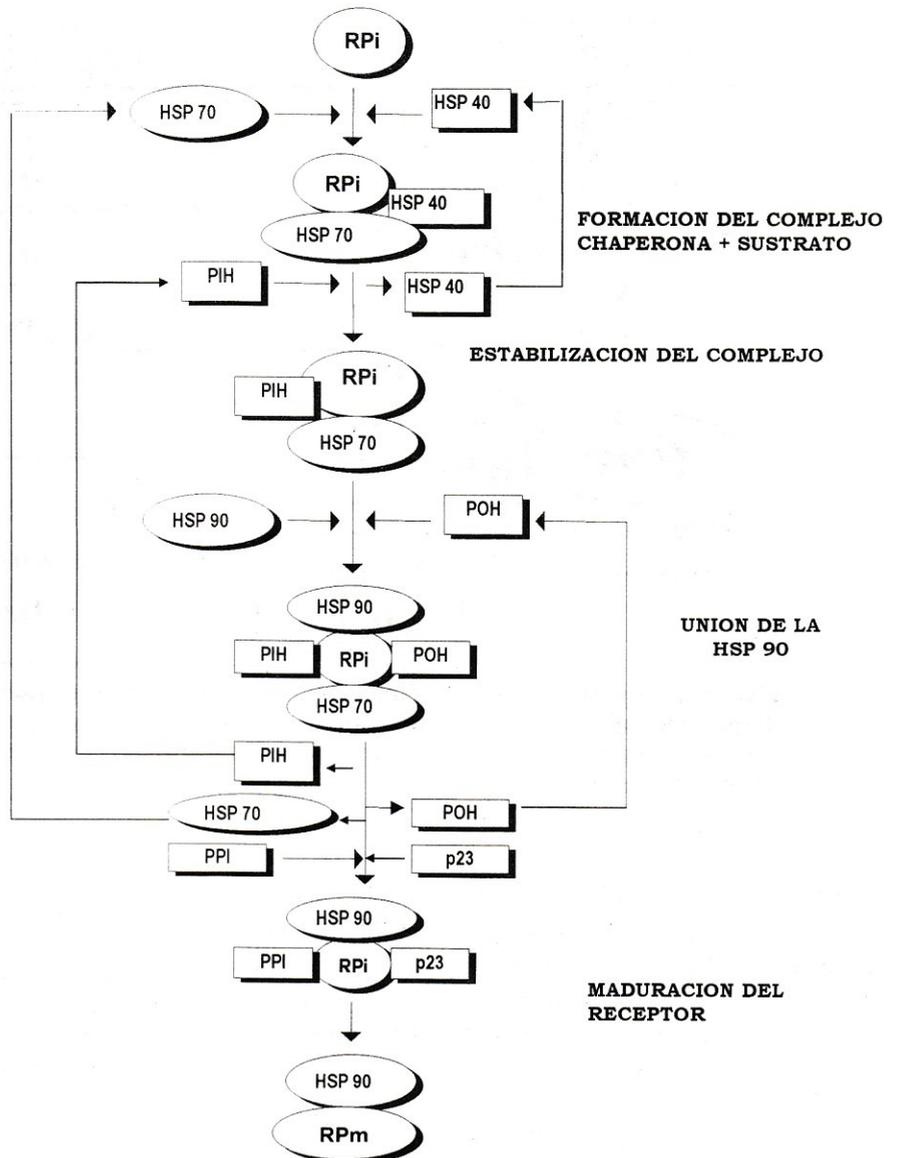


Figura 1. Mecanismo de maduración del receptor de progesterona. El receptor de progesterona inmaduro (RPI) a través de un proceso continuo con la participación cooperativa y secuencial de varias chaperonas (HSP 40, HSP 70 y HSP 90), co-chaperonas (PIH-proteína de interacción con HSP 70, POH-proteína organizadora de HSP 70-HSP 90) y otras proteínas auxiliares (p23 y PPI-peptidil-prolil isomerasas Fkbp 52 y Cyp 40) alcanza su conformación nativa. El receptor maduro (RPM) permanece unido a la HSP 90 hasta el acoplamiento con el ligando.

derando que en estas condiciones por múltiples mecanismos se incrementa la desnaturalización de proteínas intra y extracelulares. Pero también esta respuesta posee un carácter regulador pues muchos mediadores de la comunicación intercelular que participan en el proceso inflamatorio requieren de HSP para diferentes etapas de su síntesis, modificaciones postraduccionales, translocación y secreción (20).

8. Muchowski P J, Bassuk J A, Lubsen N H y Clark J I (1997) Human Alpha B Crystallin -Small Heat Shock Protein and Molecular Chaperone, *J Biol Chem* 272: 2578-2582.
9. Mestril R y Dillmann W (1995) Heat Shock Proteins and Protection Against Myocardial Ischemia, *J Mol Cell Cardiol* 27: 47-50.
10. Nover L, Scharf KD y Neumann D (1989) Cytoplasmic Heat Shock Granules Are Formed from Precursor Particles and Are Associated with a Specific Set of mRNAs, *Mol Cell Biol* 9: 1298-1308.
11. Rochester D E, Winter V A y Shah D M (1986) The Structure and Expression of Maize Genes Encoding the Major Heat Shock Protein HSP 70, *EMBO J* 5: 451-458.
12. Pelham H R B (1986) Speculations on the Functions of the Major Heat Shock and Glucose Regulated Proteins, *Cell* 45: 885-894.
13. Grose J H, Caron L y Lebel M (1996) Implication of Mitogen Activated Protein Kinases in Endothelial Prostacyclin Secretion, *Clin Invest Med* 19: S39-S42.
14. Ellis R J (1987) Proteins as Molecular Chaperones, *Nature* 328: 378-379.
15. Richardson A, Landry S y Georgopoulos C (1998) The Ins and Outs of a Molecular Chaperone Machine, *Trends Biochem Sci* 23: 138-143.
16. Brodsky J (1996) Post Translational Protein Translocation: Not All HSC 70s Are Created Equal, *Trends Biochem Sci* 21: 122-126.
17. Frydman J y Hohfeld J (1997) Chaperones Get in Touch: The HIP-HOP Connection, *Trends Biochem Sci* 22: 87-92.
18. Pelham H (1985) Activation of Heat Shock Genes in Eukaryotes, *Trends Genet* 1:31.
19. Morimoto R, Tissieres A y Georgopoulos C (1991) Progress and Perspectives on the Biology of Heat Shock Proteins and molecular Chaperones. Cold Spring Harbor Laboratory Press, USA, Cap. 17, p 422-435.
20. Morimoto R, Jurivich D y Kroeger P (1994) Regulation of Heat Shock Gene Transcription by a Family of Heat Shock Factors. The Biology of Heat Shock Proteins and Molecular Chaperones. Cold Spring Harbor Laboratory Press, USA, Cap. 17, p 445-450.

FACTORES TRANSCRIPCIONALES QUE REGULAN LA EXPRESIÓN GENÉTICA EN MÚSCULO

Alfonso Vega Hernández y Angel Zaráin-Herzberg. Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F. 04510

RESUMEN

El proceso de diferenciación celular en el músculo implica una serie de eventos que precisa de una regulación de genes temporal y tisular bien definida. Los factores de transcripción de la familia MyoD, también llamados factores reguladores miogénicos (MRFs) han sido identificados como los factores más importantes que regulan la expresión genética en el músculo esquelético en colaboración con el factor potenciador de miocitos 2 (MEF2). En el músculo cardíaco no se encuentran presentes los MRFs, pero se han identificado otra serie de factores transcripcionales entre los que se encuentran GATA-4/5/6, Nkx-2.5, eHAND, dHAND y MEF2, los cuales tienen funciones importantes en la regulación transcripcional de diversos genes involucrados en el establecimiento del fenotipo cardíaco. En esta revisión analizamos el papel de los factores de transcripción que modulan la expresión genética durante la diferenciación celular en el músculo esquelético y el cardíaco.

PALABRAS CLAVE: músculo, diferenciación celular, regulación transcripcional, factores de transcripción.

ABSTRACT

The muscle cell differentiation process, involves events that guarantee accurate temporal and tissue specific gene expression. Among the transcription factors identified involved in controlling skeletal muscle differentiation are the proteins of the MyoD family, also called miogenic regulatory factors (MRFs), and the muscle enhancer factor 2 family (MEF2). Although in cardiac muscle the MRFs are not present, several other transcription factors have been identified, among them are the GATA-4/5/6, Nkx-2.5, eHAND, dHAND and MEF2, which have important regulatory functions in the transcription of genes involved in the

establishment of the cardiac phenotype. In this review, we analyze the role of transcription factors that modulate gene expression during cell differentiation of skeletal and cardiac muscle.

KEY WORDS: muscle, cell differentiation, transcriptional regulation, transcription factors.

INTRODUCCIÓN

La comprensión de los mecanismos moleculares que regulan la expresión genética tejido específica requiere de estudios funcionales de las regiones reguladoras (promotores y moduladores positivos y negativos) de los genes que se expresan en un cierto tejido u órgano, así como del análisis de las interacciones de las secuencias reguladoras de ADN con proteínas moduladoras de la transcripción, unión que implica también la interacción con proteínas que participan en el complejo de iniciación de la transcripción, o con otros factores de transcripción para modular de manera fina la frecuencia de iniciación de la transcripción de dichos genes. Varios procesos celulares están íntimamente asociados con la regulación transcripcional de genes maestros que regulan procesos como la división celular, diferenciación celular, hipertrofia celular, desarrollo tisular y muerte celular programada (apoptosis). Por ejemplo, durante la diferenciación celular se requiere un estricto control de la expresión genética, para dar lugar a la correcta diferenciación y desarrollo de órganos y tejidos, mientras que en la hipertrofia celular muscular existe una recapitulación de la expresión de genes característicos del estado embrionario. La regulación de la expresión de genes no significa únicamente activación y desactivación de genes, sino que además implica una expresión selectiva, temporal y espacialmente bien definida; este control fino de la expresión genética inicia con la captación de estímulos extracelulares (i.e., mecánicos y hormonales), continúa con una cascada de trans-

ducción de señales a través de segundos mensajeros y finaliza con cambios en la frecuencia de iniciación de la transcripción de los genes característicos de un fenotipo muscular (1, 2).

La formación de músculo esquelético durante la embriogénesis comprende el compromiso de las células progenitoras al linaje miogénico, esto es, adquirir el fenotipo de mioblastos, que son células no diferenciadas capaces de proliferar pero que pueden diferenciarse en células musculares cuando reciben un estímulo externo, por lo que abandonan el ciclo celular y toda una batería de genes específicos de músculo es activada (1,2) (Fig 1). Estos genes codifican tanto para proteínas reguladoras de la transcripción, así como para proteínas estructurales y contráctiles (α -actina, cadena pesada de la α -miosina y β -miosina, miosinas de cadena ligera, desmina, troponina C, troponina I y tropomiosina, entre otras) y de proteínas que controlan el trans-

porte de calcio en las membranas del sarcolema y del retículo sarcoplásmico, como son las bombas de calcio ($ATPases-Ca^{2+}$), los canales de calcio y las proteínas que unen calcio. (1-4).

El músculo esquelético se ha usado como modelo para estudiar los procesos de diferenciación celular y desarrollo, debido a la existencia de líneas celulares musculares estables (i.e., C2C12, Sol8 y L6) que pueden proliferar en estado no diferenciado (mioblastos) en presencia de niveles altos de factores de crecimiento celular (presentes en el suero fetal bovino) como son el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) y el factor de crecimiento transformante β 1 (TGF- β 1) (1-4). Cuando los mioblastos en cultivo forman una monocapa confluyente, el cambio de suero fetal (rico en factores mitogénicos) en el medio por concentraciones bajas (5%) de suero de caballo adulto (pobre en factores mitogénicos) induce el proceso

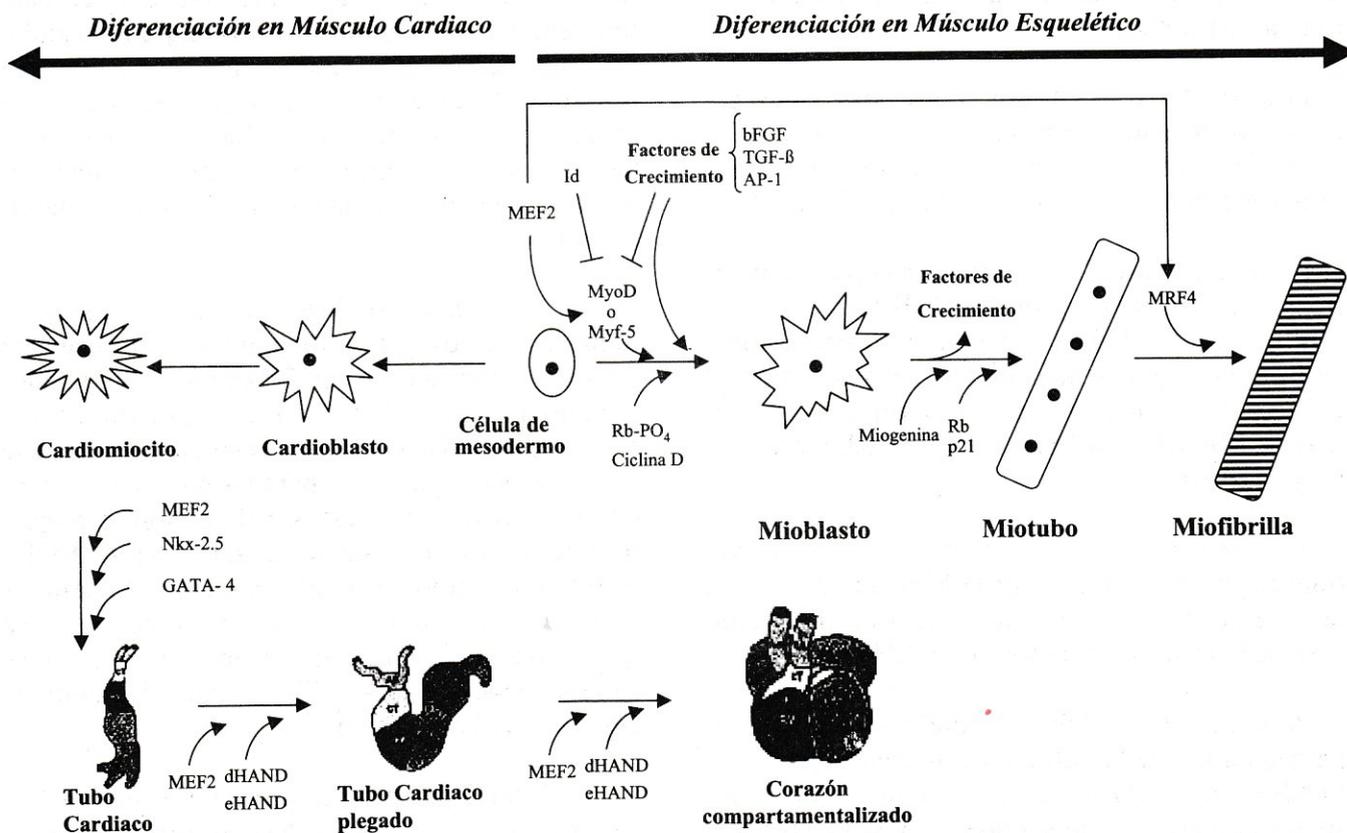


Figura 1. Vías de diferenciación de músculo esquelético y cardíaco. *MEF2*, factor potenciador de miocitos 2; *Id*, Inhibidor de diferenciación; *Rb*, proteína retinoblastoma, *Rb-PO₄*, proteína retinoblastoma fosforilada; *bFGF*, factor de crecimiento fibroblástico básico; *TGF- β* , factor de crecimiento transformante β ; *AP-1*, proteína activadora 1. El músculo cardíaco y el músculo esquelético se originan en poblaciones celulares diferentes del mesodermo. La participación de diversos factores de transcripción inicia una cascada de inducción y/o represión de la expresión genética para dar lugar a células musculares terminalmente diferenciadas. Los factores de transcripción para cada tipo muscular son señalados en la figura.

de diferenciación para formar miotubos, que son células multinucleadas que expresan proteínas características del fenotipo muscular (1-4). En esta revisión presentamos el estado actual del conocimiento de los factores transcripcionales y de su mecanismo de acción en músculo esquelético y cardíaco.

