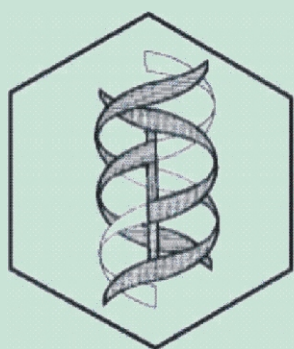


REB 2004

REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA



Órgano de información de la
**Asociación Mexicana de
Profesores de Bioquímica, A.C.**

Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
UNAM



Facultad de Medicina
UNAM



Sociedad Mexicana de
Bioquímica, A.C.

EDITADO DESDE 1982 COMO BOLETÍN DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA

VOL. 23

No. 1

MARZO 2004

COMITÉ EDITORIAL

EDITORES FUNDADORES

GUILLERMO CARVAJAL SANDOVAL
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
e Instituto Politécnico Nacional

JESÚS MANUEL LEÓN CÁZARES
Facultad de Ciencias Naturales
Universidad Autónoma de Querétaro

ENRIQUE PIÑA GARZA
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

YOLANDA SALDAÑA BALMORI
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

SERGIO SÁNCHEZ ESQUIVEL
Instituto de Investigaciones Biomédicas
Universidad Nacional Autónoma de México

EDITORES

CARLOS CERVANTES VEGA
Instituto de Investigaciones Químico Biológicas
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

SOCORRO CONCEPCIÓN DURÁN VARGAS
Instituto Investigaciones Biomédicas
Universidad Nacional Autónoma de México

MARCO ANTONIO JUÁREZ OROPEZA
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

GRACIELA MEZA RUIZ
Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

RAFAEL MORENO SÁNCHEZ
Instituto Nacional de Cardiología
“Dr. Ignacio Chávez”

ROSARIO ADELAIDA MUÑOZ CLARES
Facultad de Química
Universidad Nacional Autónoma de México

JORGE JOEL REYES MÉNDEZ
División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Universidad Nacional Autónoma de México

EMILIO ROJAS DEL CASTILLO
Instituto de Investigaciones Biomédicas
Universidad Nacional Autónoma de México

ROCÍO SALCEDA SACANELLES
Instituto de Fisiología Celular
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

ROCÍO SALCEDA SACANELLES
Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

ASISTENTE EDITORIAL

MARIVEL ROJAS GARCÍA
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

CORRESPONSALES

MARÍA DE LOS ANGELES BOFFILL CÁRDENAS
Facultad de Ciencias Médicas
Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara, Cuba

ALMA LETICIA BORBOA OSUNA
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Sinaloa

JOSÉ CARLOS GARCÍA PIÑEIRO
Instituto de Ciencias Básicas “Victoria de Girón”
Instituto Superior de Ciencias Médicas. La Habana, Cuba

EVA IRMA VEJAR RIVERA
Facultad de Química
Universidad de Sonora

GUADALUPE OLIVA
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Tamaulipas, Matamoros, Tamps.

KATERINA LIRA RÚAN
Centro de Investigación sobre Fijación de Nitrógeno
Universidad Nacional Autónoma de México

MARÍA DEL CARMEN RÍOS DE MOLINA
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Universidad de Buenos Aires, Argentina.

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).

REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA (REB), publicación trimestral de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, AC.
Correspondencia: Comité Editorial, Apartado Postal 70-281, Coyoacán, C. P. 04510, México, D. F. Certificados de: Licitud de Título: 12000; Licitud de
Contenido: 8397 No. de expediente 1/432”2”/15792; Reserva al título en derecho de autor No. 04-2002-030616225500-102. Diseño: Ruth Carolina
Castañeda Cortes; Tiraje 750 ejemplares. Impresión: Departamento de Impresos de la Facultad de Medicina, UNAM, Distribuidor: Servicio Postal
Mexicano, Reg. No. PP09-1001; UNAM-Depto. de Bioquímica y Facultad de Medicina.

El contenido de los artículos y las opiniones expresadas en ellos son responsabilidades de los autores
y no reflejan necesariamente la del Comité Editorial.

CONTENIDO

EDITORIAL

LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA ES YA UNA REVISTA ELECTRÓNICA; EN PLENA MODERNIDAD, ENTRE LA ALEGRÍA Y LA NOSTALGIA J. Víctor Calderón Salinas.....	1
--	---

ARTÍCULOS

EL FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE BETA (TGF- β): FUNCIONES Y VÍAS DE TRANSDUCCIÓN Marcela Sosa Garrocho y Marina Macías-Silva.....	3
---	---

TRANS-REGULARIZACIÓN POR HORMONAS DEL HOSPEDERO DE LA FISIOLÓGIA PARASITARIA. UNA NUEVA VISIÓN DE LA RELACIÓN HOSPEDERO-PARÁSITO Galileo Escobedo González y Jorge Morales Montor.....	12
---	----

LA BIOMINERALIZACIÓN DEL OXALATO DE CALCIO EN PLANTAS: RETOS Y POTENCIAL David Jauregui-Zuñiga y Abel Moreno Cárcamo..	18
---	----

PRODUCTIVIDAD CIENTÍFICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA DE 1996 A 2002 Rafael Moreno-Sánchez y Emma Saavedra.....	24
---	----

OTRAS COMUNICACIONES

PROBLEMA BIOQUÍMICO. BIOLOGÍA MOLECULAR. CONSTRUCCIÓN DE UN MAPA DE RESTRICCIÓN DE DNA Emma Saavedra.....	30
--	----

CRUCIBIOQ. GENÉTICA Yolanda Saldaña Balmori.....	31
---	----

RESPUESTA AL PROBLEMA BIOQUÍMICO Emma Saavedra.....	33
--	----

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ Yolanda Saldaña Balmori.....	34
---	----

CONVOCATORIAS

SEMANA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....	35
-------------------------------------	----

XII CONGRESO DE ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA, A. C.	36
--	----

XXXI TALLER DE ACTUALIZACIÓN BIOQUÍMICA. Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM.....	41
---	----

VOCABULARIO INGLÉS-ESPAÑOL DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR. Gonzalo Claros, Verónica Saladrigas y Diego González-Halpen.....	42
--	----

CORRESPONSALES DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....	55
--	----

INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....	56
---	----

EDITORIAL

LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA ES YA UNA REVISTA ELECTRÓNICA; EN PLENA MODERNIDAD, ENTRE LA ALEGRÍA Y LA NOSTALGIA

Hace 22 años, en marzo de 1982, nació un sueño que tenía como objetivos llevar a los profesores de bioquímica y áreas afines, de la educación media, media superior, superior y de postgrado, temas bioquímicos escritos por expertos del país que sirvieran de base para la actualización de conocimientos, la difusión de la ciencia y la promoción de los trabajos de investigación realizados en México. Ese sueño se llamó Boletín de Educación Bioquímica (BEB). En aquel entonces se inició con un tiraje de 2,000 ejemplares, mismos que se han distribuido por correo en México y el extranjero, siempre sin costo para sus lectores.

El BEB siempre se ha preocupado por dar una información confiable, actualizada y por presentarla en una forma sencilla y didáctica; como podemos apreciar en el índice general que nos muestra artículos escritos a lo largo de su historia por profesores, investigadores, alumnos de postgrado y alumnos de licenciatura, los cuales han conformado, enriquecido y en realidad generando la Revista, y nos han conducido a colocarla como un instrumento de gran utilidad para la consulta, la difusión y la promoción, sobre todo entre profesores de licenciatura.

Hace 3 años, en marzo del 2002, el BEB se convirtió en REB, es decir el Boletín se convirtió en Revista y con ello festejamos que la Revista daba un paso más en su historia madurando y acumulando logros en beneficio de nuestros lectores.

En el Comité Editorial trabajamos intensamente para lograr mejores tiempos de respuesta y de publicación y continuamos fortaleciendo nuestro cuerpo editorial y de revisores asociados al Comité Editorial para alcanzar cada vez mejores evaluaciones editoriales, conservando la calidad de la información plasmada en los artículos. Para ello contamos con la decidida y valiosa participación de investigadores, profesores y estudiantes de postgrado, como puede apreciarse en los listados de revisores asociados al Comité Editorial, que a su vez da cuenta de la gran cantidad de trabajo que se conjunta

para lograr que un artículo llegue a las manos de nuestros lectores; toda esta colaboración sin mas interés, por parte de todos, que participar en la conformación de este sueño.

Es importante señalar que en el desarrollo del trabajo editorial de la Revista la conjunción de los esfuerzos de editores y revisores y la entusiasta participación de los autores de nuestras contribuciones ha generado un círculo virtuoso aprovechado por muchos alumnos de postgrado que se integran a esta dinámica y gracias a la excelente disposición de nuestros revisores y de los propios miembros de Comité Editorial, para aprender, en su idioma, a enfrentar la crítica de expertos y a resolver las revisiones de una manera formal y responsable. Este producto adicional del trabajo editorial de la Revista es difícil de cuantificar, pero invaluable en su función, para la formación de nuestros futuros profesores e investigadores.

Hace 3 años iniciamos dos secciones en la Revista que nos han permitido una mayor y mejor vinculación con los profesores de licenciatura: el Problema Bioquímico y el Crucibioq; ambas herramientas del proceso enseñanza-aprendizaje permiten un manejo de los conocimientos básicos con una estructura que permite su fácil empleo en clases de bioquímica y generar autoevaluaciones de gran interés para profesores y alumnos y que, evidentemente, complementan y hacen dinámica la información desplegada en la Revista.

El año pasado y durante este año la Revista ha pasado por grandes problemas para poder mantener el ritmo de su publicación y la publicación de la Revista en si misma. Mucho de lo cual es derivado de problemas con el personal encargado del armado de la Revista, con la imprenta y el envío de la Revista; en concreto debido a la falta de dinero, lo cual no nos permite conseguir ofertas de mayor calidad para resolver estas problemáticas, a pesar de los enormes esfuerzos del Departamento de Bioquímica y de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México y por supuesto de la Asociación de Profesores de Bioquímica y de la Sociedad Mexicana de Bioquímica; esta problemática nos tiene con un retraso importante en la

publicación de la Revista, que estamos resolviendo de diversas formas.

Una alternativa para evitar los costos de impresión y de envío y ponernos al día en el sistema actual de comunicación electrónica lo ofreció el trabajar con la publicación electrónica de la Revista. Gracias al interés y a la entusiasta colaboración del Dr. Jaime Mas Oliva, director del Programa Universitario de Investigación en Salud (PUIS), se logro integrar a su pagina WEB la publicación electrónica de la Revista, misma que puede ser consultada a través de la pagina del PUIS: www.puis.unam.mx o directamente entrando en el dirección: <http://computo.sid.unam.mx/Bioquímica>. Este logro que se da gracias a la participación del personal del PUIS la Lic. Patricia Gamboa Sánchez y a los ingenieros Juan José Pliego Silva y Arturo Jiménez Colín, y por, parte del Comité Editorial de la REB a la Dra. Yolanda Saldaña que se encargó de la instrumentación y puesta en marcha de este proyecto.