CARACTERÍSTICAS Y MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS FACTORES REGULADORES MIOGÉNICOS

Actualmente se conocen varios factores de transcripción que regulan la expresión de genes en el músculo esquelético, los mejor caracterizados son los Factores Reguladores Miogénicos (MRFs) que forman parte de la superfamilia de factores de transcripción "basic helix-loop-helix" (bHLH) (1-4). Las proteínas de la superfamilia bHLH pueden ser clasificadas en cuatro grupos, de acuerdo a: su distribución en tejidos, al factor con el que forman dímeros, propiedades de unión al ADN y características estructurales.

Proteínas E o Clase A: Son codificadas por los genes E2 (particularmente E2A, E2-5, E12, E47 y HEB/HTF4), son proteínas ubicuas que forman heterodímeros con miembros de la familia MyoD (4-6).

Proteínas Clase B: Son proteínas tejido específicas, corresponden a proteínas bHLH que se unen a la secuencia "E-box", presente en promotores de diferentes genes musculares. En este grupo se incluye la familia MyoD, miogenina, Myf-5, MRF4, MASH-1, MASH-2, Twist, SCL y NeuroD (Fig 1) (4-6).

Proteínas Clase C: Comprende factores de transcripción como la familia Myc que presentan una cremallera o "zipper" de leucina en el extremo carboxilo terminal del motivo bHLH (6).

Proteínas HLH: Abarca proteínas pertenecientes a la familia del inhibidor de diferenciación (Id). Pueden formar dímeros con los miembros de la clase A y con algunos de la clase B (MyoD y miogenina). Los miembros de la familia Id carecen de la región básica, por lo que al formar complejos son incapaces de unirse al ADN, actuando como un inhibidor dominante negativo para las proteínas clase B (5,6).

En vertebrados la familia de MRFs tiene cuatro miembros: MyoD, Myf-5, miogenina y MRF4. La importancia de estos factores como reguladores en la diferenciación del músculo esquelético se refleja en el hecho de si bien la expresión de los MRFs es específica de músculo esquelético, su expresión ectópica en células no musculares (fibroblastos y adipocitos) induce el programa de diferenciación miogénica. Por estas observaciones se les ha reconocido como moduladores transcripcionales esenciales en el proceso de diferenciación del músculo esquelético (3-6). La importancia de los MRFs en el programa miogénico en ratón, ha sido elucidada mediante mutaciones en los genes que codifican para dichos factores, los efectos más severos se han visto cuando se hace doble inactivación (knock-out) de los genes *myoD* y *myf-5*, obteniendo embriones que carecen de músculo esquelético, lo que sugiere que MyoD y Myf-5 actúan como factores de determinación muscular; mientras que la inactivación (knock-out) del gen para miogenina origina embriones con tejido muscular no diferenciado, de manera que se postula que miogenina actúa en eventos posteriores a la miogénesis, demostrando que los MRFs desempeñan un papel necesario y suficiente en la determinación miogénica durante el desarrollo en mamíferos (3-6).

Los genes para los MRFs codifican fosfoproteínas nucleares que contienen un motivo central altamente conservado (de 70 aminoácidos) denominado dominio bHLH. La reciente cristalización del complejo MyoD-ADN muestra la presencia de 2 α -hélices anfipáticas separadas por un asa (loop) de longitud variable; estas hélices son responsables de su capacidad de dimerización (Fig 2b). En el extremo amino terminal adyacente a la hélice 1 se ubica una región rica en residuos básicos en la que radica la capacidad de unión al ADN a través de la secuencia 5'-CANNTG-3' conocida como la caja E o "E-box" (3-6).

La "E-box" presente en promotores de muchos genes músculo específicos ha demostrado ser muy importante, ya que al ser eliminada se reduce notablemente la transcripción de estos genes. Si bien los MRFs pueden formar homodímeros *in vitro*, *in vivo* estos se asocian como heterodímeros funcionales, la habilidad de los MRFs para dimerizar con

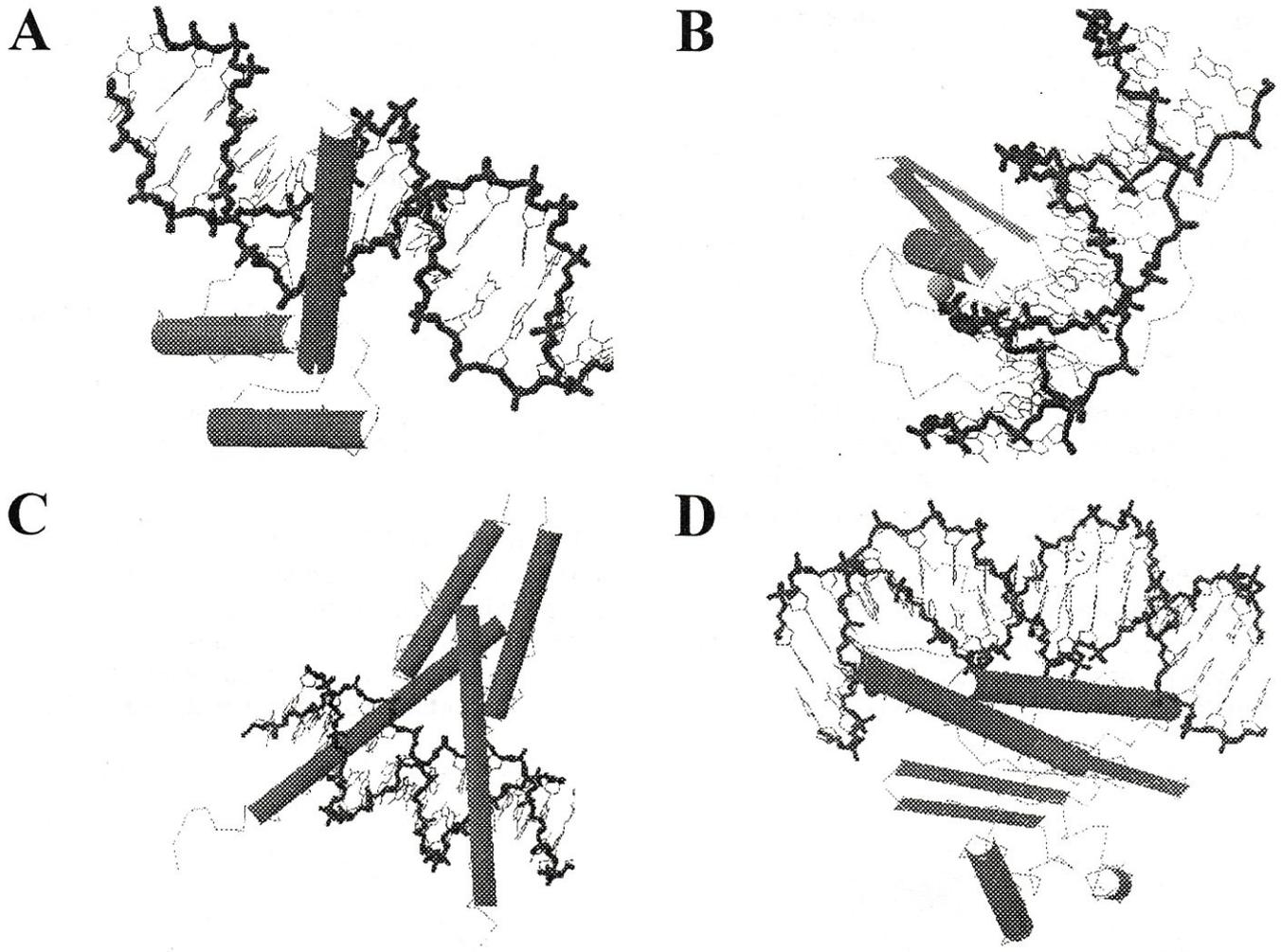


Figura 2. Estructura tridimensional de los complejos ADN-proteína de algunos factores de transcripción muscular. Principales factores de transcripción que participan en la diferenciación celular en músculo. *Panel A.* Proteínas de la familia Homeobox, se ilustra la interacción entre el ADN y la región conocida como homeo-dominio; *Panel B.* Proteínas de la superfamilia bHLH, se muestra el complejo ADN con un heterodímero del factor MyoD; *Panel C.* Proteínas de la familia GATA, interacción de GATA-1 con su secuencia consenso sobre el ADN; *Panel D.* Proteínas de la familia “MADS-box”, se muestra el complejo ADN-SRF (factor de respuesta al suero). Las estructuras fueron generadas usando las coordenadas del banco de estructuras de NCBI y el programa Cn3D v2.01.

proteínas que contienen el motivo HLH puede dar lugar a heterodímeros, que probablemente tengan funciones particulares en la regulación transcripcional. Usualmente MyoD y miogenina forman heterodímeros con proteínas HLH ubicuas de la familia E (clase A), tales como E12, E47, E2-5 o HEB; sin embargo, se ha descrito al heterodímero MyoD/E12 como la especie más abundante en miotubos, sin que aún se haya determinado con precisión la función de los otros heterodímeros (3,5,6).

Un aspecto interesante de los MRFs es que son los únicos de la superfamilia bHLH capaces de

generar un fenotipo miogénico, lo cual se atribuye a la presencia de tres aminoácidos conservados (alanina, treonina y lisina) en el dominio básico de unión al ADN, que no se encuentran en ningún otro factor que tenga el motivo bHLH. En MyoD la posición de estos residuos es Alanina¹¹⁴, Treonina¹¹⁵ y Lisina¹²⁴; mediante mutaciones se ha demostrado que dichos aminoácidos en esas posiciones son indispensables para la actividad miogénica de la proteína (2,3). Otra evidencia que apoya esta observación es la introducción de estos residuos en la proteína E12, dando lugar a una proteína con actividad miogénica (2). La estructura cristalina del complejo MyoD-ADN ha revelado que la

Lisina¹²⁴ se encuentra expuesta en la superficie del complejo, lo que le confiere un probable papel en la interacción proteína-proteína con otros factores transcripcionales (2) (Fig 2c). La formación de heterodímeros funcionales MyoD-E12/E47 es regulada negativamente por otra proteína HLH expresada ubicuamente, llamada Id, la cual carece del dominio básico de unión al ADN. Id forma heterodímeros con las proteínas E disminuyendo la posibilidad de dimerizar con los MRFs, con la consiguiente inactivación de la diferenciación terminal en células de músculo esquelético (2,3,6). Las proteínas Id son codificadas al menos por cuatro genes llamados: *id1*, *id2*, *id3* e *id4* y se expresan en altos niveles en mioblastos y débilmente durante la diferenciación miogénica (3) (Fig 3).

En líneas celulares musculares en cultivo el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF) o el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF-β1) promueven la proliferación de los mioblastos y suprimen la actividad miogénica de

los MRFs (2). En contraste, la remoción de estos factores de crecimiento del medio de cultivo inducen en mioblastos la expresión de los MRFs y por tanto del proceso irreversible de salida del ciclo celular y de la inducción de la diferenciación en miotubos que expresan una batería de genes y proteínas estructurales, contráctiles y motiles, así como del retículo sarcoplásmico específicos de músculo esquelético. Otro nivel de regulación en la actividad de los MRFs incluye modificaciones post-traduccionales, como es la fosforilación por la proteína cinasa A (PKA) y por la proteína cinasa C (PKC), que inhiben la actividad de los MRFs cuando son expresadas constitutivamente en células miogénicas (2).

La progresión del ciclo celular y la diferenciación son eventos mutuamente excluyentes, por lo que proteínas reguladoras del ciclo celular como el retinoblastoma (Rb), complejos de ciclina D1/Cdk e inhibidores de Cdk probablemente tengan papeles importantes durante la transición del esta-

Mioblastos en Mitosis

Miotubos Post-mitóticos

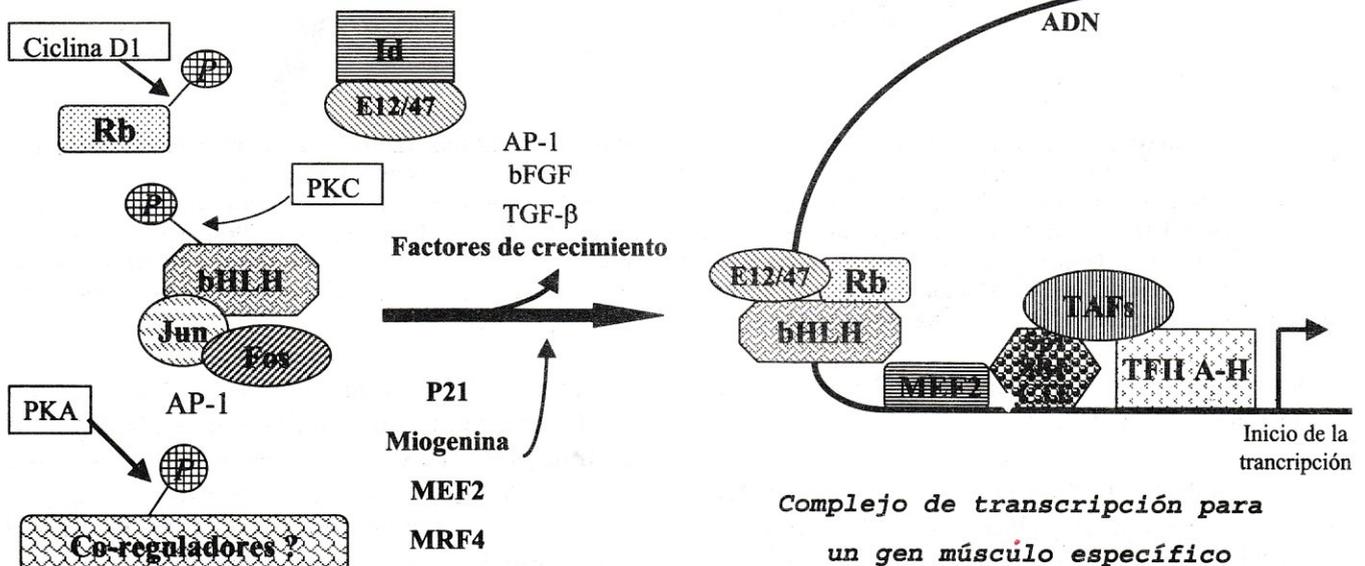


Figura 3. Posibles mecanismos de regulación transcripcional en genes músculo específicos. La diferenciación celular en músculo comprende una serie de eventos que implican la regulación de diversos factores (ver texto) y finaliza con la interacción de heterodímeros bHLH-E12/E47 con secuencias "E-box" presentes en diversos genes musculares y en concierto con factores generales de la transcripción originan el fenotipo muscular diferenciado. *AP-1*, proteína activadora 1; *P*, fosfato; *bHLH*, proteínas MRFs; *Id*, inhibidor de la diferenciación; *Rb*, proteína de retinoblastoma; *TAFs*, factores activadores de la transcripción, *TFII A-H*, factores asociados a la TATA-box; *SRF*, factor de respuesta a suero; *CTF*, factor de transcripción que se une a la CAAT box; *MEF2*, factor potenciador de miocitos 2; *E12/47*, proteínas de la superfamilia bHLH; *PKA*, proteína cinasa dependiente de AMPc; *PKC*, proteína cinasa C; *bFGF*, factor de crecimiento fibroblástico básico; *TGF-β*, factor de crecimiento transformante β. (Modificado de *Bioessays* (1995) 17:211-218).

do proliferativo al estado diferenciado y por tanto, en la activación transcripcional de genes que codifican para proteínas reguladoras etapa específica (2-4). La proteína Rb, en estado hipofosforilado (forma inactiva), es requerida para que los mioblastos abandonen el ciclo celular e inicien el proceso de diferenciación celular, el efecto de Rb sobre los MRFs parece ser directo, ya que ha sido observada la interacción de MyoD y miogenina con Rb (2). La sobre-expresión de la ciclina-D1 reprime la vía del programa miogénico por MRFs, probablemente porque fosforila a Rb, evitando su interacción con MyoD y favoreciendo así la progresión del ciclo celular (2,3). La expresión ectópica de MyoD activa a p21 (inhibidor de la Cdk), que es una proteína que mantiene a Rb en estado hipofosforilado y permite el abandono del ciclo celular y la diferenciación terminal (2,3) (Fig 3). También, se ha demostrado que la activación de MyoD durante la miogénesis reprime la expresión del factor ubicuo de la transcripción Sp1, el cual regula de manera positiva la transcripción de varios genes en células no diferenciadas.

Aunque la secuencia "E-box" es importante para la activación transcripcional de muchos genes músculo específicos, en varios casos no es suficiente para producir altos niveles de transcripción, por lo que los "E-box" actúan cooperativamente con secuencias de ADN consenso para otros factores, ubicuos o célula específicos, y origina de esta manera cambios positivos en la actividad transcripcional en músculo esquelético (4). Por ejemplo, existen genes músculo específico que carecen de secuencias "E-box" y sin embargo, también son regulados por MRFs. Se ha demostrado que numerosos factores de transcripción específicos de músculo y otros ubicuos, han resultado ser importantes en la regulación de genes exclusivos de músculo, pero solamente el factor MEF2 (factor potenciador de miocitos 2) ha resultado ser esencial para la expresión de genes de cualquier linaje muscular (esquelético, cardíaco y liso), sugiriendo que puedan actuar como co-reguladores de los MRFs (2,7). El factor de transcripción MEF2 fue descrito inicialmente como una proteína músculo específica con capacidad para unirse al ADN a través del reconocimiento de una secuencia conservada rica en A+T, presente en la región reguladora del gen de la creatina cinasa

(2,7). En vertebrados, los factores MEF2 son codificados por cuatro genes denominados como *mef2a*, *mef2b*, *mef2c* y *mef2d*. Las proteínas MEF2 contienen una región llamada "MADS-box" cerca del extremo amino, llamada así por los cuatro primeros miembros de esta familia que fueron identificados: *MCMI* en levaduras, *Agamus* y *Deficiens* en plantas y *SRF* (factor de respuesta a suero) en vertebrados (7) (Fig 2c). El extremo carboxilo terminal de la MADS-box tiene un dominio de 29 aminoácidos, conocido como dominio MEF2 el cual es exclusivo de estos factores; las proteínas MEF2 se unen a la misma secuencia consenso 5'-T/CTA(A/T)TAG/A-3' presente en genes músculo específicos (Fig 2d). Mediante experimentos con mutaciones ha sido demostrado que los dominios "MADS-box" y MEF2 son necesarios y suficientes para la dimerización y unión al ADN (7).

REGULACIÓN TRANSCRIPCIONAL EN EL MÚSCULO ESQUELÉTICO

Durante la embriogénesis del ratón, los MRFs son expresados en las células precursoras del linaje músculo esquelético (somitas) y en fibras musculares en desarrollo (1,2). En las somitas, Myf-5 es el primer MRF en ser expresado en el día embrionario 8.0 (E8), miogenina es expresada en E8.5, seguido por MRF4 y MyoD en el día E9.0 y E10.5, respectivamente (1,2). Los factores MEF2 se expresan casi simultáneamente a los MRFs, pero a diferencia de estos, MEF2 también lo hace en otras estirpes celulares (7). MEF2C es el primero en expresarse en el día E8.5 seguido por MEF2B en el E9.0, finalmente MEF2A y MEF2D en E9.5. (7). El estudio en promotores de genes músculo específico ha puesto de manifiesto que MyoD coopera con las proteínas MEF2 para activar la transcripción, un ejemplo perfectamente caracterizado de esta cooperatividad es el promotor de la desmina, el cual es regulado por un sitio de unión para MEF2 y dos sitios para "E-box" (7). La transcripción de la desmina depende de las interacciones entre las proteínas que reconocen dichos sitios y se ha propuesto que este tipo de cooperación puede ser el mecanismo mediante el cual interactúan promotores y potenciadores (7). El promotor de MRF4 contiene un sitio consenso para MEF2 y una "E-box" que sinérgicamente activan la transcripción cuando se co-expresan

MEF2 y miogenina o MEF2 y MyoD (7). Cuando la "E-box" o el sitio de unión para MEF2 es mutado no hay pérdida del efecto sinérgico, pero cuando se mutan ambos sitios no hay activación transcripcional, lo que indica que basta la presencia de un solo sitio de unión de cualquiera de los dos factores para que ocurra la transcripción, por lo que se ha sugerido que hay interacciones proteína-proteína entre ambos (7).

En la figura 4 se representan los modelos propuestos para explicar las interacciones entre las proteínas MEF2 y MRFs sobre las regiones reguladoras de genes específicos de músculo esquelético y son descritos a continuación (7). En un modelo para genes que contienen solamente secuencias "E-box", heterodímeros de MRFs (MyoD-E12) se unen primero a la "E-box" y subsecuentemente los factores MEF2 pueden contribuir a su activación por interactuar directamente con MRFs unidas a este sitio (Fig 4a). En contraste, existen algunos genes de músculo esquelético

que carecen de secuencias "E-box" en su región promotora, pero contienen sitios de unión consenso para factores MEF2, pero que su expresión puede ser inducida también por MRFs (Fig 4b). Por ejemplo, la transactivación del promotor de miogenina por MyoD y miogenina requiere un sitio MEF2 pero no de una secuencia "E-box". (7). El potenciador del gen de troponina C también contiene un solo sitio MEF2 y ninguna "E-box"; este potenciador puede ser fuertemente activado por MyoD o miogenina, mientras que la mutación del sitio MEF2 suprime la actividad del potenciador, sugiriendo que las proteínas MRFs son capaces de actuar a través del sitio para MEF2 (7). En otro modelo, genes que poseen ambas secuencias de forma adyacente en la región promotora de algunos genes, son capaces de unir estos factores de transcripción (MRFs y MEF2) además de interactuar entre ellos (7) (Fig 4c). En otros casos, de genes músculo específicos, ha sido demostrado la interacción entre estos factores cuando MEF2 se une a su secuencia consenso localizada en la re-

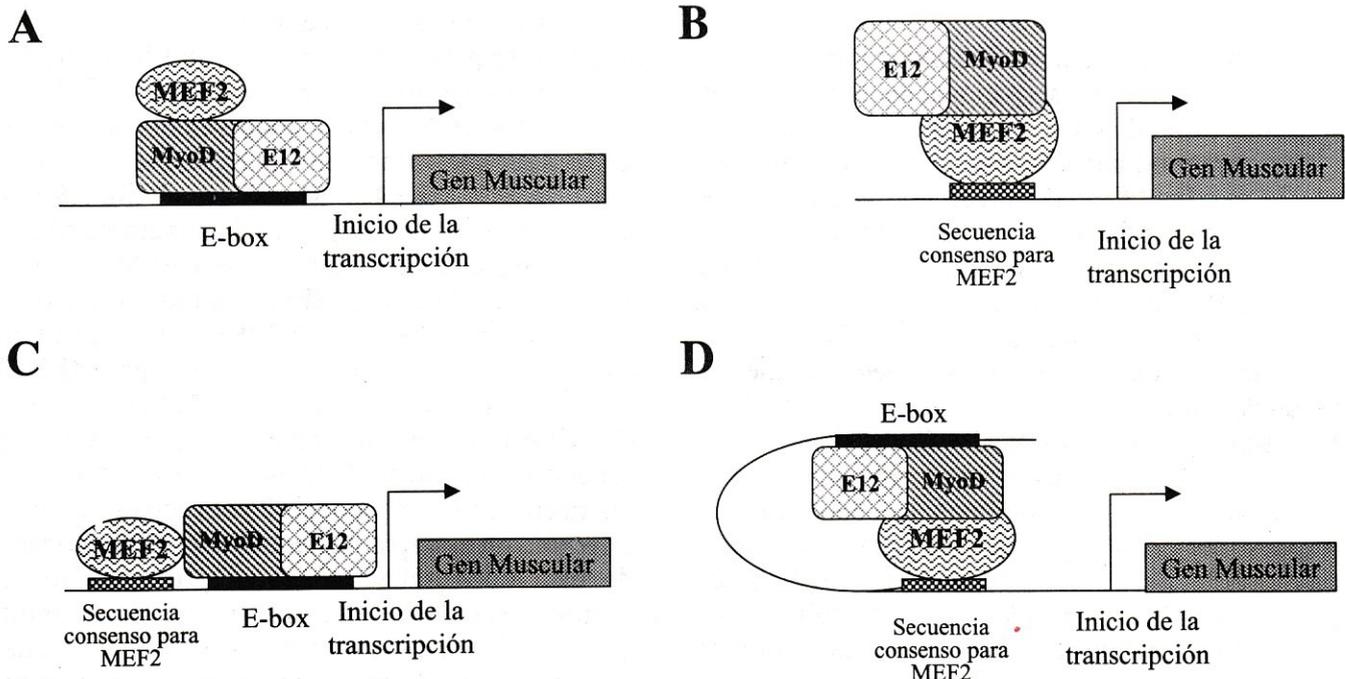


Figura 4. Modelos de regulación transcripcional por interacciones entre los factores MRFs y MEF2. Modelo A: Activación de genes músculo específico que sólo requieren de elementos "E-box" para activar su expresión y de MEF2 en forma indirecta. **Modelo B:** Regulación independiente de "E-box" en la que los MRFs ejercen su actividad a través de las proteínas MEF2. **Modelo C:** Promotores basales o potenciadores distales que contienen "E-box" y sitios de unión para MEF2 adyacentes uno con respecto al otro, pueden unirse simultáneamente al ADN e interactuar entre ellos. **Modelo D:** Algunos promotores tienen secuencias "E-box" y sitios de unión para MEF2, distantes una de la otra y que al ser reconocidas por su respectivo factor de transcripción pueden permitir la asociación de dos regiones distantes, como puede ser el caso de un promotor basal y un potenciador distal. (Modificado de *Annu Rev Cell Dev Biol* (1998) 14:167-196).

gión proximal del promotor y los MRFs lo hacen a un potenciador distal, este mecanismo permitiría que potenciadores distales se ubiquen en las proximidades del promotor basal (7) (Fig 4d).

REGULACIÓN TRANSCRIPCIONAL EN EL MÚSCULO CARDIACO

En vertebrados superiores, la formación del corazón es un proceso muy complejo que inicia en etapas tempranas de la embriogénesis (8-10) (Fig 1). El corazón es el primer órgano funcional que se desarrolla en el embrión (aproximadamente 7.5 días post-coito, en el ratón) (8,10). El primordio de corazón es un tubo que posteriormente sufre una serie de movimientos rotacionales y plegamiento para formar los diferentes compartimentos que lo componen (8,10). Sin embargo, el conocimiento actual sobre el programa de diferenciación en músculo cardiaco es limitado, incluyendo genes candidatos en los eventos de diferenciación y morfogénesis (8,9). Por lo anterior, elucidar cuáles son los factores de transcripción que regulan la cardiogénesis y la expresión de genes específicos de corazón es fundamental para el mejor entendimiento de la fisiología y de la patología del músculo cardiaco. En los últimos años, se ha investigado intensamente sobre la bioquímica de factores nucleares, en un intento por definir sus papeles en la replicación, la transcripción, el desarrollo del corazón, así como en la regulación de genes cardiacos (8,9). Recientemente han sido identificados una serie de factores estrechamente vinculados al establecimiento del fenotipo muscular cardiaco y a la expresión de genes específicos de este tejido, como son las proteínas de la familia bHLH (9,11,12), proteínas Homeobox (13,14), factores de la familia GATA (8,13,14,15) y factores de la familia "MADS-box" (7,9).