No podemos menos que estar entusiastas y optimistas ante las nuevas posibilidades que se nos presentan. Estamos generando un nuevo directorio electrónico que nos permitirá tener mayor penetración y llegar a más suscriptores con nuestros índices, para que el suscriptor pueda consultar en línea, bajar el archivo a su computadora o imprimir el artículo de su interés; también estaremos en posibilidades de ofrecer el servicio de envío de artículos vigentes y anteriores y distribuir eficientemente a cualquier parte en formatos “pdf” a los correos electrónicos de nuestros suscriptores; en fin, todas las posibilidades que actualmente ofrece la comunicación electrónica.

Por supuesto que el formato electrónico en este momento y gracias a la logística de apoyo y colaboración y el aprovechamiento de recursos entre el PUIS, el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, la propia Facultad de Medicina de la UNAM, la Sociedad Mexicana de Bioquímica, el Comité Editorial de la REB y por supuesto la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, hace que los costos y los tiempos de publicación del formato electrónico sean notablemente menores que los de la publicación en papel, lo cual en nos plantea la posibilidad de retirar la publicación de la Revista en papel.

La posibilidad de dejar de publicar la Revista en papel nos lleno de nostalgia, es fácil concluir, viendo las tendencias mundiales y la evolución vertiginosa de los sistemas electrónicos, que nos aproximamos a publicaciones en línea, lo que ofrece muchas ventajas y bajos costos y una reducción impresionante en los tiempos de publicación y distribución, una forma de publicación mas dinámica con colores y posibilidades de figuras animadas; además de la posibilidad de búsqueda y localización rápida de temas, palabras y autores, y también de espacio en la concentración de información en las bibliotecas y hemerotecas personales. Aún así, a muchos de nosotros nos gusta leer en el papel, tocar lo que leemos, llevarlo a todas partes sin necesidad de cargar con una computadora o una agenda personal, a otros les gusta subrayar o marcar y resaltar cosas importantes y adornar los estantes con diversos tesoros de lectura, que se releen de vez en vez. Sin embargo, el avance electrónico para que inevitablemente desplazará las publicaciones en papel tarde o temprano y que las opciones de impresión y la lectura electrónica de documentos ganarán la batalla y terminarán obligándonos a adaptarnos a esta forma de obtener la información, no solo por motivos económicos, como en nuestro caso, sino de modernidad.

Por lo pronto hemos logrado mantener la publicación en papel de la Revista, a la par de la publicación electrónica, gracias al total apoyo del Dr. Edgar Zenteno Galindo, Jefe del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM.

Sabemos que los tiempos están cambiando vertiginosamente, que los apoyos a la educación y a la ciencia están en un nivel muy bajo y que el interés de la administración publica y de la política económica del país no parece simpatizar con las actividades académico-científicas que no dejen dividendos o se puedan vender o dar ganancias. Es posible que en poco tiempo tengamos que llegar a la nostalgia y extrañar nuestra impresión en papel. Sin embargo, como desde hace 22 años lo han hecho los diferentes Comités Editoriales, hay un grupo de personas interesadas en que el proyecto continúe y se fortalezca y que están haciendo y que harán todo lo posible por que la REB siga creciendo y que el sueño inicial se siga haciendo realidad.

José Víctor Calderón Salinas
Editor en Jefe de la REB

EL FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE BETA (TGF- β): FUNCIONES Y VÍAS DE TRANSDUCCIÓN*

MARCELA SOSA-GARROCHO Y MARINA MACÍAS-SILVA

RESUMEN

El TGF- β , miembro prototipo de la superfamilia del TGF- β es una citocina multifuncional que afecta el desarrollo, diferenciación, crecimiento y apoptosis en la mayoría de los tipos celulares. Sus señales se transducen a través de receptores transmembranales con actividad de cinasa de serina/treonina que activan a las proteínas efectoras Smad2 y Smad3. Las Smad2/3 entran al núcleo, previa oligomerización con Smad4, y regulan la transcripción positiva o negativamente de genes blanco. La vía es regulada a diferentes niveles tanto por mecanismos de retroalimentación negativa propios de la vía del TGF- β como por otras vías de transducción. Por lo tanto, la gran variedad de respuestas inducidas por el TGF- β dependen del tejido o tipo celular, ya que son el resultado de la integración de vías dependientes e independientes de las Smad.

PALABRAS CLAVE: TGF- β , Smad, transducción de señales, citocinas.

ABSTRACT

TGF- β , the prototype member of the TGF- β superfamily, is a multifunctional cytokine that regulates differentiation, growth and apoptosis of most cellular types. Its signals are transduced through two types of serine/threonine kinase transmembrane receptors, which activate Smad proteins by phosphorylation. After Smad2 and Smad3 activation and their association with Smad4, they translocate into the nucleus and regulate positive or negatively gene transcription of their target genes. The TGF- β pathway is modulated at different levels by negative feedback or by crosstalk with other signaling pathways. Hence, the great variety of TGF- β responses depend on the tissue or specific target cell type, since they result of signal integration from Smad dependent and independent pathways.

KEY WORDS: TGF- β , Smad, signal transduction, cytokines.

INTRODUCCIÓN

La superfamilia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) es un grupo muy grande de proteínas multifuncionales. Estas proteínas afectan diversos procesos celulares que van desde la regulación de la diferenciación y proliferación celular hasta procesos fisiológicos complejos como la inflamación y la cicatrización de tejidos, incluyendo también a la formación del hueso, entre otros. Además, cabe destacar que alteraciones en sus señales pueden contribuir a la patogénesis de enfermedades tan diversas como las enfermedades autoinmunes, la fibrosis y el cáncer (1).

La superfamilia comprende más de 60 diferentes proteínas identificadas en diversos organismos que van desde la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* y el nemátodo *Caenorhabditis elegans* hasta los mamíferos, dichas proteínas aparentemente derivan de un gen ancestral común y están relacionadas estructuralmente entre sí. La superfamilia se subdivide en varios grupos, entre los que se encuentran: los factores de crecimiento transformantes beta (TGF- β s), las activinas e inhibinas, las proteínas formadoras de hueso (BMPs), los factores de crecimiento y diferenciación (GDFs), la sustancia inhibidora Muleriana (MIS) y los factores

neurotróficos derivados de la glia (GDNFs). Muchas de estas proteínas tienen actividades biológicas únicas tanto en el desarrollo del embrión como en el adulto (Tabla I) (1).

FUNCIONES DEL TGF- β

El TGF- β 1 es la molécula prototipo de esta superfamilia y por lo tanto ha sido la más estudiada. Las funciones fisiológicas y fisiopatológicas del TGF- β son extensas, ya que casi todos los tipos celulares pueden secretarlo y además expresar sus receptores. Aún no se ha demostrado que los blancos celulares del TGF- β se limiten a una línea o tipo celular específico y son

* Recibido: 24 de marzo 2003 Aceptado: 10 diciembre 2003

Departamento de Biología Celular. Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México. Apartado Postal 70-243. 04510 México, D.F. México. Tel: (55) 56-22-5729. Fax: (55) 56-22-5611. Correo E: msosa@ifc.unam.mx o mmacias@ifc.unam.mx

TABLA I
SUPERFAMILIA DEL TGF- β
Y SUS FUNCIONES MÁS REPRESENTATIVAS

SUBFAMILIA	FUNCIONES (ejemplos)
TGF- : TGF- β 1-3 TGF- β 4 (pollo) TGF- β 5 (<i>Xenopus</i>)	Inhibidores del crecimiento, inmunodepresores y moduladores de: la homeostasis celular, reparación de heridas, producción de matriz extracelular, diferenciación y apoptosis.
ACTIVINA: Activina β A-E	Modulan el desarrollo embrionario, la inducción de mesodermo y la función de la pituitaria, entre otros procesos.
BMP: BMP 2,4,5,6,7,8 Dpp (<i>Drosophila</i>) Vg1 (<i>Xenopus</i>) GDFs	Modulan el desarrollo embrionario, la neurogénesis y la formación de hueso, entre otros procesos.
MIEMBROS DIVERGENTES: AMH/MIS INHIBINA GDNF	•Diferenciación sexual (MIS) •Tumorigénesis y regulación de la pituitaria (Inhibina) *Supervivencia de neuronas dopaminérgicas (GDNF)

Todos los miembros fueron identificados en humano y/o ratón, a menos de que se indique en otro organismo.

múltiples los procesos fisiológicos y enfermedades en los que participa. El TGF- es multifuncional, pero la actividad que lo distingue de la mayoría de las citocinas es su habilidad para inhibir la proliferación celular. Esta acción es muy amplia ya que puede regular desde células epiteliales y endoteliales hasta hematopoyéticas (2).

El TGF- también regula la diferenciación celular, especialmente la de las células del sistema inmune, por ejemplo se sabe que es un fuerte inhibidor de la activación de las células T y de la secreción de anticuerpos por las células B. Otras de sus acciones incluyen la habilidad para controlar la diferenciación celular, la apoptosis y la producción de matriz extracelular (MEC); así como la estimulación de la quimiotaxis de

células como fibroblastos, linfocitos, macrófagos y neutrófilos. La producción de MEC representa su acción más importante en las células mesenquimatosas, donde sus efectos sobre la regulación de la proliferación celular son generalmente menos evidentes. Sus efectos sobre la MEC se manifiestan en diferentes formas incluyendo un incremento en la expresión de proteínas de la MEC, la supresión de la expresión de proteasas degradadoras de la matriz, la inducción de la expresión de inhibidores de proteasas (TIMPs) y la regulación de la expresión de integrinas que actúan como receptores de diversos componentes de la MEC. Todos estos efectos juntos resultan en un aumento en la acumulación de la MEC y en la interacción de las células con la matriz. Estas funciones son muy importantes en el proceso de cicatrización, y así se

explica el papel fisiopatológico del TGF- en enfermedades como fibrosis, cicatrización anormal, enfermedades autoinmunes, enfermedades parasitarias y cáncer.

Las 3 isoformas del TGF- descritas en mamíferos son los TGF- 1, 2 y 3, codificados por 3 genes independientes. El TGF- 1 es el más finamente regulado, en casos como respuesta al estrés, daño tisular o en enfermedades inducidas por oncogenes y transactivadores virales. Casi cualquier tipo celular en cultivo puede ser estimulado para que secrete TGF- , y en la mayoría de las células y tejidos el TGF- 1 es la isoforma predominante. Las líneas celulares tumorales generalmente expresan altos niveles de TGF- 1 y la mayoría también ha perdido la habilidad para responder a él, ya sea por la pérdida o alteración de alguno de sus receptores o de los intermediarios en su vía de señalización (3).