Proteínas bHLH: El estudio inicial del programa de diferenciación celular en el músculo cardiaco, pretendía el descubrimiento de proteínas de la familia MyoD, debido a que existe un grupo de genes (α -actina, troponina I, troponina C, troponina T, desmina, creatina cinasa, cadena pesada de la β -miosina) que se expresan tanto en el músculo esquelético como en el cardiaco; sin embargo, actualmente se sabe que los MRFs no se expresan en corazón adulto (10). Sin embargo, se han identificado en extractos nucleares de

cardiomiocitos proteínas que reconocen la "E-box" del gen de α -actina cardiaca cuando se emplean anticuerpos contra proteínas E (E12 y E47), lo que indicó la presencia de proteínas bHLH y condujo a la identificación de una proteína tipo bHLH llamada eHAND, que heterodimeriza con E12 (9,11,12). eHAND pertenece a una subclase de las proteínas bHLH clase B de los MRFs (11,12). En embriones de ratón, el sitio inicial de expresión de eHAND es el corazón, detectándose niveles elevados entre los días E8.5 y E10.5; posteriormente, el nivel del transcrito disminuye dramáticamente y se detecta en el día E13.5 en la región que da origen a las válvulas cardiacas (11,12). Un segundo miembro de esta subclase es dHAND, este factor es inicialmente detectado en el mesodermo lateral del embrión en el día E7.75 y a partir del E8.5 en todo el corazón (11). Conforme el desarrollo del embrión progresa sus niveles llegan a ser imperceptibles (E13.5) y en el día E16 ya no es detectado (11). Se ha sugerido un papel importante de eHAND y dHAND en el desarrollo del corazón, el cual es apoyado por experimentos usando oligonucleótidos antisentido para el ARNm de eHAND o dHAND incubados con embriones de pollo en etapa 8. Sin embargo, por separado, ningún oligonucleótido tuvo efecto sobre el desarrollo embrionario, pero cuando fueron probados simultáneamente generaron supresión de la morfogénesis cardiaca en la etapa de plegamiento, sugiriendo que dHAND y eHAND regulan genes requeridos para el plegamiento del corazón, por lo que en ausencia de estas proteínas, el plegamiento del tubo cardiaco no se lleva a cabo, dando lugar a un pobre funcionamiento hemodinámico y muerte del embrión. Sin embargo, para determinar la causa precisa de inhibición del desarrollo cardiaco se requiere de la identificación de los genes regulados por las proteínas HAND (9,11,12).

Proteínas Homeobox: Los genes Homeobox han sido ampliamente estudiados en *Drosophila*, estos genes están vinculados en vías específicas de desarrollo y juegan un papel importante en la formación de órganos y tejidos (10,13,14). Algunos de estos genes son expresados en forma tejida específica, tienen múltiples funciones y juegan un papel importante en la migración celular y desarrollo embrionario normal (10). Una familia única

de genes homeobox, descrita en *Drosophila* (llamados *nk-2*, *nk-3* y *nk-4*), tiene sus homólogos entre vertebrados e invertebrados (9,10,14). El gen *nk-4* llamado *tinman*, ha sido de particular interés, ya que es expresado durante el desarrollo del vaso dorsal, que es el equivalente al corazón en vertebrados (9). Mutaciones en el gen *tinman* causan inhibición de la morfogénesis del vaso dorsal (9). En vertebrados, el gen homólogo es *nkx-2.5* y al igual que en *Drosophila*, parece ser importante en el desarrollo embrionario del corazón (9,10,13,14). La proteína Nkx-2.5 es un factor cardiaco específico, expresado al día E7.5 en las células progenitoras antes de la diferenciación cardiogénica y durante toda la vida (9) (Fig 2a). La expresión del gen *nkx-2.5* es seguida de la activación secuencial de los genes (α -actina cardiaca y cadena pesada de la α -miosina) a los cuales probablemente regula. Experimentos de inactivación (knockout) del gen *nkx-2.5* muestran su importancia en la cardiogénesis, ya que originan la muerte embrionaria por incapacidad en el plegamiento del primordio de corazón y la consiguiente ausencia de los compartimentos cardiacos. Es importante saber si los defectos morfogenéticos son una consecuencia directa de la mutación o un resultado indirecto del pobre desarrollo exhibido (9,13). Estudios recientes han demostrado que el gen que codifica para eHAND no es expresado cuando se ha mutado *nkx-2.5*; lo que sugiere un papel relevante para este factor en los eventos de morfogénesis y desarrollo del corazón (9,10).

Factores GATA: Las proteínas GATA son una familia de factores de transcripción que son expresados de manera tejida específica, se unen al ADN a través de dos dedos de zinc evolutivamente conservados y reconocen la secuencia consenso 5' (A/T)GATA(A/G)-3', conocida como motivo GATA (9,10,13,14,15) (Fig 2c). La familia de las proteínas GATA está compuesta por seis miembros, divididos en dos grupos: GATA-1/2/3 (vinculados a hematopoyesis) y GATA-4/5/6 (asociados con el desarrollo embrionario del corazón), éste último representa una subfamilia estrechamente relacionada (15). La expresión de GATA-4 esta limitada al corazón y gónadas (14). Durante el desarrollo embrionario el gen *gata-4* es expresado en etapas tempranas de la cardiogénesis, detectandose el ARNm y la proteína en células pre-cardiacas en el

día E7.5 y en el primordio de corazón en E8.0. La expresión de GATA-4 se ha detectado en células de aurículas y ventrículos (8). Estudios recientes demostraron que GATA-4 activa la transcripción del gen para la cadena pesada de la α -miosina (α -MHC), que es una proteína contráctil específica de corazón, la cual constituye la principal isoforma en el corazón adulto. GATA-4 también regula el gen de la troponina C cardiaca transactivándolo cuando son expresados en células no musculares (8). GATA-4 es un importante regulador transcripcional, lo cual ha quedado de manifiesto mediante experimentos donde se introduce ADN complementario (ADNc) para GATA-4 en oocitos de *Xenopus*, dando lugar a la sobre-expresión de GATA-4 y a la expresión prematura de proteínas específicas de corazón (8,9). Los promotores de varios genes de músculo cardiaco contienen sitios de unión para el factor GATA-4, de manera que la inhibición de la expresión de la proteína GATA-4 con un ARNm antisentido, bloquea la diferenciación de la línea celular P19 derivada de carcinoma embrionario en miocitos cardiacos contráctiles y la expresión de genes específicos de músculo cardiaco (8,9).

Proteínas "MADS-box": Los factores MEF2 se encuentran presentes en músculo esquelético, cardiaco y liso durante la embriogénesis y recientemente se ha sugerido un papel importante en la regulación transcripcional de las diferentes estirpes miogénicas (2,7,10). La secuencia consenso para los factores MEF2 se encuentra en varios genes de músculo cardiaco, los miembros de la familia MEF2 son expresados en células cardiogénicas precursoras y en cardiomiocitos durante el desarrollo embrionario (7). Como se mencionó anteriormente, existen cuatro genes *mef2* en vertebrados; en ratón *mef2b* y *mef2c* son expresados simultáneamente en el mesodermo precardiogénico en E7.5, mientras que *mef2a* y *mef2d* son expresados aproximadamente 12 horas después, esto implica que *mef2c* es expresado antes de que tenga lugar la formación del tubo cardiaco (7) (Fig 1). La expresión de *mef2c* precede la de los genes estructurales tales como α -actina cardiaca y cadena pesada de la β -miosina, por lo que probablemente está vinculado al programa de determinación y/o diferenciación de músculo cardiaco (7). Cuando se muta el único gen de esta familia (*D-*

mef2) presente en *Drosophila*, hay inhibición de la diferenciación en células de músculo cardiaco, esquelético y liso, sin embargo, el papel de los genes *mef2* en vertebrados aún no está perfectamente definido (7). En *Drosophila*, la morfogénesis del corazón depende del gen *tinman* cuyo homólogo en vertebrados es *nkx-2.5*, el cual es expresado en E7.5, por lo que la expresión de este gen parece coincidir con la de *mef2c*, de manera que quizás estos dos factores pudieran interactuar y entonces sería muy interesante determinar si MEF2C y Nkx-2.5 colaboran para regular la expresión genética durante el desarrollo del corazón (7).

En conclusión, la regulación transcripcional en el músculo es compleja, particularmente en el músculo cardiaco, pues aún no se elucidan completamente todos los factores de transcripción que participan. Además, debido a la amplia variedad de factores de transcripción que forman complejas interacciones para llevar a cabo su función, se requiere de un estudio sistemático y detallado que permita identificar todos los factores de transcripción que se expresan en cardiocitos en diferentes estadios del desarrollo, y así proponer y poner a prueba modelos que permitan entender los mecanismos de regulación de la expresión genética en el músculo cardiaco.

REFERENCIAS

- Buckingham M (1994) Molecular biology of muscle development, *Cell* 78:15-21.
- Ludolph D C y Konieczny S F (1995) Transcription factor families: muscling in on the myogenic program, *FASEB J* 9:1595-1604.
- Rudnicki M A y Jaenisch R (1995) The MyoD family of transcription factors and skeletal myogenesis, *Bioessays* 17:203-209.
- Megeney L A y Rudnicki M A (1995) Determination versus differentiation and the MyoD family of transcription factors, *Biochem Cell Biol* 73:723-732.
- Lassar A B, Davis R L, Wright W E, Kadesch T, Murre C, Voronova A, Baltimore D y Weintraub H (1991) Functional activity of myogenic HLH proteins requires hetero-oligomerization with E12/47-like proteins in vivo, *Cell* 66:305-315.
- Hamamori J, Wu H-Y, Sartorelli V y Kedes L (1997) The basic domain of myogenic basic helix-loop-helix (bHLH) proteins is the novel target for direct inhibition by another bHLH protein, twist, *Mol Cell Biol* 17: 6563-6573.
- Black B L y Olson E N (1998) Transcriptional control of muscle development by myocyte enhancer factor-2 (MEF2) proteins, *Annu Rev Cell Dev Biol* 14:167-196.
- Grépin C, Robitaille L, Antakly T y Nemer M (1995) Inhibition of transcription factor GATA-4 expression blocks *in vitro* cardiac muscle differentiation, *Mol Cell Biol* 15:4095-4102.
- Olson E N y Srivastava D (1996) Molecular pathways controlling heart development, *Science* 272:671-676.
- Fishman M C y Chien K (1997) Fashioning the vertebrate heart: earliest decisions, *Development* 124: 2099-2117.
- Srivastava D, Cserjesi P y Olson E N (1995) A subclass of bHLH proteins required for cardiac morphogenesis, *Science* 270:1995-1999.
- Thomas T, Yamagishi H, Overbeek P A, Olson E N y Srivastava D (1998) The bHLH factors, dHAND and eHAND, specify pulmonary and systemic cardiac ventricles independent of left-right sidedness, *Dev Biol* 196:228-236.
- Sepúlveda J L, Belaguli N, Nigam V, Chen C, Nemer M y Schwartz R J (1998) GATA-4 and Nkx-2.5 coactivate Nkx-2 DNA binding targets: role for regulating early cardiac gene expression, *Mol Cell Biol* 18:3405-3415.
- Durocher D, Charron F, Warren R, Schwartz R J y Nemer M (1997) The cardiac transcription factors Nkx-2.5 and GATA-4 are mutual cofactors, *EMBO J* 16:5687-5696.
- Morrissey E E, Ip H S, Tang Z y Parmacek M S (1997) GATA-4 activates transcription via two novel domains that are conserved within the GATA-4/5/6 subfamily, *J Biol Chem* 272:8515-8524.

LA ENSEÑANZA DE LA BIOQUÍMICA EN EL SISTEMA MODULAR: UNA EXPERIENCIA EN EL AULA

Héctor Javier Delgadillo Gutiérrez,¹ Edgar Jarillo Soto,² Patrizia Domínguez Echeverría,¹ y Luis Berruecos Villalobos³. ¹Departamento de Sistemas Biológicos. ²Departamento de Atención a la Salud. ³Departamento de Relaciones Sociales. Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco. Calzada del Hueso 1100. Col. Villa Quietud, CP 04960, fax 7245237, e-mail: hdelga@cueyatl.uam.mx

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo, es comentar algunos de los parámetros que pueden servir para evaluar la efectividad de la enseñanza en el campo de la bioquímica en el aula, dentro del Sistema Modular, con énfasis en el desarrollo de la técnica didáctica del docente, en las actividades diarias realizadas durante un módulo de tres meses de duración. Para efectos de este ensayo, se tomó en cuenta el marco del paradigma cualitativo. Se realizaron observaciones en tres momentos del proceso de enseñanza-aprendizaje: al inicio del módulo, durante el desarrollo y al cierre del mismo. La observación puso de manifiesto algunas características propias del Sistema Modular las cuales se dividieron en tres categorías: 1. Estrategias pedagógicas modulares. 2. Proceso de búsqueda y diálogo con la información. 3. Trabajo grupal y en equipo. Se observó de una manera integral al docente en su trabajo cotidiano en el aula, captando la inventiva aplicada al momento de la docencia como respuesta al desarrollo cotidiano y atendiendo algunas características del Sistema Modular, que tiene varios postulados tales como que el alumno es el artífice de su propia formación y tiene que elaborar un trabajo de investigación de tipo formativo utilizando los métodos de la ciencia aplicada a un problema de la realidad.

PALABRAS CLAVE: sistema modular, ciencias básicas, paradigma.

ABSTRACT

The purpose of this work is to discuss some aspects of evaluating teaching effectiveness in the biochemistry classroom using a Modular System, according to didactic technique in an every day program lasting three months. For the purpose of

this essay, the teacher took into account the framework of the qualitative paradigm. This study is based on observation of three moments in the teaching and learning process: at the beginning, during the development and at the end of the module. The observations were based on Modular System characteristics, which were divided in three structural categories: 1. Modular pedagogic strategies. 2. Research and dialog with information. 3. Team work. The teacher was observed during his routine, looking for an inventive and integral type of work in the teaching process. The Modular System has several postulates: that the student is the author of his own formation and has to elaborate research work of a formative type using the scientific methods applied to a real problem.

KEY WORDS: modular system, basic sciences, paradigm.

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo es un informe de los resultados obtenidos como parte de un proyecto de investigación pedagógica en el Sistema Modular que se lleva a cabo en la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco (UAM-X), en la que el Sistema Modular se ha venido desarrollando durante 24 años consecutivos. En este plan, parte del conocimiento de las ciencias básicas, en las que se incluye a la bioquímica, se imparte en el tercer trimestre de las carreras de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud, en el módulo Energía y Consumo de Sustancias Fundamentales (ECSF). Algunos avances del mismo proyecto ya han sido reportados (1) y en este trabajo se ofrece una nueva vertiente, que se centra en el análisis de la experiencia didáctica en un área específica del conocimiento.

Un concepto es el de paradigma, el cual es un consenso de la comunidad científica respecto a un modelo o patrón y al que Kuhn (2) asoció estrechamente con la ciencia normal. De allí se deriva, por extensión, el paradigma cuantitativo, cuyos postulados se basan en el principio de la objetividad –entre el objeto de conocimiento y el sujeto que conoce–, en el que toda hipótesis debe ser verificada utilizando el método científico como una guía, de lo anterior se deriva el carácter mensurable de los procesos. En contraste, el paradigma cualitativo asume al mismo sujeto que conoce, como parte del objeto de conocimiento y por lo tanto, contempla la identificación de las variables en dimensiones que no se pueden medir fácilmente (3).

Un buen ejemplo de un objeto de investigación dentro del paradigma cualitativo, lo constituye la práctica del docente cuando es él, el investigador de los problemas en el aula. Por lo mismo, afrontar el conocimiento de la didáctica modular es plenamente coherente con el paradigma cualitativo, ya que se evalúa al Sistema Modular desde una perspectiva integral, con la observación del docente en el aula, otorgándole importancia a la inventiva en el momento de su intervención (4).

El objeto del presente trabajo es identificar a la docencia en las ciencias básicas con orientación en la bioquímica dentro del Sistema Modular, con énfasis en el modo de cómo se desarrolla la didáctica en el aula con base en el paradigma cualitativo, ya que a pesar de la riqueza de experiencias acumuladas a lo largo de 24 años, aún no se dispone de reportes sobre la forma de trabajo del docente que imparte la bioquímica, como parte de las ciencias básicas en el Sistema Modular, aunque existe información acerca de las bases conceptuales y pedagógicas del Sistema Modular para la enseñanza en todas las profesiones en la UAM-X (5), y por otro lado, también se tiene conocimiento del desempeño profesional de los egresados de dicho sistema, encontrándose una capacidad relevante para trabajar en equipo y la comprensión amplia de problemas sociales (6).

La identificación de los procesos didácticos que se aplican y desarrollan en las aulas donde se imparten las ciencias básicas en las áreas biológicas,

permite reconocer los rasgos del perfil del docente modular, lo cual facilita la aproximación a su trabajo cotidiano; asimismo, es una forma de acceder al conocimiento de las estrategias pedagógicas utilizadas, que pueden ser un modelo referencial para la docencia en esta área del conocimiento.

EL MÓDULO DE ENERGÍA Y CONSUMO DE SUSTANCIAS FUNDAMENTALES Y LA INCLUSIÓN DE LA BIOQUÍMICA

Los módulos en la UAM-X no incluyen asignaturas como tales, pero los conocimientos se estructuran a partir de un objeto de transformación el cual es un problema de la práctica profesional, del área del conocimiento o una situación construida. En torno al objeto de transformación se identifica un problema eje (7), el cual a su vez, es la guía conductora del programa temático general y debe cumplirse con el desarrollo de una investigación de tipo formativa donde se apliquen los conocimientos adquiridos. La investigación puede ser de tipo experimental o bibliográfica, con el requisito de que tenga relación con un problema de la realidad como por ejemplo: el valor nutritivo de algún alimento. Esta actividad debe realizarse por equipos, los cuales generalmente se constituyen de cuatro a ocho alumnos, por lo que en un grupo de alrededor de 30 se llegan a integrar unos cinco equipos.

El módulo se imparte en el tercer trimestre, dentro del Tronco Común Divisional de Ciencias Biológicas y de la Salud: el estudio de la bioquímica está incluido en este módulo.

El objeto de transformación del módulo ECSF es la producción y consumo de los alimentos en México y el problema eje es la obtención de la energía a partir de los nutrimentos. El programa general también incluye una serie de prácticas de laboratorio en donde se revisan los temas de amortiguadores biológicos, carbohidratos, lípidos y enzimas.

El módulo inicia su programa con el concepto de sistemas, a manera de introducción al tema de la fotosíntesis como un proceso en el que se genera la energía que va a ser utilizada por algunos organismos vivos. En esta parte se hace énfasis en los ecosistemas con un enfoque de desarrollo sus-

tentable, como interpretación de la transformación natural en balance con los recursos renovables y no renovables y su uso para la vida humana, lo que permite reforzar la educación ambiental. Por otro lado, el programa incluye el metabolismo intermediario esquematizándolo como la caja negra de los sistemas biológicos en donde se introducen los ciclos metabólicos y se termina con la nutrición.

MÉTODOS

El tipo de estudio realizado es el de una cohorte, y presenta las características de ser observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo. Es de carácter observacional porque no se afecta ni manipula al proceso que se investiga, ya que un docente, ajeno al grupo, es el sujeto que va a conocer; entra al aula de otro docente y este último, junto con su grupo en clase, son el objeto de estudio. Es descriptivo porque los procesos que suceden sólo se identifican y se les considera como expresión específica de algo de mayor complejidad, su desarrollo es impredecible por la multiplicidad de variables que intervienen, ninguna de ellas se controla o manipula; el docente que observa, toma nota de lo que acontece en el salón de clase. Es longitudinal, porque el proceso que se observa presenta un desarrollo con modificaciones en el tiempo; siempre transcurre de un punto inicial a uno terminal, los acontecimientos observados se registran en diferentes momentos, al inicio, a la mitad y al término. Finalmente es prospectivo, porque la secuencia en la observación parte de un punto actual cuyo desenlace ocurre en el futuro y se planea para investigar lo que sucede durante el desarrollo del proceso. El estudio es de una cohorte porque tanto el docente como los alumnos forman un grupo, el cual se mantiene integrado para el cumplimiento del programa (8).

La observación se llevó a cabo en un grupo del Tronco Divisional de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, al principio de enero de 1998 y se terminó en marzo del mismo año. El grupo observado lo conformaron un docente y 28 alumnos adscritos al módulo de ECSF.

El proceso se inició con el diseño de una guía de observación, considerando tres momentos en la

enseñanza-aprendizaje: apertura al inicio del módulo, desarrollo aproximadamente a la mitad del curso, y término al finalizar el mismo. Para cada una de las sesiones observadas, se realizaron registros inmediatos; posteriormente, éstos se transcribieron y en discusión del equipo investigador se establecieron categorías de análisis. Estas fueron tres: 1. Estrategias pedagógicas modulares. 2. Proceso de búsqueda y diálogo con la información. 3. Trabajo grupal y en equipo.

Estrategias Pedagógicas Modulares. “Las estrategias pedagógicas son formas de llevar a cabo metas establecidas. Son conjuntos de acciones identificables, orientadas a fines más amplios y generales...”(9). Las estrategias significan, en este caso, captar la forma de como se orienta el cumplimiento de los objetivos del programa del módulo de acuerdo al docente. En el Sistema Modular, las estrategias no pueden ser rígidas porque se trata de que el alumno ejerza su libertad para aportar la información que crea pertinente y el docente es un guía en la construcción del conocimiento y no un poseedor de la verdad. Las estrategias representan una propuesta con un propósito susceptible de cambio y adecuación. Están basadas en la experiencia del docente en la impartición de módulos, en los antecedentes escolares y académicos de los alumnos y de los docentes, así como en las orientaciones y planteamientos del trabajo que señala el programa del módulo, el cual tampoco resulta una propuesta inamovible.

Así, desde el primer día de clase, el docente introduce al grupo en el trabajo académico y sienta las bases del Sistema Modular, haciendo énfasis en los siguientes postulados: 1) los estudiantes deben trabajar en equipos; 2) el alumno es el artífice de su propia formación; 3) la realización de un trabajo de investigación en donde los estudiantes van a plantear un problema de la realidad y lo van a confrontar de acuerdo a los métodos de la investigación y 4) el trabajo diario por medio de reuniones con dinámicas de grupo en donde se revisen los objetivos.

Proceso de búsqueda y diálogo con la información. En el Sistema Modular el manejo de la información es una cuestión central que significa una diferencia importante con el sistema tradicio-

nal. El conocimiento no se concibe como algo ya establecido y único, sino como un proceso en constante transformación y desarrollo. Existen múltiples vías de obtención de información: su análisis y construcción es un proceso didáctico múltiple, pero su principal ruptura sucede con el modo tradicional de transmisión desde un emisor, generalmente el docente, y los receptores que son los alumnos: una de las maneras de lograrlo es por medio de la discusión y análisis de la información en las reuniones plenarios y en grupos.

La sesión de discusión dura en promedio cuatro horas diarias, lo que propicia la profundización por medio de las dinámicas para confrontar los diferentes temas del programa. Se analiza y se reconstruye la información, con la intención de desentrañar significados y obtener vertientes de análisis; un aspecto relevante que otorga un carácter novedoso al conocimiento es la búsqueda de relaciones con situaciones concretas. El alumno se involucra en la forma de obtener la información, analizarla, darle sustento empírico, establecer nexos y relaciones. Eso cambia su actitud receptiva y lo transforma en protagonista de la conducción y del procesamiento del trabajo: con ello, se logra que efectivamente sea el principal artífice de su formación. En las sesiones académicas, los estudiantes no sólo escuchan la voz del docente sino que por medio de la búsqueda y diálogo con la información, escuchan otras voces, por lo que el docente viene a ser un integrante más, con un dominio mayor que se responsabiliza de coordinar y conducir el proceso. Así, se rompe la barrera de concebir al conocimiento como algo estancado, válido e inmutable que solo requiere ser transmitido por alguien: el docente.

Trabajo grupal. Esta categoría se refiere a un modo de interacción humana cuya concepción más cercana es la del grupo operativo de Pichón-Riviere (en 10), quien lo ha definido como: “conjunto de personas con un objetivo común al que intenta abordar operando como equipo”. En el Sistema Modular, inicialmente se tomó esta idea como base y posteriormente la práctica ha permitido reconocer que el trabajo grupal que se realiza en la cotidianidad docente tiene sus propias características. Así, el grupo académico modular necesariamente se encuadra en el objeto de transformación

y en el problema eje, y con la guía del programa conoce todo el proceso que debe recorrer. Ello propicia que el grupo revise e integre la información en equipo, sin aislamiento ni individualidad y de este modo, el aprendizaje grupal permanece en continuo proceso de integración y de cambio.

Uno de los conceptos que el Sistema Modular ha tomado en el desarrollo del trabajo grupal, es la tarea, entendida como “aquello por lo cual el grupo se reúne y constituye. En este sentido, la tarea hace referencia al para qué del trabajo grupal e individual de los miembros del grupo” (11) y contiene tanto una parte explícita que se expresa en los objetivos educativos, como una implícita referida a elementos de los individuos que participan: su identificación, intereses, motivaciones y afectos, entre otros. Por lo tanto, la operación del grupo de trabajo académico no sólo es una estrategia de discusión momentánea de algún tema en particular, sino que constituye toda una experiencia de trabajo, en la cual cada uno de los miembros se involucran, donde todos se hablan por sus nombres y se identifican, conociéndose por medio de sus gustos y sus aspiraciones, lo cual potencia el aprendizaje como resultado de un esfuerzo colectivo.

RESULTADOS

Las estrategias pedagógicas modulares comienzan con la integración de los equipos. Los estudiantes se identifican como parte de una comunidad, lo que produce un sentido de pertenencia. A continuación se ilustra una estrategia pedagógica modular con un ejemplo concreto: dos alumnos pasaron al frente para presentar los ejes de análisis y propiciar la discusión del artículo: “Cómo fabrican ATP las células” (12). Los estudiantes expusieron la manera como la célula forma el ATP, integrando el ciclo de Krebs, la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa y al finalizar su presentación se gestó entre los integrantes del resto del grupo una serie de preguntas, lo que permitió una dinámica de discusión en grupo. La precisión de las respuestas fue cuestionada por todos los participantes y el docente orientó y estableció los marcos comprensivos del tema.

Como ejemplo del proceso de búsqueda y diálogo con la información, los alumnos revisaron el

artículo de "Carbohidratos y reconocimiento celular" (13). Por medio de su estudio se dieron cuenta de que los carbohidratos intervienen en el reconocimiento entre las células, como en el caso del óvulo y el espermatozoide, por lo que llegaron al concepto de que los azúcares son marcadores primarios que intervienen en el proceso de identificación celular. De esta forma gracias al proceso cognoscitivo se superó una interpretación descriptiva, al ampliar la noción de que los carbohidratos, además de energéticos, operan como marcadores biológicos.

En otra ocasión, se pidió que cada quien presentara un ejemplo de un ecosistema y cómo éste se afecta por la contaminación. Durante la sesión, se expusieron algunos ejemplos de la siguiente manera:

Rosa María mencionó un plaguicida que contaminó sandías en los Estados Unidos de América. Diana expuso de la pérdida de 28,000 Km² en tres años de un mar de Rusia, lo que provocó un descenso en su nivel de más de 12 metros. Luis habló del caso de unos escarabajos amarillos que se aparean por su brillo y cuando los choferes tiraban unas botellas con etiquetas amarillas, los escarabajos confundían a sus parejas e intentaban aparearse con las botellas, por lo que los ecólogos le pidieron a la embotelladora que cambiara el diseño de su etiqueta y evitaron que dicha especie se extinguiera. Ana habló de un proyecto integral del Istmo de Tehuantepec, para construir una serie de carreteras que comuniquen el Atlántico con el Pacífico, recalcando el deterioro del ecosistema como una consecuencia.

Los casos citados constituyen un ejemplo del carácter descriptivo del conocimiento que se detecta, pero a través de esos referentes se fue elaborando la discusión incorporando los distintos niveles del conocimiento: las consecuencias del desarrollo económico y social, las implicaciones ecológicas y las razones bioquímicas de los procesos así implicados. Con ello, se propicia, además de la obtención de una información circunstancial y genérica, la precisión técnica de un área de conocimiento y la sistematización de los procesos lógicos en la construcción del conocimiento (14).

Respecto al trabajo grupal, lo que se llevó a cabo para cumplir con uno de los objetivos del

desarrollo del módulo fue introducir los conceptos de fotosíntesis y de respiración en el ciclo energético de la naturaleza. Para ello, el docente propuso como tarea un ensayo sobre la fotosíntesis y durante una parte de la sesión se estableció una dinámica, en la cual se dividió al grupo en pares y en cada par un alumno leyó a otro su ensayo. Posteriormente, se planteó en discusión grupal una asociación entre la fotosíntesis y la respiración. Se inició con la inquietud de cómo es posible que la energía luminosa captada por los cloroplastos pueda escindir la molécula de agua liberando oxígeno. Se inició la discusión diciendo que la fotosíntesis que se lleva a cabo en los cloroplastos depende de la interacción de los fotosistemas I y II. Entre ellos la luz impulsa el flujo electrónico que produce NADPH y un gradiente protónico transmembranal responsable de la síntesis de moléculas de ATP. El fotosistema II contiene el complejo partidor de agua constituido por tres componentes: un captador de luz, un núcleo con el centro de reacción con Mn y un productor de oxígeno. Este complejo es oxidado en su centro catalítico y posibilita la formación de oxígeno molecular y libera protones y electrones. Estos últimos elevan su energía con la participación de los fotones, para reducir al NADP⁺ a NADPH y en ausencia de NADP⁺ fosforilan al ADP y producen ATP.