La expresión temporal y espacial de las isoformas del TGF- durante la embriogénesis del ratón ha sido estudiada extensamente por hibridación *in situ* e inmunohistoquímica. Estos estudios indican que los TGF- 1, 2 y 3 están presentes en embriones desde la etapa de 4 células hasta la etapa de blastocisto y continúan presentes en virtualmente todos los tejidos a través del desarrollo; sin embargo, hay distintos patrones de expresión durante la morfogénesis, lo que hace pensar que, cada isoforma puede tener diferentes papeles en el desarrollo. Una expresión extensa del TGF- persiste en el adulto, donde la mayoría de los tejidos presentan una o las 3 isoformas pero con algunas diferencias en su nivel de expresión. Los principales reguladores de la expresión *in vivo* del TGF- son cambios en los niveles de hormonas esteroides (ya sea por adición de esteroides exógenos o por manipulaciones para alterar los niveles endógenos), daño celular, estrés, o infecciones virales o de parásitos (3).

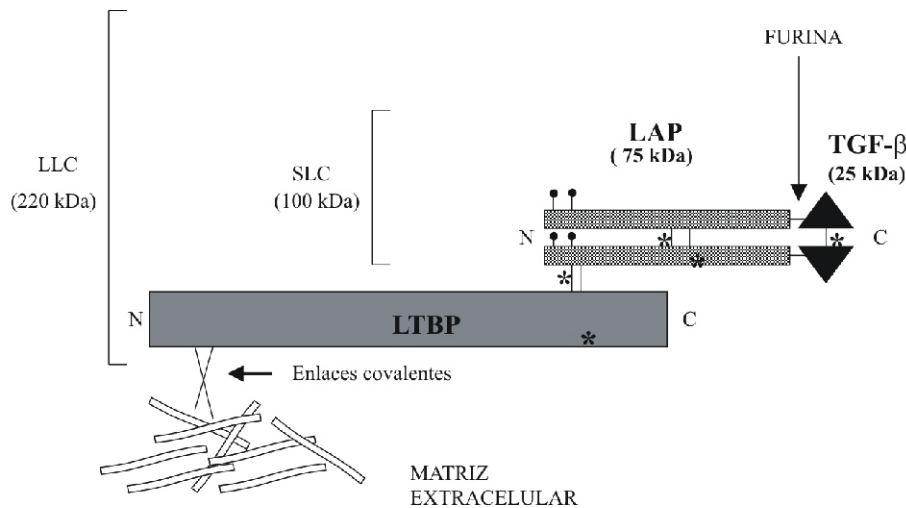


Figura 1. TGF- latente. El LLC (complejo latente grande), está formado por el TGF- (negro), LAP (proteína asociada a la latencia) y LTBP (proteína de unión al TGF- latente). Se indican los enlaces disulfuro (*), los sitios de glucosilación (•) y el sitio de corte (flecha) por furina.

TGF- LATENTE.

El TGF- es siempre secretado en forma de un pequeño complejo dimérico latente (SLC) de 392 aminoácidos aa (100 kDa), el cual consiste de LAP (proteína asociada a la latencia) de 279 aa (75 kDa) y del TGF- maduro de 112 aa (25 kDa). La habilidad de LAP para conferir latencia consiste en que evita la unión del TGF- secretado a sus receptores y además asegura un reservorio extracelular de TGF- que puede ser activado si hay alguna demanda del mismo. La modificación postranscripcional crítica en la activación del TGF- es su procesamiento proteolítico en el sitio RXXXR en el extremo carboxilo, que es cortado por la endoproteasa furina, sin embargo, el dominio biológicamente activo de 112 aminoácidos (es decir, el TGF- maduro) permanece asociado de manera no covalente a su precursor LAP. Los complejos proteicos TGF- -LAP contienen sitios de glucosilación en el extremo amino, cuya mutación evita la secreción del TGF- por la célula (3).

El TGF- latente también puede consistir de un complejo terciario grande, LLC (220 kDa), en el cual la proteína LTBP (la proteína que une al

TGF- latente) está covalentemente unida a LAP. Las LTBPs son importantes en la secreción del TGF- y en dirigirlo a la matriz extracelular, aunque cabe notar que más del 90% de las LTBPs no se encuentran unidas al

TGF- y probablemente tienen un papel más bien estructural en la matriz extracelular (Fig. 1) (3).

La regulación de la actividad del TGF- puede ocurrir a múltiples niveles. Cambios traduccionales y postraduccionales en la expresión del TGF- han sido reportados, incluyendo alteraciones en el grado de activación del TGF- latente. La activación del TGF- latente ha sido estudiada intensamente *in vitro*, donde valores extremos de pH, el calor, algunas proteasas o incluso algunos agentes caotrópicos pueden causar la liberación del TGF- activo del complejo latente. En estudios *in vivo* se han identificado diversos mecanismos de activación de las reservas del TGF- que están en la matriz extracelular, y representan mecanismos claves para la regulación de la concentración local del TGF- activo. Estos incluyen por ejemplo: (i) la activación proteolítica vía la transglutaminasa y el sistema plasmina/activador del plasminóge-

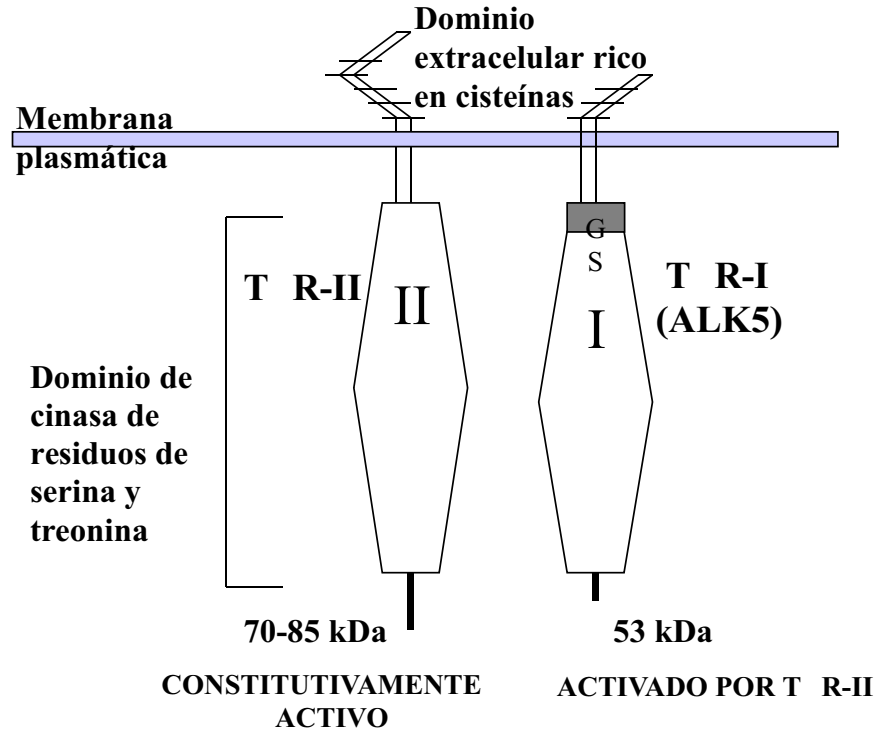


Figura 2. Receptores tipo I y II del TGF-. En ambos receptores se indican cisteínas extracelulares (—), dominios de cinasa y extremos carboxilo terminal (ricos en residuos de serina y treonina). T R-II, es una cinasa constitutivamente activa, que forma un complejo mediando por el ligando con T R-I o ALK5, y fosforila residuos de serina en su dominio GS (en gris) activándolo.

no; (ii) un mecanismo independiente de proteasas que implica la unión a trombospodina, un componente de los gránulos de las plaquetas y de la matriz extracelular; (iii) la unión de la secuencia RGD, de la LAP del complejo latente, al receptor de integrina $\alpha 6$, el cuál se ha detectado exclusivamente en las células epiteliales de pulmón; y (iv) la secreción de TGF- activo en células tratadas con hormonas esteroides incluyendo retinoides y tamoxifen. Sin embargo, aunque son diversos los mecanismos involucrados en la activación del TGF- latente, aún no se sabe si estos mecanismos de activación son selectivos *in vivo* para alguna isoforma particular del TGF- (4).

ESTRUCTURA CRISTALOGRAFICA DEL TGF- MADURO

Hasta ahora solo se ha logrado la cristalización de las proteínas TGF- 2 y BMP7, y con base en estos estudios se ha podido inferir una estructura similar para los demás miembros de la superfamilia. El TGF- maduro consiste de dos unidades monoméricas unidas por un solo puente disulfuro, cada unidad consta de un motivo conservado de 7 residuos de cisteína que forma un anillo cerrado llamado nudo de cisteínas que está conectado por 3 puentes disulfuro intracatenarios. El TGF- y la activina contienen además un par extra de residuos de cisteína, que no se encuentran en ningún otro miembro de la familia y que participa en la formación de un cuarto enlace intracadena que contribuye a la estructura en su región amino. El nudo de cisteínas sirve para unir dos pares de cadenas plegadas tipo beta antiparalelas. Debido a que la estructura tridimensional del monómero genera un centro hidrofóbico, se favorece la formación del dímero que es estabilizado tanto por interacciones hidrofóbicas como por un solo puente disulfuro intercatenario (2).

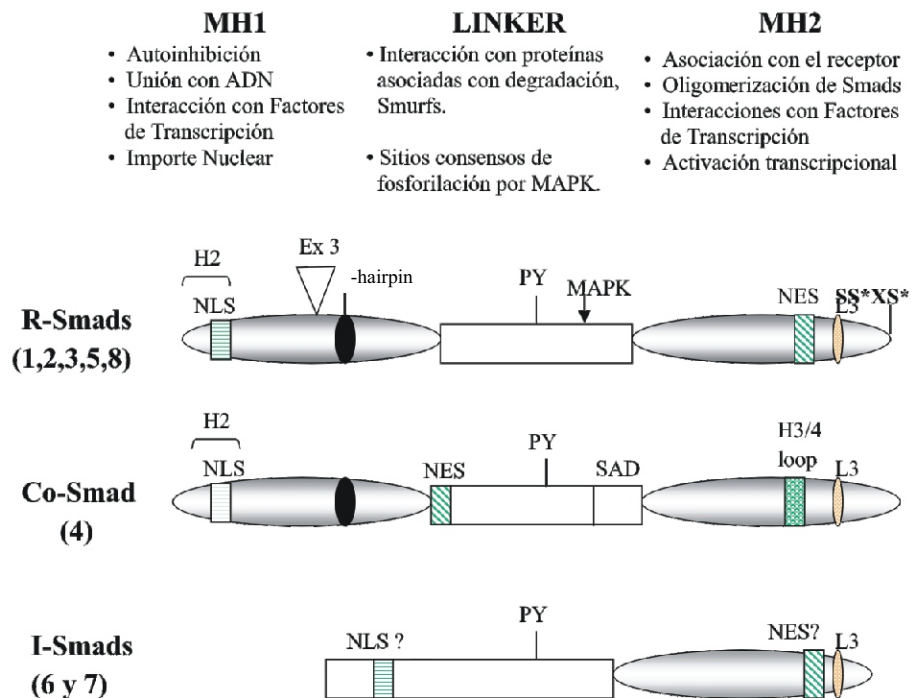


Figura 3. Dominios estructurales de los diferentes tipos de Smads. Se señalan los motivos que son importantes para la unión con el DNA como “-hairpin” (horquilla, que interactúa con el surco mayor del DNA), SAD (dominio de activación de Smads, se requiere para la activación transcripcional) y otros como: NLS (señal de localización nuclear), H2 (hélice 2, esencial para el importe nuclear), NES (señal de exporte nuclear), Ex3 (sitio de inserción en el exón 3 de Smad2), L3 (“loop3”, sitio de interacción con el receptor tipo I), motivo PY (rico en residuos de prolina, reconocido por las Smurfs) y el SSXS, que es el motivo de fosforilación por los receptores (con * se indican los sitios fosforilados por T R-I).

LOS RECEPTORES DEL TGF-

Los receptores para los ligandos de la familia del TGF- son transmembranales y se distinguen de los receptores para otros factores de crecimiento y citocinas por su especificidad y por la fosforilación de residuos de serinas o treoninas más que de tirosinas. Los complejos heteroméricos de los receptores constan de dos tipos de receptores, los cuales se pueden distinguir estructural y funcionalmente. Las señales de las tres isoformas del TGF- son mediadas por un solo receptor tipo II, llamado T R-II, y un receptor tipo I denominado como T R-I o ALK-5. De ambos receptores existen variantes, las cuales son productos resultantes por empalme “splicing” alternativo y son capaces también de enviar señales en respuesta a TGF-. Ambos receptores presentan un dominio extracelular capaz de unir al ligando, una región transmembranal y un dominio

citoplásmico con actividad de cinasa de residuos de serina y treonina. Una de las diferencias principales entre los dos tipos de receptores, es que el tipo II es una cinasa constitutivamente activada, mientras que el receptor tipo I es activado por el receptor II por medio de una fosforilación y en respuesta a la unión del ligando a ambos receptores (Fig. 2) (2).

Otras dos proteínas que se encuentran en la superficie celular son el betaglicano y la endoglina, las cuales son consideradas como correceptores y aunque no tienen un dominio intracelular de cinasa también unen al TGF- y podrían regular el acceso del ligando a sus receptores en ciertos tipos celulares. El betaglicano, también llamado el receptor tipo III, une a todas las isoformas del TGF-, pero puede jugar un papel selectivo al facilitar la interacción del TGF- 2 con el receptor T R-II (que tiene baja

afinidad intrínseca por el mismo). La endoglina, que es una glicoproteína que es expresada abundantemente en células endoteliales vasculares, comparte algunas características con el betaglicano, sin embargo une al TGF- β 1 y TGF- β 3 selectivamente pero no al TGF- β 2. Los papeles específicos de estas dos proteínas no están bien entendidos, pero se ha sugerido que pueden modular la conformación de los TGF- β s de tal manera que aumentan su unión al receptor T R-II (5).

VÍAS DE TRANSDUCCIÓN DEL TGF-

El mecanismo de activación de los receptores para el TGF- β comienza en la membrana plasmática, cuando el TGF- β se une al receptor tipo II (T R-II) permitiendo que entonces el ligando puede interactuar con el receptor tipo I (T R-I o ALK5), formándose así un complejo heterotetramérico y consiste de dos moléculas de T R-I y dos moléculas de T R-II. Cuando esto ocurre, el receptor T R-II transfosforila al receptor tipo I en el dominio GS (llamado así por ser rico en glicinas y serinas), que se encuentra cerca de la región transmembranal. Esta fosforilación permite que ALK5 se active y pueda transmitir las señales del TGF- β al interior celular por medio de la activación de las proteínas Smad (6).

La activación del complejo ligando-receptores, permite la interacción directa de las proteínas Smads con el dominio de cinasa del receptor tipo I. Las proteínas Smad son hasta ahora los únicos sustratos identificados de los receptores tipo I y son consideradas como proteínas transductoras citoplásmicas, proteínas efectoras intracelulares o como mediadores intracelulares de la vía del TGF- β . Las Smad han sido identificadas en nemátodos como *Caenorhabditis elegans* y en insectos como *Drosophila melanogaster* hasta mamíferos, y se han clasificado en tres principales subfamilias, basándose en

sus propiedades estructurales y funcionales:

R-Smads o Smads activadas por el receptor, que incluyen a las Smad2 y Smad3 (activadas por TGF- β) y a las Smad1, Smad5 y Smad8 (activadas por BMP).

Co-Smad o Smad común, subfamilia compuesta exclusivamente por la Smad4 (común a todas las vías).

I-Smads o Smads Inhibitorias, subfamilia de la que forman parte la Smad6 y la Smad7.

Las R-Smads y las Co-Smads tienen dos dominios muy conservados que forman estructuras globulares, el MH1 (N-terminal) y el MH2 (C-terminal), conectados por una región de enlace (conocida como "linker"), rica en residuos de prolina y serina de

longitud variable. Las I-Smads carecen del dominio MH1, sin embargo, poseen además del "linker", el dominio conservado MH2 que les permite interactuar con el receptor tipo I (7).

El dominio MH1 se caracteriza por ser la región que se une al DNA, que se sabe está dada por una estructura de horquilla beta ("loop -hairpin") que se une con el surco mayor del DNA (excepto en la Smad2, debido a la inserción de una pequeña secuencia en este dominio). El MH1 interacciona con otras proteínas nucleares como por ejemplo factores de transcripción, tales como ATF-2, c-jun o TFE; también regula el importe nuclear ya que contiene una señal de localización nuclear (NLS) y modula la transcripción de diversos genes.

La región "linker", es la menos

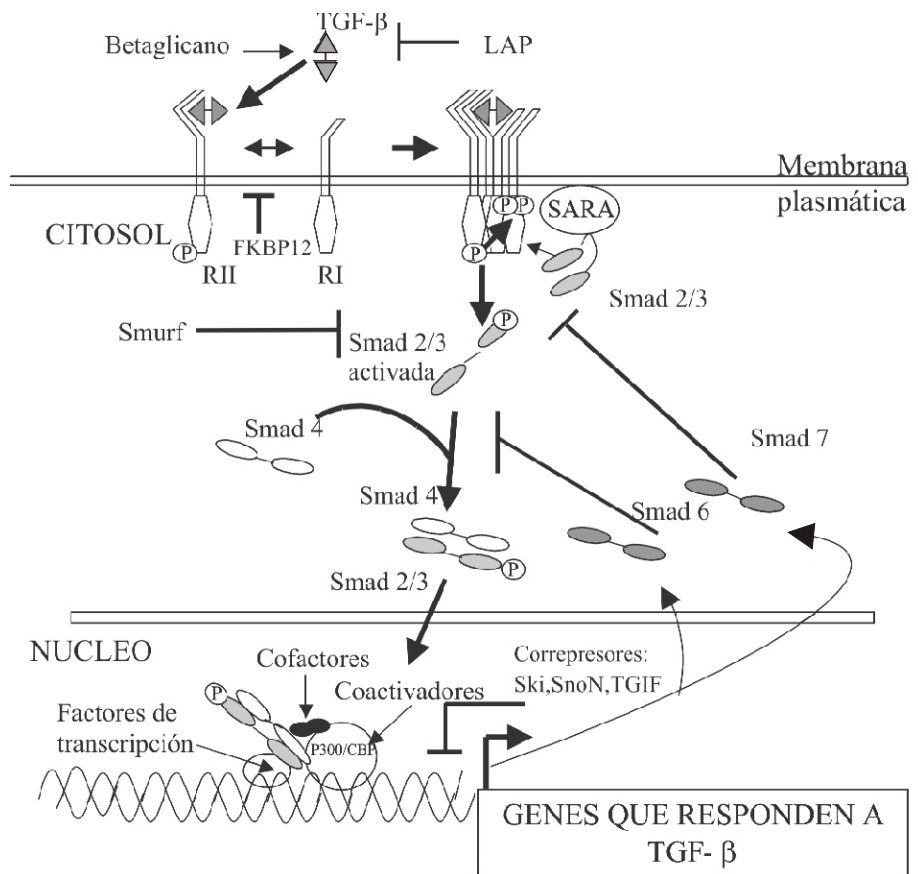


Figura 4. Vía del TGF- β . Se señalan algunos puntos de regulación negativa, como LAP (proteína asociada a la latencia), FKBPI2 (proteína que se asocia al receptor tipo I), Smad inhibitorias (6 y 7), asociación con coactivadores (CBP o p300) o correpresores (Ski, SnoN, TGIF) y con las

conservada entre las diferentes clases de Smads, contiene varios motivos importantes, contiene múltiples sitios de fosforilación que son reconocidos por cinasas activadas por mitógenos (MAPK), y que una vez fosforilados mantienen a las R-Smads en el citoplasma impidiendo su translocación nuclear. En las R-Smads y las I-Smads hay regiones reconocidas por las proteínas Smurf, las cuales participan en su degradación (7, 8).

El dominio MH2 regula la oligomerización de las R-Smads y las Co-Smads y aunque la estequiometría es aún materia de controversia se ha sugerido que en el estado basal algunas R-Smads existen como monómeros, pero al ser activadas se ensamblan para formar un homotrímero o heterotrímero con las mismas R-Smads o con las Co-Smads. El dominio MH2 posee además en el caso de las R-Smads, el sitio que permite la asociación específica con el receptor tipo I, que se da entre la asa L3 del MH2 y la asa L45 del receptor; además por medio del MH2, la R-Smad es capaz de interactuar con diferentes factores transcripcionales y con una gran variedad de proteínas (tipo cofactores) que le dan especificidad y selectividad a la función de la Smad; además en este dominio se encuentra el motivo de fosforilación SSXS exclusivo del carboxilo terminal de las R-Smads (Fig. 3).

Se han reportado numerosas proteínas que interactúan con los receptores y con las propias Smads, y que regulan sus señales por diferentes mecanismos, entre ellas encontramos a SARA, FKBP12, Dab2 y TRAP-1, entre otras.

FKBP12, mantiene el control de la actividad basal de los receptores, formando un complejo con el dominio GS del T R-I, manteniendo una conformación que lo hace incapaz de ser transfosforilado, evitando el inicio de la señal en ausencia de ligando.