Al seguir con el esquema de asociación entre fotosíntesis y respiración, el grupo introdujo los conceptos de endergónico o de absorción de energía y exergónico o de liberación de la energía. En el primero, los organismos toman la energía del medio, como es el caso de la fotosíntesis, en la cual los vegetales utilizan la energía radiante y la atrapan en forma de energía química, sintetizando moléculas orgánicas. En el segundo, referente al concepto de exergónico, se indicó que durante la respiración las moléculas orgánicas son degradadas, liberando la energía que tienen acumulada. En las reacciones endergónicas se absorbe la energía y en las exergónicas se libera.

CONCLUSIONES

Esto fue un primer acercamiento para evaluar el Sistema Modular por medio de la observación del docente en su trabajo cotidiano en el aula, de una manera integral y captando la inventiva aplicada al momento de la docencia. El carácter cualitativo

de la evaluación consistió en la identificación de la forma que se asume el trabajo académico en el Sistema Modular, sin establecer distancias con ningún modelo ideal. Con ello se pueden distinguir potencialidades para la enseñanza-aprendizaje de las ciencias básicas, particularmente de la bioquímica.

La docencia en el Sistema Modular, presenta varias vertientes de análisis, algunas de las cuales son muy claras respecto de los enunciados teóricos y programáticos del mismo sistema y en este caso, el apreciar una experiencia de enseñanza-aprendizaje de las ciencias básicas, permite destacar varios elementos significativos.

Por lo que se refiere a las categorías de análisis, puede señalarse que aunque muchas de las referencias aquí usadas como ejemplos pueden ser compartidas por otros modelos de enseñanza-aprendizaje, el hecho de estar presentes, las torna una particularidad del Sistema Modular. No se puede afirmar que el aprendizaje adquirido con este sistema sea de mejor o peor calidad que otro, porque no fue el objetivo del trabajo y además se carece de parámetros de comparación, pero sí se puede reconocer que se realiza un esfuerzo para que los estudiantes cambien la forma como realizan sus estudios universitarios y adquieran el conocimiento.

El trabajo en equipos produce dos situaciones: una positiva y otra negativa. La primera referente a la bondad del propio sistema, ya que pese a que algunos docentes no se esfuerzan por introducirse en las dinámicas y las actividades de grupo, el Sistema Modular les compele y deben acceder a dirigir los trabajos de investigación y llevar a cabo la tarea por equipos. La segunda, se refiere a las deficiencias de los alumnos: en ocasiones más de un estudiante se encubre en el grupo y se vale del esfuerzo de sus compañeros para acreditar el módulo y pasar así al siguiente nivel; si el docente no tiene la experiencia y perspicacia para percibir esta irregularidad, es posible que el alumno continúe su carrera académica sin disponer de los conocimientos necesarios para hacerlo. Sin embargo el trabajo en equipo contribuye al proceso de transformación de los sujetos, en donde la creatividad se despliega; en donde a través de los temas de

investigación que entre ellos se proponen llevar a cabo, intentan transformar al mundo y en el intento, ellos mismos se transforman. Para evaluar este parámetro se llevaron registros de las sesiones con cada grupo de trabajo, poniendo énfasis en la formación del grupo, cómo está trabajando, es decir, cómo se distribuye el trabajo; también en estos registros se pone énfasis en la actividad desempeñada por cada uno de los integrantes, motivándoles a no estacionarse en un rol particular, tratando de promover entre ellos la distribución equitativa de las tareas, la capacidad de escucha al otro, se fijan metas como por ejemplo el asistir puntualmente a las sesiones, ya sea en el salón, en hemerotecas, bibliotecas, etc.

Otra deficiencia observada es la resistencia por parte de los docentes y alumnos a aceptar este sistema, lo que ha sido referido por Delval (15), quien además la analiza entre los padres y madres de los estudiantes bajo sistemas de enseñanza innovadores. Muchos maestros imparten docencia al estilo tradicional, ya que les desespera la lentitud de los alumnos para exponer sus ideas en dinámicas de grupo y tan sólo cubren el requisito de exigir a los estudiantes que lleven a cabo su trabajo de investigación. Existe también y por parte de los alumnos, una tendencia a abandonar esta Universidad, debido a que no se adaptan a trabajar en este sistema, detectándose que algunos desertores son buenos estudiantes, pero que intentan ingresar a instituciones con sistemas de enseñanza tradicionales. Una deficiencia concreta en el Sistema Modular es la falta de exámenes departamentales, lo cual nos aleja del trabajo en equipo entre los docentes, quienes, paradójicamente, estamos obligados a propiciar el trabajo grupal entre los alumnos.

La operación didáctica en el Sistema Modular genera estrategias innovadoras que demandan creatividad del docente: en este caso se observó la inventiva en las actividades en el aula. La evaluación cualitativa consistió en que un docente observara a otro y hubiese intercambio de información respecto al modo de impartir la docencia en el momento de la interacción maestro-alumno y haciéndose notorio cómo el docente integraba dinámicas de grupo para revisar los objetivos del programa académico, tales como la formación del

ATP por las células, el concepto de respiración y de fotosíntesis en forma integrada al metabolismo de las células y también la necesidad del conocimiento de educación ambiental para el mantenimiento de los recursos ecológicos de nuestro planeta.

REFERENCIAS

1. Delgadillo Gutiérrez H J, Jarillo Soto E C, Arbesú García M I, Berruecos Villalobos L y Domínguez Echeverría P (1998) Evaluación de las bases del Sistema Modular en el Tronco Interdivisional. En: La Evaluación en el Sistema Modular. Editor: Luis Berruecos Villalobos. UAM-X. p 363-376.
2. Kuhn T S (1971) La estructura de las Revoluciones Científicas. México, Fondo de Cultura Económica. pp 80-91.
3. Zemelman H (1997) Conocimiento y Sujetos Sociales. Contribución al estudio del presente. México, El Colegio de México, p 226.
4. Berruecos Villalobos L, Delgadillo Gutiérrez H J, Arbesú García M I, Jarillo Soto E C y Domínguez Echeverría P (1997) Una alternativa diferente en la educación superior: el Sistema Modular en la UAM-X. En: La construcción permanente del Sistema Modular. Editor: Luis Berruecos Villalobos. UAM-X, pp 27-42.
5. Jarillo Soto E C, Pérez Cortes F, Berruecos Villalobos L A, Arbesú García M I y Delgadillo Gutiérrez H J (1998) Evaluación del Sistema Modular: la trascendencia del debate y aportes para la acción. En: La Evaluación en el Sistema Modular. Editor. Luis Berruecos Villalobos. UAM-X, pp 23-42.
6. Valenti Nigrini G, Varela Petito G, González Robles R O y Zurita Rivera U (1997) Los egresados de la UAM en el mercado de trabajo. Investigación evaluativa sobre la calidad de la oferta de servicios educativos. Editorial. UAM-X, México, p 156.
7. UAM-X (1994) Bases Conceptuales de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. México, p 31.
8. Méndez Ramírez I, Namihira D, Moreno L y Sosa C (1990) El protocolo de Investigación: Lineamientos para su elaboración y análisis, Editorial Trillas, México. pp 14-22.
9. Woods P (1985) Estrategias de enseñanza. En: Antología Ser Maestro, estudios sobre el trabajo docente. Editorial Caballito, México, p 121.
10. Bleger J (1974) Temas de Psicología (Entrevistas y Grupos). 4a. edición, Editorial Nueva Visión, Buenos Aires. p 57.
11. Ysunza M (1982) El grupo de Trabajo Académico en la Educación Modular. En: Cuadernos de Formación de Profesores. Ediciones de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco. México. p 23.
12. Hinkle P C y McCarty R E (1978) Cómo fabrican ATP las células. Investigación y Ciencia 20:58-75.
13. Sharon N y Lis H (1993) Carbohydrates in Cell Recognition. Sci Am, 268 (1): 74-81.
14. Piaget J y García R (1984) Psicogénesis e historia de la Ciencia. Siglo XXI, México, pp 232-234.
15. Delval J (1997) La resistencia al cambio. En: Lecturas básicas I. Módulo Conocimiento y Sociedad. México, UAM-X, pp 15-19.

LAS BASES MOLECULARES DE LA PERCEPCIÓN DEL PICANTE O LA IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DEL RECEPTOR DE LA CAPSAICINA

En México el uso del chile como alimento y condimento es una práctica muy común. El chile *pica* pero exactamente ¿Qué quiere decir esto?

Desde hace tiempo se sabe que la molécula responsable de la sensación picante del chile es la capsaicina (Fig 1), que incluso se usa en la indus-

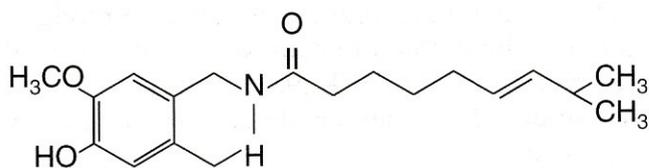


Figura 1. Estructura química de la capsaicina.

tria alimentaria como unidad de medida de lo picante de ciertas variedades de chile: chile jalapeño 10^3 , habanero 10^5 , capsaicina pura 10^7 , según una escala arbitraria diseñada por el Dr Wilbur Scoville en 1912 (Clapham D E (1997) Some like it hot: spicing up ion channels. *Nature* 389:783-784). Esta sustancia tiene propiedades neurotóxicas que fueron estudiadas *in vitro*. Hace poco fue clonado el gen que codifica para el receptor de esta molécula en células humanas (Caterina M J, Schumacher M A, Tominaga M, Rosen T A, Levine J D y Julius D. (1997) The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389:816-824) y del artículo en donde fue reportado surge la nota siguiente.

De la caracterización fisiológica de este receptor surge algo que llama la atención: la capsaicina activa la llamada vía del dolor en el sistema nervioso central. Fue identificado en ciertas células neuronales llamadas nociceptores (del latín *noci*-daño) que son capaces de transmitir la información relacionada con daño tisular desde la periferia hasta la espina dorsal en donde extienden sus procesos neurales. Este receptor es una proteína transmembranal que funciona como canal de cationes principalmente de Ca^{+2} . Estas células nerviosas (nociceptores) en cuya superficie se encuentra el receptor de capsaicina, transmiten información al centro del dolor que se localiza en el área

límbica del cerebro y son capaces a su vez de mediar algunas señales inflamatorias.

Utilizando un novedoso sistema de clonación fue posible la identificación del receptor activado por la capsaicina que permite el flujo de iones divalentes (Ca^{+2}) del espacio extracelular, donde puede encontrarse a concentraciones de 2 mM, hacia el espacio intracelular donde la concentración no aumenta del orden de 100 nM. Este cambio fue detectado por indicadores de iones que permiten identificar específicamente aquellas células donde se ha aumentado el flujo de Ca^{+2} . Bajo la lógica de que el ADN complementario (ADNc) que se buscaba, codifica para un elemento proteico capaz de conferir un incremento en los niveles de calcio intracelular al ser expuesto a capsaicina aun en un contexto heterólogo, la estrategia que se usó fue la siguiente: se transfectó en la línea celular derivadas de riñón HEK293, una biblioteca de ADNc construida a partir de ARN mensajero aislado de nociceptores, de manera que se expresaran en las clonas de HEK293 tranfectadas, genes específicos de las células nociceptoras. Simultáneamente moléculas quelantes de calcio que emiten fluorescencia al capturar el ion (en este caso se utilizó el fluoróforo fura-2) fueron introducidas a las células tranfectadas y de esta manera se seleccionaron aquellas células en las que se detectaron cambios en la emisión de fluorescencia (presumiblemente producida por la expresión membranal del receptor de capsaicina).

Una vez conocida la secuencia del ADNc clonado, fue posible deducir la secuencia de aminoácidos de la proteína a la que se une directamente la capsaicina. Este receptor resultó ser un canal de iones perteneciente a la familia de los receptores de vainilloides por lo que se le llamó *vanilloid receptor* subtipo 1 (VR1). Los vainilloides y los opioides son productos naturales que se han usado por distintas culturas a lo largo de toda la historia de la humanidad.

Una vez identificada la proteína se le sobreexpresó en células HEK293 que la incorporaron en su membrana plasmática donde pudieron hacerse

estudios bioquímicos diversos. Se encontró que la sola presencia de VR1 permite el aumento de flujo de iones de calcio hacia el espacio intracelular con una gran conductancia unitaria. También se encontró que el efecto de unión de la capsaicina al canal es cooperativo y que existe más de un sitio de unión, lo que es congruente con el hecho de que la proteína nativa esté formada como homo-tetrámero. Este canal tiene características en común con los receptores de N-metil D-aspartato (NMDA por sus siglas en inglés) porque permite el paso de 10 iones de calcio por un ion de sodio, es decir, tiene una permeabilidad mayor para Ca^{+2} que para Na^+ teniendo incluso valores de permeabilidad cercanos a los reportados para el receptor de NMDA.

Se observó que células que presentan estos receptores insertados en la membrana plasmática, mueren por necrosis después de varias horas de estimulación continua con capsaicina. Al parecer esta muerte es inducida por el flujo continuo de iones. El flujo continuo de iones como causa de muerte celular ha sido propuesto anteriormente para casos como la exitotoxicidad inducida el neurotransmisor glutamato, o para los casos de neurodegeneración producida por mutaciones que activan constitutivamente diversos canales iónicos. Esta muerte celular inducida por exposición a la capsaicina parece ser la razón de la desensibilización al chile por parte de los aficionados a su consumo.

Una de las características más interesantes de estos receptores es que son capaces de detectar niveles de temperatura capaces de producir dolor, es decir se activan *in vitro* por un rápido incremento de calor (de 22 a 48 ° C) aumentando la corriente de iones de manera similar a la que provoca la unión de capsaicina.

La caracterización farmacológica del receptor requirió que se expresara en el sistema de oocitos de *Xenopus* para realizar análisis electrofisiológicos. Se encontró que el VR1 es capaz de responder a vainilloides purificados (capsaicina, resiniferatoxina, y el antagonista capsazepina) así como a extractos de distintas variedades de chile (desde habanero hasta poblano) encontrándose también que la respuesta electrofisiológica del receptor era proporcional a la capacidad de provocar dolor (o sabor *picante*) del extracto en cuestión. Aparentemente el receptor no discrimina entre cationes

monovalentes pero muestra gran preferencia por cationes divalentes, principalmente Ca^{+2} para el que mostró alta permeabilidad en estudios de canal unitario y de la célula completa.

Previamente Jancso y Cals en 1988, habían demostrado que la capsaicina es una neurotoxina excitatoria que es capaz de destruir selectivamente nociceptores aferentes primarios (es decir que están conectados directamente de la periferia a la médula espinal) tanto *in vivo* como *in vitro*, lo cual parece ser consecuencia directa de la expresión selectiva del VR1 en estas células. Prueba de esto, es que al sobreexpresar este receptor en un ambiente no neuronal también es capaz de producir muerte celular como lo demostró la citotoxicidad inducida en células HEK293 transfectadas con el ADNc de VR1 expuestas durante varias horas a capsaicina.

La secuencia del ADNc de VR1 muestra que se trata de una proteína de 838 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 95 kD. El análisis de hidrofobicidad sugiere que contiene seis pases transmembranales. El amino terminal es intracitoplásmico y muestra una región rica en prolina. La secuencia mostró similitud con la proteína TRP localizada en la retina de *Drosophila* y cuya función es mediar la entrada de calcio extracelular en respuesta a la depleción de los compartimentos intracelulares.

Los estudios de la expresión del mensajero de VR1 (de aproximadamente 4 kb) demostraron que el gen se transcribe específicamente en neuronas sensoriales de la raíz del ganglio de la espina dorsal y trigeminal. Y no se encontró ARNm de VR1 en tejido cerebral o proveniente de médula espinal; es decir que se expresa selectivamente en neuronas sensoriales.

En el artículo al que se refiere esta nota también se exploró la respuesta a temperaturas elevadas en la actividad de VR1. Las células que sobreexpresaban este receptor demostraron un rápido y pronunciado aumento en los niveles de calcio tras unos cuantos segundos de exposición al calor de manera similar al inducido por exposición a capsaicina. Los resultados obtenidos en los registros electrofisiológicos sugieren que VR1 actúa como un transductor del estímulo térmico acoplado a otros componentes de la maquinaria celular.

El papel fisiológico de los receptores a vainilloi-

des parece estar relacionado con los mecanismos de percepción y regulación del dolor. La identificación de este receptor permitió encontrar un componente molecular común a dos tipos de estimulación relacionados con el dolor químico y el dolor térmico. Existen ejemplos en los que el uso de bloqueadores de VR1 en mamíferos es capaz de inhibir la respuesta a calor en nociceptores de conejo. Seguramente VR1 es uno de los múltiples puntos de entrada a las vías activadas por dolor.

Las implicaciones de este descubrimiento invo-

lucran la creación de modelos para el estudio de la hiperalgesia y por supuesto la posibilidad de explorar nuevos caminos para el desarrollo de analgésicos y de estrategias terapéuticas contra enfermedades que involucran dolor crónico como la artritis reumatoide o la neuropatía diabética.

Lucia Nikolaia López Bojorquez
Departamento de Biología Celular,
Instituto de Fisiología Celular,
Universidad Nacional Autónoma de México

PROBLEMA BIOQUÍMICO

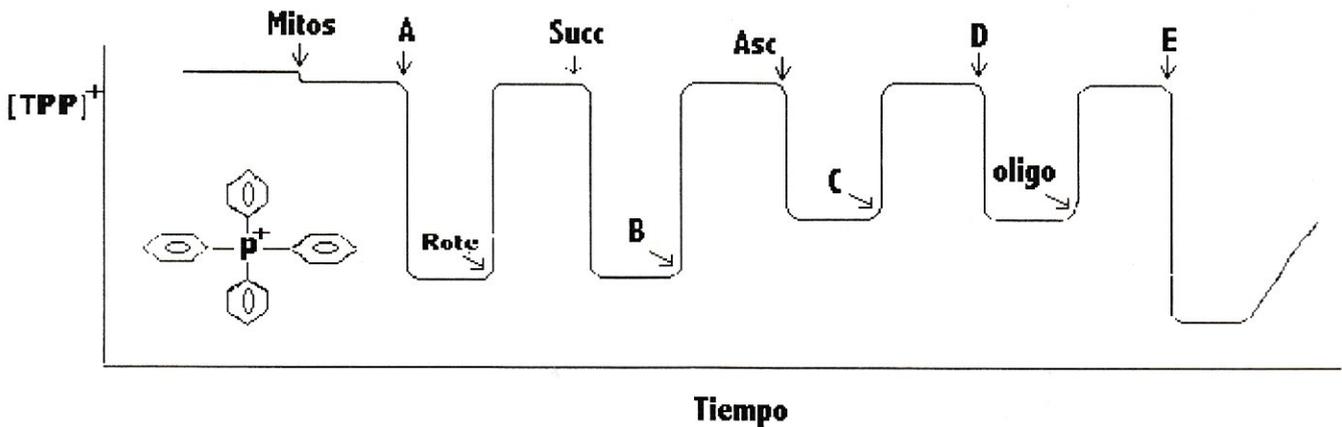
Con la finalidad de intercambiar herramientas para la enseñanza de la bioquímica en la licenciatura y el posgrado, nos hemos propuesto incluir esta nueva sección intitulada 'Problema Bioquímico'. Considerando que las clases de bioquímica en las aulas no pueden basarse exclusivamente en la exposición verbal del tema por parte del profesor, nosotros proponemos dedicar tiempo de clase a la resolución de problemas, además de asignar otros problemas semejantes como tarea. Muchos de los problemas que serán propuestos en esta sección no son nuevos, pero sí modificados de libros y artículos científicos. Nuevamente, invitamos a todas aquellas personas involucradas en la enseñanza de la bioquímica, a enviar propuestas de problemas que permitan fortalecer nuestra actividad docente en las aulas universitarias.

Rafael Moreno Sánchez

TEMA: Bioenergética

La aceptación de la teoría quimiosmótica como el mecanismo verdadero de acoplamiento entre la ac-

tividad de la cadena respiratoria y la síntesis de ATP requirió la demostración de la existencia del gradiente electroquímico de H^+ generado por las bombas redox de la cadena respiratoria y su consumo por la ATP sintetasa. En 1970, Liberman y Skulachev reportaron que varios iones orgánicos sintéticos lipofílicos, se distribuían a través de membranas de fosfolípidos obedeciendo la ecuación de Nernst y de acuerdo con las predicciones establecidas por la teoría quimiosmótica de P. Mitchell. Uno de estos compuestos fue el tetrafenilfosfonio (TPP^+), el cual es internalizado por las mitocondrias cuando generan un gradiente de H^+ (interior negativo) y lo liberan cuando se consume dicho gradiente. Los investigadores mencionados también fabricaron electrodos específicos para los iones sintéticos, con lo cual fue posible registrar continuamente los cambios en la concentración de TPP^+ en el medio de incubación. Analiza los siguientes registros de la variación en la concentración de TPP^+ y predice los compuestos que se añadieron en las letras A-E.



El medio de incubación contenía sacarosa 250 mM, HEPES 20 mM, NaH_2PO_4 5 mM, EGTA 1 mM, pH 7.4 a 30°C. Abreviaturas: Mit.: mitocondrias (1 mg/ml); Rote, rotenona 1 μ M; Succ, succinato 5 mM; ASC, ascorbato 10 mM; Oligo, Oligomicina 1 μ M.

CRUCIBIOQ

En esta sección, que se pretende aparezca regularmente, se desea que los lectores del Boletín de Educación Bioquímica se den la oportunidad de ejercitar su conocimiento de una manera relajada, diferente.

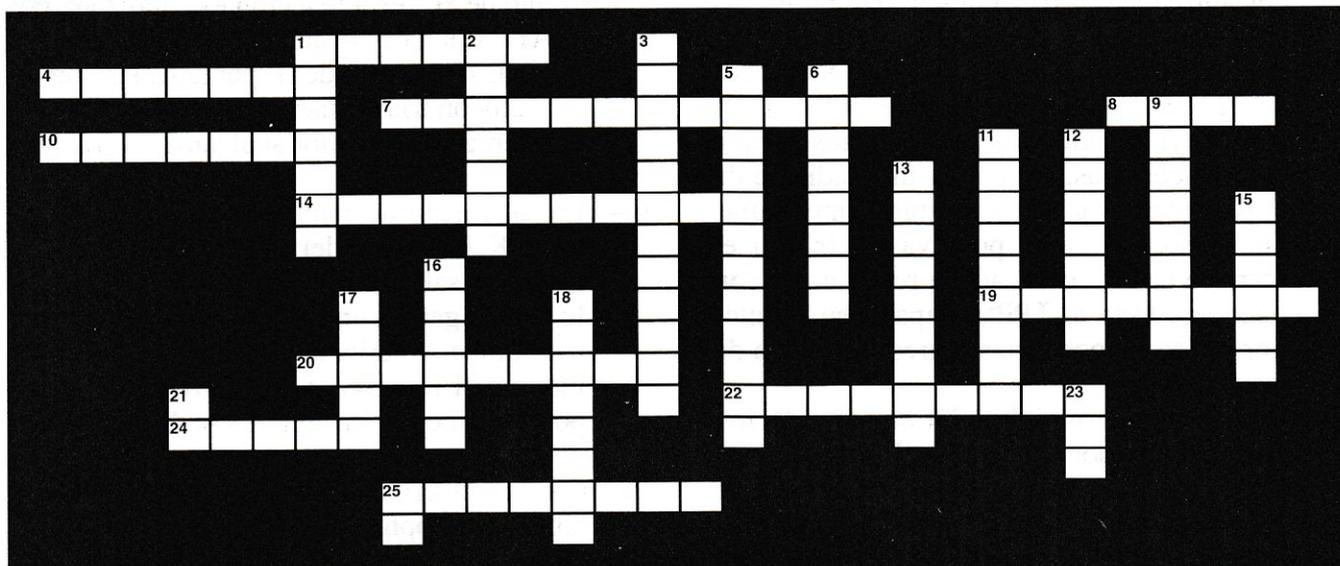
Dado que el posible lector del BEB es muy variado, ya que incluye a estudiantes de licenciatura, de posgrado, profesores e investigadores, resulta difícil establecer un nivel en una sección como ésta, pues para mu-

chos el resolverla será algo muy sencillo, pero quizá para algunos de nuestros lectores más jóvenes estos Crucibioq le ayuden a adquirir o retener alguna información no dominada.

De la misma manera que en las otras secciones de la Revista, se hace la invitación a contribuir con material semejante.

Yolanda Saldaña Balmori

ACIDOS, BASES Y SALES



HORIZONTALES

1. Molécula que no es miscible con el agua.
4. Partícula subatómica sin carga.
7. Proceso que ayudado de la corriente eléctrica permite la descomposición de una sustancia en sus constituyentes.
8. Aceptor de protones.
10. En el agua, este átomo atrae hacia sí, a los electrones de los otros componentes.
14. Sustancia que puede conducir la corriente eléctrica.
19. Condición metabólica en la que hay descenso del pH sanguíneo.
20. Es el átomo más pequeño de todos.
22. En esta condición hay un aumento de pH en la sangre.
24. En el agua, cada átomo de oxígeno tiene otros cuatro átomos de oxígeno que lo rodean.
25. Su concentración se define en términos de pH.

VERTICALES

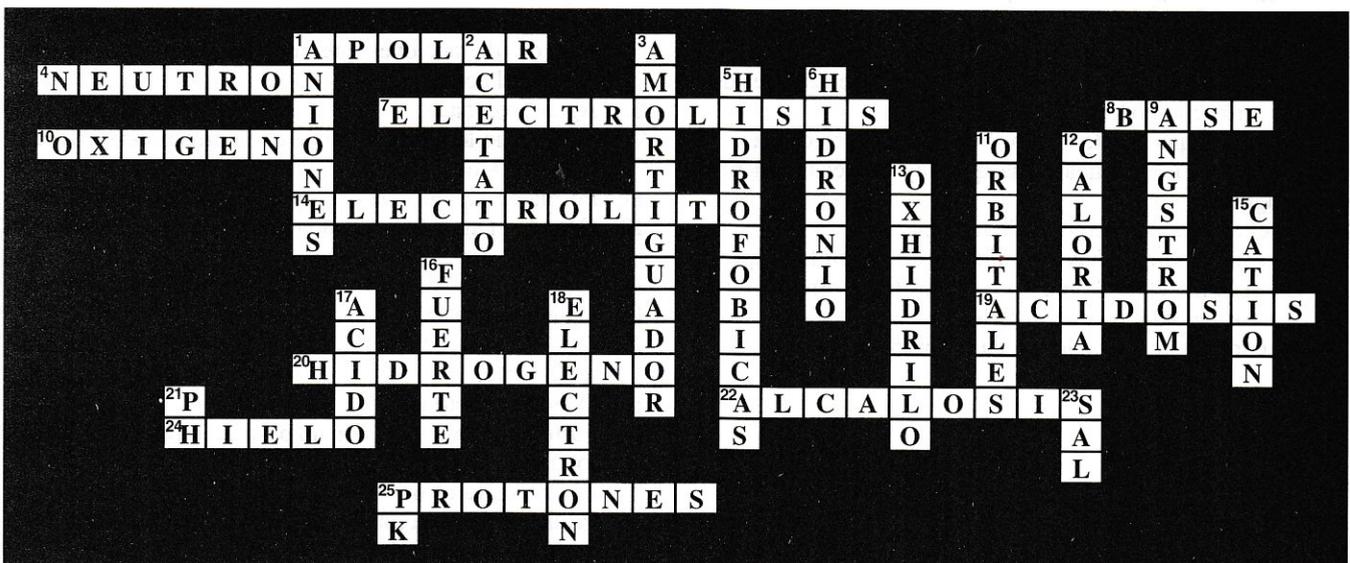
1. Iones de carga negativa.
2. Es la forma en la que se encuentra en el organismo el ácido carboxílico de dos carbonos.
3. Constituido por un ácido débil y su base conjugada.
5. Tipo de interacciones que impiden que el agua se mezcle con el aceite.
6. Agua protonada.
9. Medida de longitud atómica que corresponde a 10 a la menos 10 metros.
11. Forma en la que se distribuyen los electrones (plural).
12. Cuando el agua hierve, cada gramo de ésta absorbe 539 unidades.
13. En la disociación de agua, se libera además del protón.
15. Un ejemplo es el Zn^{++} .
16. Tipo de ácido, como el sulfúrico que es capaz de ionizarse totalmente.
17. Dador de protones.
18. Partícula subatómica con un peso de $1/1837$ con respecto al del átomo de hidrógeno.
21. En la sangre es de 7.35 – 7.45.
23. Producto de reacción de un ácido y una base.
25. Es lo mismo que $-\log K$.