SARA, que es una proteína que se considera de andamiaje, anclada a lípidos de la membrana a través de su dominio FYVE, que además contiene

sitios de unión para las R-Smads y para el receptor tipo I, lo que favorece la asociación entre ellos. La proteína SARA favorece que las proteínas citoplásmicas R-Smad (principalmente la Smad2) interaccionen con el dominio de cinasa del receptor T R-I activo, resultando en la fosforilación de los dos últimos residuos de serina del motivo SSXS localizado en su extremo C-terminal. Una vez activadas las R-Smads, disminuyen su afinidad por SARA, se disocian del receptor y forman un heterooligómero con Smad4, formando así un complejo que es translocado hacia el núcleo.

Tanto R-Smads y Co-Smads se unen al DNA por medio de sus dominios MH1 que reconocen una secuencia específica de 5 pares de bases (5' AGAC- 3'), también llamada SBE (elemento de unión a Smad), que se ha identificado en gran cantidad de promotores que responden a TGF- β , pero dicha unión es muy débil, poco selectiva y de muy baja afinidad (del rango de 10^{-7} M). La asociación de factores de transcripción al complejo DNA-Smads aportan especificidad y alta afinidad a la unión. Un ejemplo clásico de genes que responden a TGF- β , es, PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno 1), cuya transcripción depende de la unión del factor de transcripción TFE3 y de Smad3 en regiones adyacentes en el promotor de PAI-1. Una vez formados los complejos transcripcionales, se reclutan coactivadores o correpresores con el fin de regular la expresión de diferentes genes, positiva o negativamente (Fig. 4) (9).

Por otro lado, la regulación de la vía de señalamiento se debe en parte a un mecanismo de retroalimentación negativo en el que se induce la expresión de las I-Smads: Smad6 y Smad7; las cuales debido a que carecen del motivo de fosforilación SSXS no sirven como sustrato del receptor tipo I pero si interactúan con éste y por tanto compiten con las R-Smads en su asociación con el receptor o con la Smad4. Además la interacción de Smad7 con los recepto-

res da como resultado la ubiquitinación y degradación de éstas moléculas, por lo cual Smad7 bloquea muy eficientemente la vía de TGF- β y es de hecho uno de los genes de respuesta temprana de la misma (9).

MECANISMOS DE REGULACIÓN DE LA VÍA A NIVEL TRANSCRIPCIONAL

Los productos de los proto-oncogenes c-Ski y SnoN son proteínas represoras de la transcripción, que inhiben la función transcripcional de las Smads. Por un lado, Ski tiene sitios de unión para las Smad y compete con R-Smad en su interacción con Smad4, evitando la formación de un complejo funcional (R-Smad-Co-Smad). Por otro lado, SnoN inhibe la señal de TGF- β al interactuar directamente con Smad4 y R-Smad, así como con Smurf2. Esta última, junto con Smurf1 son otras dos proteínas muy importantes, con actividad de ligasas de ubiquitina, que modulan la señal del TGF- β , ya que interactúan a través de sus dominios WW con el motivo PY de la región "linker" de las Smads; y median su posterior reacción con ubiquitina y degradación por el proteosoma, controlando de esta forma los niveles de las Smads. Hay evidencia de que además de éste mecanismo directo de degradación, Smad7 recluta Smurf1/Smurf2 a los receptores de TGF- β y a otros blancos para su degradación (10).

TGF- β ACTIVA OTRAS VÍAS DE TRANSDUCCIÓN INDEPENDIENTEMENTE DE LAS SMAD

Hay evidencia de que el TGF- β es capaz de activar otras vías de transducción, en paralelo a las Smad, como son por ejemplo la vía clásica de las MAPKs y la vía de PI3K, entre otras. La activación de estas vías parece ser más importante en los efectos del TGF- β relacionados con la regulación de la matriz extracelular. El TGF- β activa a TAK-1, una cinasa de residuos de serina y treonina, que pertenece a la familia de las MAP

cinastas. Además, Rac y Ras, miembros de la familia de proteínas G pequeñas, han sido también implicadas en la señalización del TGF- β . En ciertos tipos celulares, ciertas MAPKs, incluyendo las cinastas reguladas por señales extracelulares como ERK1 y 2, las cinastas activadas por estrés como SAPK/JNK y la PI3-K, son también activadas por el TGF- β (11).

Las Smads tienen además una importante función como integradoras de señales de múltiples vías de señalamiento; se ha reportado que cinastas como las Erks (MAPKs), la proteína cinasa II dependiente de Ca^{2+} /calmodulina (CamKII) y la proteína cinasa C (PKC) pueden fosforilar a las Smads en diferentes regiones del dominio "linker", evitando en algunos casos su acumulación nuclear y en otros su unión con el DNA, por lo tanto modulando así su actividad (8).

INTERACCIONES DEL TGF- β CON LA RED DE CITOCINAS

El TGF- β puede ser sinérgico o antagonístico a la acción de otras citocinas y factores de crecimiento dependiendo del contexto celular, un ejemplo clásico es su habilidad para sinergizar con el EGF (Factor de Crecimiento Epidérmico) en la inducción del crecimiento de los fibroblastos NRK de riñón de rata, aunque por otro lado inhibe la formación de colonias de las células Myc-1 inducidas por el EGF. Hay numerosos otros ejemplos en la literatura de la habilidad del TGF- β para sinergizar o antagonizar las acciones de diversos factores tales como el HGF (Factor de Crecimiento de Hepatocitos), PDGF (Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas) y FGF (Factor de Crecimiento de Fibroblastos), entre otros, dependiendo siempre del tipo celular. En relación a sus efectos sobre la regulación de las células inmunes y

hematopoiéticas es particularmente importante su habilidad para modular los efectos de varias citocinas inmunomodulatorias incluyendo las interleucinas, interferones, quimocinas y TNF- α . Así es como el TGF- β muy a menudo suprime la actividad de las células inmunes regulando la actividad de dichas señales químicas (9).

CONCLUSIONES

Para explicar la diversidad de respuestas dependientes de la vía del TGF- β que en un principio parece simple y general, hay que tomar en cuenta además de los diferentes ligandos, las múltiples combinaciones que se pueden dar entre sus receptores, el receptor tipo II (5 subtipos) y el receptor tipo I (8 subtipos), entre los que se incluyen algunas variantes que resultan de un empalme o "splicing" alternativo, siendo el receptor tipo I, el que determinará que tipo de R-Smad se activará corriente abajo (Tabla II) (9).

Si consideramos también todos los elementos regulatorios a los que está sujeta esta vía, se observa cada vez más compleja. La latencia, por ejemplo, parece ser una etapa crítica en el control de la actividad de TGF- β ; una expresión alta de este factor no siempre está relacionada con el incremento en los niveles de TGF- β activo. Por otro lado, la presencia de receptores accesorios, como el betaglicano, también puede ser determinante para modular el acceso del TGF- β hacia sus receptores en algunos tipos celulares, aunque no es una limitante en el inicio de la señal.

Por otro lado, se han reportado proteínas asociadas al receptor, que pueden modular la señal del TGF- β ya sea positivamente controlando la localización subcelular de algunos componentes de la vía (como

TABLA II

LIGANDOS Y COMPLEJO DE RECEPTORES

LIGANDO	RECEPTOR TIPO II	RECEPTOR TIPO I	RECEPTOR ACCESORIO	SMADS ACTIVADAS
TGF- 1, 3 (no 2)	T RII	T RI (ALK5)	-	Smad2/3
TGF- 1, 2, 3	T RII	T RI (ALK5)	T RIII (betaglicano)	Smad2/3
TGF- 1	T RII	T RI-S (ALK5-S)	-	Smad2/3
TGF- 1, 2, 3	T RII-B	T RI (ALK5)	-	Smad2/3
TGF- 1, 2, 3	T RII-B	T RI (ALK5)	T RIII (betaglicano)	Smad2/3
TGF- 1, 3 (no 2)	T RII	ALK1	Endoglina	Smad1/5
TGF- 1	T RII	ActRI* (ALK2*)	T RIII (betaglicano)	Smad1/5
?	T RII (?)	ALK7*	-	Smad2/3

Ligandos, complejo de receptores y proteínas Smads que se activan. Además de los receptores clásicos que interaccionan con el TGF- β , se indican algunos adicionales, así como variantes generadas por empalme o "splicing" alternativo. Del complejo de receptores formado dependerá la señal corriente abajo que se transmitirá ya sea vía Smad2/3 o Smad1/5. Además, algunos de éstos complejos requieren la presencia de receptores accesorios.*Observado solamente en estudios de sobreexpresión en células.

SARA), o bien negativamente evitando la activación del receptor por FKBP12 o por las Smads inhibitorias inducidas por la vía de TGF- como una forma de retroalimentación negativa, o por otras vías como las de IFN- y TNF-.

Aunque no está muy claro como muchas otras vías de señalamiento están conectadas con la vía del TGF-

si se sabe que contribuyen en sus respuestas. El hecho de que distintos tipos celulares respondan a un mismo estímulo de modo variado o contradictorio, aunque sus vías de señalamiento básico sean similares en los dos tipos es resultado de la comunicación cruzada o "crosstalk" entre las diferentes vías de transducción que

estén presentes y activas. De modo que dependerá de la relación que tenga el TGF- con otras vías y por lo tanto del contexto celular, lo que determine la composición de los complejos transcripcionales que se unan con las Smads, y de ello finalmente dependerán los genes que se prendan o se apaguen y la respuesta específica dada por cada tipo celular.

Dada la importancia que tiene la vía del TGF- en la regulación de diversos procesos como son el crecimiento, desarrollo, la homeostasis y muerte celular entre otros, se ha observado que alteraciones en esta vía de transducción llevan al desarrollo de diferentes patologías como son el cancer, fibrosis, enfermedades del

sistema inmune, inflamaciones crónicas y otras. El uso de nuevas tecnologías (microarreglos, genes "knockout", etc.) han contribuido de manera muy importante en el conocimiento de todo este balance tan fino dirigido por el TGF- así como de sus puntos de regulación y muchos de estos estudios se han enfocado principalmente en el desarrollo de nuevos tratamientos y terapias.

AGRADECIMIENTOS.

Agradecemos a Marco Antonio Briones Orta por sus comentarios. Nuestro trabajo esta principalmente apoyado por donativos de DGAPA (IN218501) y CONACyT (36676-N).

REFERENCIAS

1. Josso N y Di Clemente N (1997) Serine/Threonine kinase receptors and ligands. *Curr Opin Genet Dev* 7: 371-377.
2. Massagué J, Attisano L y Wrana J L (1994) The TGF- family and its composite receptors. *Trends Cell Biol* 4:172-177.
3. Roberts A (1998) Molecular and Cell biology of TGF-. *Miner Electrol Metab* 24:111-119.
4. Koli K, Saharinen J, Hyytiainen M, Penttinen C y Keski-Oja J (2001) Latency, activation and binding proteins of TGF-. *Microsc Res Techniq* 52:354-362.
5. López-Casillas F (1998): El lado oscuro y el lado brillante del TGF-. *Mensaje Bioq. XXII*:137-161
6. Massagué, J (2000). How cells read TGF-signals. *Nature Rev* 1 :169-178.
7. Attisano L y Lee-Hoeflich S T (2001) The Smads. *Genome Biol* 2(8): reviews 3010.1-3010.8.
8. Moustakas A, Souchelnytskyi S y Carl-Henrik H (2001) Smad regulation in TGF- signal transduction. *J Cell Sci* 114: 4359-4369.
9. Lutz M y Knaus P (2002) Integration of the TGF- pathway into the cellular signalling network. *Cell Signal* 14: 977-988.
10. Massagué J y Wotton D (2000) Transcriptional control by the TGF- /Smad signaling system. *EMBO J* 19(8):1745-1754.
11. Derynck R y Zhang YE (2003) Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF- family signaling. *Nature* 425: 577-584.

Lecturas Recomendadas:

12. Wrana J L, Attisano L, Ventura F, Weiser R y Massagué J (1994) Mechanism of activation of the TGF- receptor. *Nature* 370:341-346
13. Macías-Silva M, Abdollah S, Pirone R, Hoodless P, Attisano L y Wrana J L (1996) MADR2 is a Substrate of the TGF- Receptor and its phosphorylation is required for nuclear accumulation and signaling. *Cell* 87:1215-1224.

14. Lagna G, Hata A, Hemmati-Brivanlou A y Massagué J (1996) Partnership between DPC4 and Smad proteins in TGF- signalling pathways. *Nature* 383: 832-836.
15. Shi Y y Massagué J (2003) Mechanisms of TGF- signaling from cell membrane to the

TRANS-REGULARIZACIÓN POR HORMONAS DEL HOSPEDERO DE LA FISIOLÓGÍA PARASITARIA. UNA NUEVA VISIÓN DE LA RELACIÓN HOSPEDERO-PARÁSITO*

GALILEO ESCOBEDO GONZÁLEZ Y JORGE MORALES MONTOR

RESUMEN

Los parásitos han desarrollado diversos mecanismos de evasión de la respuesta inmune como la exclusión anatómica, el mimetismo molecular y la variación antigénica, entre otros. Todos estos aseguran, dentro de un ambiente inmunológicamente hostil, el establecimiento, crecimiento y reproducción del parásito. Sin embargo, evidencias experimentales recientes sugieren la explotación del microambiente hormonal del hospedero por el parásito como un mecanismo, no descrito hasta ahora, que favorece el asentamiento de una infección. La trans-regulación o regulación cruzada del hospedero al parásito constituye el medio por el cual este último aprovecha, a través de estructuras semejantes a los receptores de hormonas presentes en mamíferos, las hormonas y factores de crecimiento que el hospedero sintetiza. La consideración de los conceptos de explotación del hospedero por el parásito y trans-regulación, abre un interesante horizonte en el desarrollo de análogos hormonales y fármacos que afecten exclusivamente al parásito sin efectos colaterales en el hospedero. Además, destaca la importancia que este proceso pueda tener en la comprensión de la relación hospedero-parásito y la evolución de receptores para hormonas en este último, poniendo especial énfasis en su participación en el proceso de dimorfismo sexual durante la infección.

PALABRAS CLAVE: Explotación del hospedero, trans-regulación, parásitos, hormonas, receptores parasitarios, establecimiento del parásito.

ABSTRACT

Parasites have developed diverse mechanisms of evasion of the immune response, such as anatomic exclusion, molecular mimicry, and antigenic variation, among others. All these mechanisms allow the establishment, growth and reproduction of parasites inside an immunologically hostile environment. However, recent experimental evidences have lead to postulate hormonal exploitation of the host by the parasite as a mechanism that favors the development of a parasitic infection. Trans-regulation or cross-regulation of the host towards the parasite constitutes the mechanism by which the latter benefits from the hormones and growth factors synthesized by the host. The profit of hormonal exploitation for parasites is such that they have developed structures similar to the steroid hormone and protein receptors found in upper vertebrates to recognize the hormonal metabolites synthesized by the host. The observation that parasites have evolved hormone receptors may assist in the design of hormonal analogues and drugs that exclusively affect the parasite and not the host and in the understanding of parasite's receptors evolution and their role in sexual dimorphism during infection.

KEY WORDS: Host's exploitation, trans-regulation, parasites, hormones, parasite's receptors, parasite establishment.

INTRODUCCIÓN

Las hormonas, proteicas y esteroides, regulan y coordinan una gran variedad de funciones celulares y fisiológicas dentro de un organismo, tales como crecimiento, reproducción y diferenciación, además de procesos como balance y aprovechamiento nutricional, fenómenos excretorios, respuesta corta y prolongada al estrés, manteni-

miento del medio interno del organismo y de manera muy importante, la respuesta inmunológica dirigida contra un agente patógeno (1). Este último fenómeno se aprecia claramente durante la historia natural de diversas infecciones parasitarias (malaria, esquistosomiosis, toxoplasmosis, cisticercosis, tripanosomiosis, leishmaniosis, etc.) en las que existe

una fuerte regulación hormonal de la respuesta inmunológica del hospedero (2). Sin embargo, no sólo la respuesta inmunoendócrina decide el curso de una infección.

Los parásitos han desarrollado diversos mecanismos de sobrevivencia en el hospedero que facilitan el asentamiento de una infección. Estos se dividen en dos tipos: aquellos en

* Recibido: 24 de marzo 2003 Aceptado: 10 diciembre 2003

donde la respuesta inmunológica es evadida mediante distintas estrategias como la exclusión anatómica, el enmascaramiento y variación antigénica y el mimetismo molecular (3) y aquellos en donde el parásito explota algún sistema del hospedero, obteniendo así beneficios en su establecimiento, crecimiento y/o reproducción (4). La degradación de anticuerpos (Ac) adheridos a la superficie de los parásitos con el fin de ingresar a su propio metabolismo los aminoácidos que los componen (5) y el uso de algunas citocinas sintetizadas por el hospedero como factores de crecimiento indirectos para el parásito (4, 5) son sólo algunos ejemplos de este tipo de estrategias de explotación parasitaria.

En este sentido, evidencias experimentales recientes (6-8) nos han sugerido la existencia de un mecanismo de explotación del hospedero por el parásito, en donde éste último aprovecha directamente hormonas y factores de crecimiento del hospedero que le permiten un rápido establecimiento y mayor efectividad en su reproducción, culminando así con una infección progresivamente más exitosa.

Sin embargo, ¿cómo se beneficia el parásito del microambiente hormonal del hospedero? ¿pueden las hormonas del hospedero regular aspectos importantes de la expresión génica y el metabolismo parasitario? ¿los parásitos expresan receptores a hormonas? ¿qué mecanismos utilizan éstos para aprovechar ciertas hormonas del hospedero? A lo largo de este texto trataremos de responder cada una de estas preguntas.

EL FENÓMENO DE TRANS-REGULACIÓN

Se entiende como regulación la serie de fenómenos evolutivamente seleccionados en un organismo con el fin de producir, dirigir y controlar una respuesta biológica a un estímulo perceptible. Dicha respuesta recae, en la mayoría de los casos, en la activación o inhibición de la expresión

génica y/o de distintas vías metabólicas. Por otro lado, se entiende como interacción la asociación de dos o más elementos reconocibles y complementarios entre sí. Toda interacción es siempre parte del proceso de regulación, pero no es el proceso como tal.

Por otro lado, con base en los experimentos de efectos hormonales sobre parásitos y los argumentos anteriores, se ha descrito una constante interacción entre el hospedero y el parásito. Casi siempre ésta se maneja dentro de contextos inmunológicos en los que el parásito sintetiza moléculas similares a las de histocompatibilidad del hospedero con el fin de evadir los mecanismos de defensa diseñados contra él (4, 5). Sin embargo, dicha interacción no dirige ni controla (pues no es como tal un proceso de regulación) ningún proceso celular o fisiológico del parásito, tales como la activación de alguna cascada de segundos mensajeros, la síntesis de ADN y reproducción del parásito, el crecimiento o diferenciación de éste, etc. Sin embargo, evidencias experimentales recientes sugieren que existe una regulación de la actividad parasitaria mediante hormonas producidas por el hospedero; una estrategia parasitaria que no había sido considerada hasta ahora. De esta manera, varios aspectos de la fisiología del parásito se verían afectados por dicha regulación que no supone el concepto clásico de ésta en donde un organismo regula su propia actividad génica y metabólica, sino un concepto nuevo en donde un organismo regula, de manera cruzada, la actividad génica y metabólica de otro. En este caso, las hormonas del hospedero regularían funciones vitales del parásito, fenómeno que aunado a la respuesta inmunológica pero con su propia distinción podría decidir el rumbo de una infección parasitaria. Denominaremos con fines de claridad terminológica al concepto clásico de regulación cis-regulación del griego ("cis", mismo lado o un lado), mientras que el concepto que involu-

cre una regulación cruzada será denominado trans-regulación (del griego "trans", lado opuesto u otro lado).

TRANS-REGULACIÓN HORMONAL DEL CRECIMIENTO Y LA REPRODUCCIÓN EN PARÁSITOS

Los fenómenos de trans-regulación en parásitos han sido poco explorados. Sin embargo, existen evidencias que apoyan la noción de que una regulación de hospedero a parásito o trans-regulación es posible, tanto que a la fecha se ha descrito en ocho especies parasitarias distintas y con diversas hormonas de naturaleza esteroide y proteica (Tabla I).

En *Plasmodium falciparum*, por ejemplo, el tratamiento *in vitro* con cortisol de merozoitos aumenta el número y tamaño de gametocitos de este parásito (6). De manera similar, merozoitos tratados con insulina, estradiol, progesterona y testosterona, incrementan considerablemente el número de gametocitos producidos *in vitro*, aumentando, al igual que con el tratamiento con cortisol, el crecimiento y la reproducción del parásito en este estadio. Además, cuando estos parásitos son tratados con 16-bromoepiandrosterona, un análogo de la dehidroepiandrosterona (DHEA), su crecimiento se ve disminuido hasta en un 25% (7).

De manera contrastante, la exposición *in vitro* de trofozoitos de *Entamoeba histolytica* a estradiol, progesterona y testosterona no afecta al parásito en ninguna función. Sin embargo, el tratamiento con cortisol incrementa la síntesis de ADN y la proliferación de los trofozoitos de *E. histolytica*, mientras que los parásitos tratados con dehidroepiandrosterona muestran una disminución en los mismos parámetros, además de pérdida progresiva de adherencia y motilidad, culminando con lisis parasitaria.