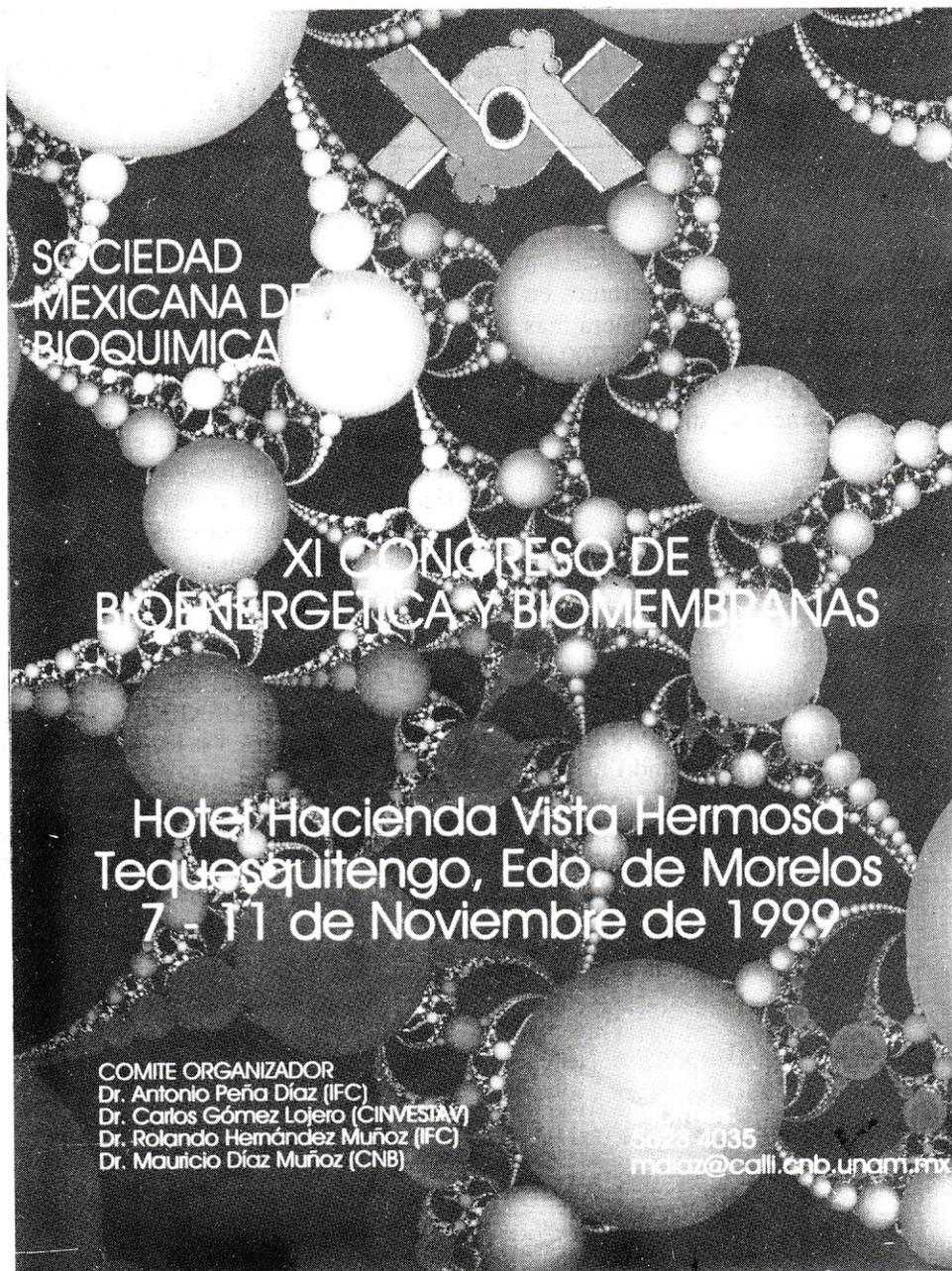
SOLUCIÓN

- 1.- La adición de mitocondrias a un medio con TPP⁺ disminuye ligeramente la concentración del catión lipofílico debido a la unión inespecífica a sus membranas.
- 2.- La generación de un gradiente de H⁺ puede conseguirse mediante la oxidación de sustratos; por ejemplo, la oxidación de 2-oxoglutarato, glutamato, piruvato, citrato, isocitrato o palmitoil-carnitina conlleva la reducción del NAD⁺, el cual alimenta a la cadena respiratoria a nivel del complejo I respiratorio (NADH deshidrogenasa). Este complejo se inhibe totalmente con rotenona. Por lo tanto, cualquier sustrato que pueda generar NADH es **A**. El registro de la concentración de TPP⁺ disminuye al oxidar dichos sustratos porque las mitocondrias, al generar un gradiente de H⁺ (interior negativo), capturan moléculas lipofílicas con carga positiva. Al inhibir el bombeo de H⁺ de la cadena respiratoria con rotenona, todo el TPP⁺ atrapado en el interior de las mitocondrias regresa al medio de incubación.
- 3.- **B** tiene que ser un inhibidor de la oxidación de succinato; por ejemplo, antimicina, mixotiazol, estigmatelina o HQNO (derivado de quinonas) que son inhibidores del complejo bc₁ o bien malonato u oxaloacetato, inhibidores de la succinato deshidrogenasa.
- 4.- **C** es un inhibidor de la citocromo c oxidasa: cianuro, azida o monóxido de carbono. Ascorbato (vitamina C) reduce específicamente al citocromo c; debido a que la reacción no enzimática del ascorbato con el citocromo c es muy lenta, se utiliza TMPD (tetrametilfenilén diamina) para acelerar la transferencia de electrones de esta reacción. Sin embargo, el TMPD reducido (TMPDH₂) tiene un efecto desacoplante, lo cual ocasiona una disminución en la magnitud del gradiente de H⁺.
- 5.- La hidrólisis de ATP también genera un gradiente de H⁺; esta reacción es catalizada por la ATP sintetasa, la cual se inhibe con oligomicina. El bombeo de H⁺ por la ATP sintetasa en mitocondrias intactas también genera un gradiente de H⁺ menor al alcanzado con succinato.
- 6.- En un medio de incubación que carece de iones K, la adición del ionóforo valinomicina induce la salida de K⁺ intramitocondrial, con lo cual se genera un gradiente eléctrico transmembranal (interior negativo). Conforme disminuye el K⁺ interno, el gradiente formado por la valinomicina también se disipa.

Bibliografía: Liberman EA y Skulachev VP (1970) Biochimica et Biophysica Acta 216, 30-42.
Sara Rodríguez Enríquez
Rafael Moreno Sánchez

ACIDOS, BASES Y SALES





SOCIEDAD
MEXICANA DE
BIOQUIMICA

XI CONGRESO DE
BIOENERGENCIA Y BIOMEMBRANAS

Hotel Hacienda Vista Hermosa
Tequesquitengo, Edo. de Morelos
7 - 11 de Noviembre de 1999

COMITE ORGANIZADOR
Dr. Antonio Peña Díaz (IFC)
Dr. Carlos Gómez Lojero (CINVESTAV)
Dr. Rolando Hernández Muñoz (IFC)
Dr. Mauricio Díaz Muñoz (CNB)

MOCTEZUMA
5628 4035
mdiaz@calli.cnb.unam.mx

Simposium de Estrés Oxidativo

24 al 26 de noviembre de 1999

en el Centro de Investigaciones Biomédicas del
Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón".
La Habana, Cuba

Informes:
Ela Céspedes
email: elace@vgiron.giron.sld.cu

A LOS LECTORES DEL BOLETÍN DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA

DONATIVO ANUAL 1999

El BEB entra en su décimo octavo año de publicación y debido a las condiciones económicas imperantes en México, nos permitimos solicitarles de la manera más atenta, el envío de un donativo extracuotas de \$ 200.00 (docientos pesos) o bien \$20.00 US dólares, que hará posible continuar con la elaboración y distribución del volumen 18 de nuestro Boletín.

El donativo puede hacerse mediante un depósito bancario a la cuenta número **1153813-9 de Bancomer**, o de un giro bancario a nombre de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A C.

En espera de su comprensión y colaboración aprovechamos para enviarles un cordial saludo.

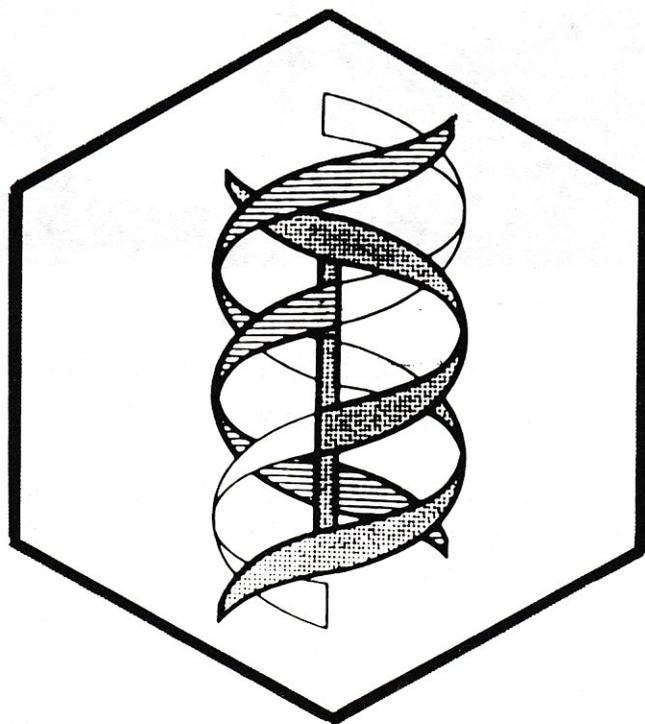
Atentamente
El Comité Editorial

¿TE INTERESARÍA SER CORRESPONSAL DEL BEB EN TU LOCALIDAD?

Si eres miembro de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica A C o suscriptor del BEB y radicas fuera de la Ciudad de México o de su zona conurbada, TÚ PODRÍAS SER UN CORRESPONSAL DEL BEB. Nos gustaría contar con uno o varios corresponsales adscritos a las instituciones de Educación Superior de cada estado de la República Mexicana que nos permitan saber quiénes conforman la comunidad académica de la región y conocer las noticias y las actividades más relevantes que ocurran o vayan a ocurrir en su localidad o región (congresos, cursos, seminarios, necesidades de recursos humanos y materiales y otras noticias o acontecimientos de tipo académico). Queremos hacer extensiva esta invitación a nuestros colegas de Centro y Sudamérica, así como de otros países de habla hispana.

¿Te ha interesado esta invitación? Entonces envíanos tu propuesta directamente al Coordinador de Corresponsales, Comité Editorial del BEB, Apartado Postal 70-281, México 04510, D F, MÉXICO. O bien al Fax (525) 616 2419 o al correo electrónico sersan@servidor.unam.mx.

Atentamente
Sergio Sánchez Esquivel, Coord. de Corresponsales
del Comité Editorial del BEB



BOLETIN DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA (B E B)

COMITÉ EDITORIAL

ACTUALIZACIÓN DE LOS DATOS DE LOS SUSCRIPTORES

Por favor sea tan amable de llenarlo a máquina y enviarlo a la brevedad posible al APARTADO POSTAL 70-281, Coyoacán 04510, D.F. o por FAX al siguiente número: 5616-24-19

NOMBRE COMPLETO: Apellido paterno _____
 Apellido materno _____
 Nombre(s) _____

DOMICILIO: Calle _____ Número _____ Apdo Postal _____
 Colonia _____
 Delegación o municipio _____
 Ciudad _____
 Estado _____
 Código Postal _____
 País _____

TELÉFONOS Y FAX: Domicilio _____
 Oficina _____

INSTITUCIÓN DONDE TRABAJA _____

Nombramiento _____

FIRMA _____ FECHA: _____

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 "Word-perfect", 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 y de la solicitud para su publicación, firmada por cada uno de los autores.
- 2) El trabajo debe iniciarse con el título del artículo, nombre de los autores, iniciando por nombre propio completo y marcado como pie de nota, la afiliación del o los autores (por ejemplo: departamento e institución), domicilio, código postal, ciudad, estado, país, teléfono, fax y correo electrónico en caso de tenerlos. Si el título del trabajo es largo, debe incluirse cuatro renglones más abajo, un título breve con un máximo de 60 caracteres, incluyendo los espacios, para insertarlo como cabeza de página.
- 3) 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.
- 4) Se sugiere 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* 14:12-17.

Weindruch R (1996) Caloric restriction and aging. *Sci Amer* 274:32-38.

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.

- 5) 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 1998.
- 6) 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.
- 7) 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-4. 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-5.

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

HACIA LA SOCIEDAD DEL APRENDIZAJE
Jorge Joel Reyes Méndez 95

ARTÍCULOS

LAS PROTEÍNAS DE ESTRÉS EN LA
BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA CÉLULA
Félix Broche Valle, Ela M. Céspedes Miranda
y José C. García Piñeiro 98

FACTORES TRANSCRIPCIONALES QUE
REGULAN LA EXPRESIÓN GENÉTICA
EN MÚSCULO
Alfonso Vega Hernández y Angel
Zarain-Herzberg 108

LA ENSEÑANZA DE LA BIOQUÍMICA
EN EL SISTEMA MODULAR:
UNA EXPERIENCIA EN EL AULA
Héctor Javier Delgadillo Gutiérrez, Edgar
Jarillo Soto, Patrizia Domínguez Echeverría
y Luis Berruecos Villalobos 118

OTRAS COMUNICACIONES

LAS BASES MOLECULARES DE LA PERCEPCIÓN
DEL PICANTE O LA IDENTIFICACIÓN Y
CARACTERIZACIÓN DEL RECEPTOR DE
LA CAPSAICINA
Lucia Nikolaia López Bojórquez 125

PROBLEMA BIOQUÍMICO. BIOENERGÉTICA.
Sara Rodríguez Enríquez y Rafael Moreno
Sánchez 128

CRUCIBIOQ
Yolanda Saldaña Balmori 129

CONVOCATORIAS

SOCIEDAD MEXICANA DE BIOQUÍMICA.
XI CONGRESO DE BIOENERGÉTICA Y
BIOMEMBRANAS 131

SIMPOSIUM DE ESTRÉS OXIDATIVO
La Habana, Cuba 131

A LOS LECTORES DEL BEB
Donativo Anual 1999 132

¿TE INTERESARÍA SER CORRESPONSAL
DEL BEB EN TU LOCALIDAD? 132

**INSTRUCCIONES PARA LOS
COLABORADORES DEL BOLETÍN
DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA 134**