Por otra parte, experimentos *in vitro* con *Schistosoma mansoni* demuestran que el tratamiento con

TABLA I

EFECTOS DIRECTOS DE HORMONAS DEL HOSPEDERO SOBRE LA FISIOLÓGÍA PARASITARIA Y SUS MECANISMOS MOLECULARES

Parásito	Hormona	Estadio del parásito	Efecto	Mecanismo molecular	Número de referencia
<i>Plasmodium falciparum</i>	Csol, E ₂ , P ₄ , T, Ins, DHEA	Merozoito Merozoito	Crecimiento, Reproducción Crecimiento	Mecanismo desconocido	9
<i>Schistosoma mansoni</i>	Csol DHEA	Cercaria, esquistosomula, gusano adulto	Reproducción, Viabilidad Oviposición	Efecto citotóxico sobre el parásito Unión a un NR clásico y posterior inhibición de genes del metabolismo de la glucosa	6 8
<i>Schistosoma haematobium</i>	T	Cercaria	Reproducción	Inhibición de <i>SmND5</i> y su función mitocondrial	10
<i>Trypanosoma cruzi</i>	EGF	Amastigotes	Crecimiento, Reproducción, Actividad metabólica	Activación de las vías PKC y MAPK	7
<i>Brugia malayi</i>	EGF	Microfilarias	Crecimiento, Diferenciación	Incremento en la transcripción de <i>Raf</i> y <i>Ran</i>	11
<i>Onchocerca volvulus</i> , <i>O. lienalis</i>	Hidroxiecdisona	Microfilarias	Actividad metabólica	Unión del esteroide a NR parasitario y posterior regulación de la transcripción	12
<i>Leishmania mexicana</i>	MG-CSF	Promastigotes	Crecimiento	Estimulación directa por mecanismos aun por describir	13
<i>Entamoeba histolytica</i>	Csol	Trofozoitos	Reproducción, Actividad metabólica	Possible estimulación de la actividad de alguna enzima del metabolismo de la glucosa	Carrero JC, comunicación personal
	DHEA	Trofozoitos	Reproducción, Viabilidad, Infectividad, Actividad metabólica	Possible inhibición de la actividad de alguna enzima del metabolismo de la glucosa	Carrero JC, comunicación personal
<i>Taenia crassiceps</i>	E ₂ , P ₄	Cisticerco	Crecimiento, Reproducción, Viabilidad, infectividad	Unión del esteroide a su receptor específico y activación de la transcripción de <i>c-fos</i> y <i>c-jun</i>	21
	T, DHT	Cisticerco	Crecimiento, Reproducción, Viabilidad, Infectividad	Unión del esteroide a su receptor específico e inhibición de la transcripción de <i>c-fos</i> y <i>c-jun</i>	21

Las hormonas sintetizadas por el hospedero pueden regular, mediante mecanismos genómicos y/o no genómicos, la fisiología parasitaria. Esta estrategia de explotación del hospedero por el parásito constituye un mecanismo descrito en esta revisión como trans-regulación.

Csol=Cortisol, E₂=Estradiol, P₄=Progesterona, T=Testosterona, Ins=Insulina, DHEA=Dehidroepiandrosterona, EGF=Factor de crecimiento epidermal, MG-CSF=Factor estimulante de la colonia de macrófagos granulocitos, DHT=Dihidrottestosterona, ↑=Aumento, ↓=Disminución

DHEA de cercarias, esquistosomulas y gusanos adultos inhiben hasta en un 100% la viabilidad y oviposición de estos parásitos, mientras que el tratamiento con cortisol afecta sólo la oviposición en el gusano adulto (8). Además, el tratamiento de la forma adulta de *Shistosoma haematobium* con testosterona disminuye la fecundidad y, por lo tanto, la capacidad reproductiva de este parásito (9).

Por otro lado, amastigotes de *Trypanosoma cruzi* tratados *in vitro* con factor de crecimiento epidermal (EGF) murino, incrementan considerablemente su síntesis de ADN, crecimiento y actividad metabólica (induciendo receptores con actividad de cinasas de tirosina, proteína cinasa C (PKC) y MAPK) (10). De modo similar, se ha descrito un efecto estimulante del EGF-murino sobre el desarrollo y la maduración de microfilarias de *Brugia malayi* y otros parásitos filariales *in vitro* (11). También se ha descrito que microfila-

rias de *Onchocerca volvulus* y *Onchocerca lienalis* incrementan su actividad metabólica cuando se les trata *in vitro* con 20-hidroxiecdisona (12). En promastigotes de *Leishmania mexicana*, el factor estimulante de la colonia de macrófagos-granulocitos (MG-CSF) incrementa *in vitro* el crecimiento de este parásito (13). Por último, el tratamiento con 17-estradiol de cisticercos de *Taenia crassiceps* aumenta la capacidad reproductiva de éstos (incrementando el número de gemas producidas), mientras que el tratamiento con testosterona o dihidrottestosterona (DHT) abate esta misma función. Además, la viabilidad, el crecimiento y la capacidad infectiva de los cisticercos tratados con estradiol se ven incrementadas hasta en un 200%, inhibiéndose casi totalmente en cisticercos tratados con andrógenos (14).

Considerando la información que proveen los experimentos *in vitro*,

resulta evidente el potente efecto trans-regulador que las hormonas del hospedero poseen sobre la actividad génica y metabólica de los parásitos. Además, destaca el efecto que poseen los esteroides sexuales (básicamente estradiol y testosterona) sobre los parásitos, mismo que puede proveer algunas bases en la comprensión de porqué un parásito prefiere invadir una hembra o un macho de la misma especie (asentamiento de dimorfismo sexual en la infección). Por ejemplo, las infecciones provocadas por *Plasmodium*, *Toxoplasma* y *Taenia* ostentan una mayor prevalencia e intensidad en hembras. En machos prevalecen, por el contrario, las infecciones provocadas por *Leishmania* y *Schistosoma*.

Además, no sólo existe la preferencia de un parásito sobre un hospedero de un sexo en particular, sino también la preferencia por algún estado específico del desarrollo de éste. Por ejemplo, existen parásitos

que, previa discriminación entre sexos, prefieren infectar hembras embarazadas (por ejemplo *S. mansoni* y *Taenia solium* en hámster dorado y cerdos respectivamente). Estudios posteriores a esta observación han demostrado que la progesterona juega un papel sumamente importante dentro de la infección y el metabolismo del parásito. Del mismo modo, el ambiente significativamente carente de andrógenos en infantes, principalmente DHEA, incrementa la preferencia de *P. falciparum* y *S. mansoni* de infectar al humano durante este estadio (15).

Podemos notar que la preferencia de un parásito por infectar a un hospedero de un sexo en particular, así como infectarlo en un estadio específico de su desarrollo, depende entre muchos otros factores inmunoendocrinos de los niveles de esteroides sexuales circulantes en el momento de la infección, apareciendo como resultado de largos procesos adaptativos entre un hospedero y un parásito sometidos a un mismo proceso de coevolución e incidiendo trans-regulatoriamente sobre la fisiología parasitaria.

Consideramos que la inclusión de los conceptos trans-regulación y dimorfismo sexual en los argumentos que pretenden explicar la compleja relación evolutiva entre un organismo parásito y el organismo parasitado traerá como consecuencia un mejor entendimiento de la relación hospedero-parásito.

Por otro lado, recientemente se han tratado de dilucidar los mecanismos mediante los cuales las hormonas del hospedero actúan sobre el parásito. A la fecha se han identificado y caracterizado moléculas del parásito que median el fenómeno de trans-regulación. Por ejemplo receptores, transportadores, enzimas de vía esteroidogénica, segundos mensajeros, etc., sintetizados por el parásito con el fin de explotar en su completo beneficio las hormonas que el hospedero sintetiza.

TRANS-REGULACIÓN DE LA

EXPRESIÓN GÉNICA EN EL PARÁSITO. MECANISMOS GENÓMICOS

Los mecanismos genómicos descritos en parásitos han sido escasamente explorados. Sin embargo, más de una línea de investigación ha sido establecida con el fin de determinar si en parásitos es posible encontrar receptores nucleares clásicos y aún más, si estos poseen la capacidad de unirse a las hormonas del hospedero y dirigir los eventos transcripcionales subsiguientes a dicha unión.

En este sentido, B.P. Sani caracterizó en 1985 "proteínas de unión específica para retinol y ácido retinoico" en *O. volvulus*, *Onchocerca gibsoni*, *Dipetalonema viteae*, *Brugia pahangi* y *Dirofilaria immitis*. El papel que se le atribuyó a estas proteínas fue el de mediar, uniéndose a hormonas del hospedero, los efectos biológicos de los retinoides sobre la fisiología parasitaria (16).

T.R. Unnasch y su grupo de trabajo reportaron a su vez que el genoma de *O. volvulus* codifica para al menos tres receptores nucleares clásicos. De estos se han caracterizado dos receptores similares a los receptores a retinoides en vertebrados y a la proteína Eip78c de *Drosophila melanogaster*, denominadas OvNR-1 y OvNR-2. Estudios de modelaje computacional sugieren que estas moléculas poseen una cavidad de unión al ligando que por su forma y tamaño pudiera ser un esteroide (17).

Por otro lado, en *Schistosoma mansoni* se ha demostrado la existencia de receptores capaces de unir a 17-estradiol. Se propuso entonces que este receptor podría mediar el efecto protector que esta hormona posee en el ratón y el hámster infectado con este parásito. En este mismo parásito se han caracterizado receptores nucleares clásicos a esteroides, hormonas tiroideas y ecdiesteroides. La homología que estos receptores guardan con los descritos en *Drosophila*, ratón y humano se encuentra entre el 70 y el 95%; de ahí su enorme capacidad para unirse a las hormonas del hospedero y

afectar de este modo diversos procesos del desarrollo de *Schistosoma sp* (18).

Hasta la fecha, tan sólo en seis especies parasitarias se han descrito moléculas capaces de unirse a hormonas del hospedero y mediar de esta manera el proceso de transcripción, cuyos productos beneficiarán funciones vitales del parásito y a la infección misma.

TRANS-REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA EN EL PARÁSITO. MECANISMOS NO GENÓMICOS

Los mecanismos de acción rápida o no genómicos han sido un poco más explorados en parásitos que los mecanismos que involucran la presencia de un receptor nuclear clásico. Sin embargo, esta aparente ventaja es sólo relativa pues los primeros reportes que indican que hormonas del hospedero pueden activar cascadas de segundos mensajeros en parásitos aparecieron a principios de este siglo (10, 12).

Una molécula que puede activar distintas vías de señalización en parásitos y que ha sido sumamente estudiada es el factor de crecimiento epidermal (EGF por sus siglas en inglés).

En *Brugia malayi* se ha determinado la presencia de toda una cascada de señalización en la que participa la cinasa Raf (11). El EGF de origen murino incrementa en este parásito la transcripción de dicha cinasa y de Ran, una GTPasa nuclear. Además, aumenta la interacción física entre Ran y otras proteínas aún por definir y potencia la fosforilación de algunas proteínas de origen microfilarial.

Por otro lado, en *Toxoplasma gondii* se han caracterizado cuatro proteínas transmembranales (TgMIC6, TgMIC7, TgMIC8 y TgMIC9) que poseen múltiples dominios de unión al EGF. Estas proteínas poseen un dominio externo de unión a este factor, una región transmembranal y un pequeño dominio citoplasmático, semejando estructural y funcionalmente a los

receptores descritos previamente en mamíferos (19). De manera similar, los amastigotes de *Trypanosoma cruzi* sintetizan un receptor capaz de unir al EGF de origen humano, que induce en el parásito la actividad de las cinasas MAP y PKC en una manera dosis y tiempo dependiente. Como los mismos autores describen, estos resultados sugieren la existencia de un mecanismo que regula el crecimiento y la proliferación parasitaria mediante distintas vías de señalización dependientes del EGF humano (10).

También se han descrito, hasta la fecha, cuatro proteínas (MSP-1, MSP-4, MSP-5 y MSP-8) de superficie de los merozoitos de *P. falciparum* que contienen dominios de unión al EGF. Se ha propuesto que estas proteínas juegan un papel crítico en la invasión a los eritrocitos humanos por este parásito (20).

La presencia de un receptor (SmRTK-1) con actividad de cinasa de residuos de tirosina en *Schistosoma mansoni* también ha sido determinada. La localización preferencial de SmRTK-1 en esporocitos y ovocitos podría favorecer procesos de diferenciación y crecimiento en este parásito

(21) considerando que los receptores con actividad de cinasa de residuos de tirosina controlan clásicamente aspectos de metabolismo, crecimiento y desarrollo en vertebrados superiores. Estudios recientes demuestran que *Schistosoma haematobium* sintetiza una proteína de 28 kDa (Sh28GST) capaz de unirse a testosterona y facilitar el transporte, metabolismo y acción fisiológica de esta hormona en el parásito (9).

CONCLUSIONES

Con toda esta evidencia no se puede seguir considerando que el sistema inmunológico y sus interacciones neuroendocrinas sean únicamente quienes decidan el curso de una infección parasitaria. De forma adicional, las hormonas del hospedero pueden regular, mediante mecanismos genómicos y/o no genómicos, procesos vitales de los parásitos como diferenciación y reproducción a través de un mecanismo descrito en este reporte como trans-regulación. Este mecanismo, no considerado hasta ahora, representa una estrategia de explotación del hospedero por el parásito, ya que al aprovechar las

hormonas sintetizadas en el organismo invadido, el parásito favorece su metabolismo y, al mismo tiempo, el éxito de la infección. La comprensión del concepto de trans-regulación, así como el estudio de receptores nucleares clásicos y de aquellos que regulan la actividad de distintas cascadas de segundos mensajeros en parásitos abren interesantes horizontes de investigación en las complejas relaciones evolutivas hospedero-parásito, en la preferencia de un parásito por una hembra o un macho de la misma especie (dimorfismo sexual) e inclusive en el desarrollo de fármacos y drogas que afecten específicamente al parásito bloqueando alguno de sus procesos vitales.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue apoyado por el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM (proyectos IN217101 e IN208103 para JMM) y por el CONACYT (proyecto 40072 para JMM). Galileo Escobedo es estudiante de doctorado y es apoyado por una beca del CONACYT con complemento de la Dirección General

REFERENCIAS

1. Akmaev I G (1996) Current concepts of the interactions of regulating systems: nervous, endocrine and immune. *Usp Fiziol Nauk* 27:3-20.
2. Roberts C W, Walker W y Alexander J (2001) Sex-associated hormones and immunity to protozoan parasites. *Clin Microbiol Rev* 14:476-488.
3. Morales J (1995) Mecanismos de evasión de la respuesta inmune utilizados por los parásitos. *Bol Educ Bioq* 14:5-11.
4. Damian R T (1997) Parasite immune evasion and exploitation: reflections and projections. *Parasitol* 115 Suppl:169-75.
5. Riffkin M, Seow H F, Jackson D, Brown L y Wood P (1996) Defence against the immune barrage: helminth survival strategies. *Immunol Cell Biol* 74:564-74.
6. Maswoswe S M, Peters W y Warhurst D C (1985) Corticosteroid stimulation of the growth of *Plasmodium falciparum* gametocytes *in vitro*. *Ann Trop Med Parasitol* 79:607-16.
7. Freilich D, Ferris S, Wallace M, Leach L, Kallen A, Frincke J, Ahlem C, Hacker M, Nelson D y Hebert J (2000) 16-alpha-bromoepiandrosterone, a dehydroepiandrosterone (DHEA) analogue, inhibits *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium berghei* growth. *Amer J Trop Med Hyg* 63:280-283.
8. Morales-Montor J, Mohamed F, Ghaleb A M, Baig S, Hallal-Calleros C y Damian R T (2001a) *In vitro* effects of hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) hormones on

- Schistosoma mansoni*. J Parasitol 87:1132-1139.
9. Remoue F, Mani J C, Pugniere M, Schacht A M, Capron A y Riveau G (2002) Functional specific binding of testosterone to *Schistosoma haematobium* 28-Kilodalton glutathione S-transferase. Infect Immun 70:601-5.
 10. Ghansah T J, Ager E C, Freeman-Junior P, Villalta F y Lima MF (2002) Epidermal growth factor binds to a receptor on *Trypanosoma cruzi* amastigotes inducing signal transduction events and cell proliferation. J Eukaryot Microbiol 49:383-90.
 11. Dissanayake S (2000) Upregulation of a raf kinase and a DP-1 family transcription factor in epidermal growth factor (EGF) stimulated filarial parasites. Int J Parasitol 30:1089-97.
 12. Townson S y Tagboto S K (1996) *In vitro* cultivation and development of *Onchocerca volvulus* and *Onchocerca lienalis* microfilariae. Am J Trop Med Hyg 54:32-7.
 13. Charlab R, Blaineau C, Schechtman D y Barcinski M A (1990) Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is a growth-factor for promastigotes of *Leishmania mexicana* amazonensis. J Protozool 37:352-7.
 14. Escobedo G, Larralde C, Chavarria A, Cerbón M A y Morales-Montor J (2004) Molecular mechanisms involved in the differential effects of sex-steroids on the reproduction and infectivity of *Taenia crassiceps*. J Parasitol (En prensa).
 15. Kurtis J D, Mtalib R, Onyango F K y Duffy P E (2001) Human resistance to *Plasmodium falciparum* increases during puberty and is predicted by dehydroepiandrosterone sulfate levels. Infect Immun 69:123-128.
 16. Sani B P, Vaid A, Comley J C y Montgomery J A (1985) Novel retinoid-binding proteins from filarial parasites. Biochem J 232:577-83.
 17. Unnasch T R, Bradley J, Beauchamp J, Tuan R y Kennedy M W (1999) Characterization of a putative nuclear receptor from *Onchocerca volvulus*. Mol Biochem Parasitol 104:259-69.
 18. de Mendonca R L, Escrive H, Bouton D, Laudet V y Pierce R J (2000) Hormones and nuclear receptors in *Schistosoma* development. Parasitol Today 16:233-40.
 19. Meissner M, Reiss M, Viebig N, Carruthers V B, Toursel C, Tomavo S, Ajioka J W y Soldati D (2002) A family of transmembrane microneme proteins of *Toxoplasma gondii* contain EGF-like domains and function as escoters. J Cell Sci 115:563-74.
 20. Marsall V M, Silva A, Foley M, Cranmer S, Wang L, McColl D J, Kemp D J y Coopel R L (1997) A second merozoite surface protein (MSP-4) of *Plasmodium falciparum* that contains an epidermal growth factor-like domain. Infect Immun 65:4460-7.
 21. Vicogne J, Pin J P, Lardans V, Capron M, Noel C y Dissous C (2003) An unusual receptor tyrosine kinase of *Schistosoma mansoni* contains a *Venus Flytrap* module. Mol Biochem Parasitol 126:51-62.

LA BIOMINERALIZACIÓN DEL OXALATO DE CALCIO EN PLANTAS: RETOS Y POTENCIAL*

DAVID JÁUREGUI-ZÚÑIGA Y ABEL MORENO CÁRCAMO.

RESUMEN

La formación de cristales de oxalato de calcio parece jugar un papel central en importantes funciones de las plantas, entre las que se incluyen la regulación en los niveles de calcio, la protección contra la herbivoría y la detoxificación de metales pesados. Las morfologías especie-específicas que presentan estos cristales, indican que su formación está altamente regulada. Esta regulación es llevada a cabo por una matriz proteica que se encuentra dentro de la vacuola de células altamente especializadas llamadas idioblastos. Esta matriz controla la forma, orientación y estado de hidratación de los cristales de oxalato de calcio formados por la planta, dotándolos de características especiales que no comparten con su contraparte inorgánica.

PALABRAS CLAVE: Biomineralización en plantas, cristales de oxalato de calcio, matriz proteica, interacciones proteína-cristal.

ABSTRACT

The formation of calcium oxalate crystals seems to play a central role in a variety of important functions in plants. Some of these functions include: tissue and cellular calcium regulation, protection against herbivory and heavy metal detoxification. The peculiar morphologies (specie-specific) observed by these crystals indicate that their formation is highly regulated by non-well understood mechanisms. A protein-matrix inside of vacuoles of highly specialized cells called idioblasts is believed to perform this regulation. Additionally, this matrix controls the shape, orientation and hydration of calcium oxalate crystals, conferring them special characteristics that are not shared by the inorganic counterpart.

KEY WORDS: Biomineralization in plants, calcium oxalate crystals, proteic matrix, crystal-protein interactions.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de las plantas producen cristales de oxalato de calcio, los cuales pueden representar más del 85 % del peso seco de algunas de ellas (cactáceas) (1). Los primeros reportes de estos cristales en las plantas fueron realizados por Leeuwenhoek en el siglo XVII; sin embargo, no se les dio mucha importancia, ya que se les consideró sólo como productos de desecho. Debido a que presentaban morfologías peculiares y una compleja fenomenología asociada a su formación, en la década de los años 70 se iniciaron una serie de estudios para demostrar que estos cristales no eran simples productos de desecho.

Cristales de este mineral han sido observados virtualmente en todos los tipos de tejidos vegetales e igualmente en algunas bacterias, hongos y animales. La formación de oxalato de calcio es un proceso esencial en la mayoría de las especies de plantas conocidas y en algunos casos cerca del 90 % del calcio total en la planta puede encontrarse secuestrado en forma de cristales de oxalato de calcio; sin embargo, este porcentaje varía entre las diferentes especies de plantas que presentan este tipo de cristales. Lo anterior parece indicar que su formación representa el mayor mecanismo de regulación de los niveles de calcio en la planta (2).

Las plantas producen los cristales de oxalato de calcio en una gran variedad de formas y tamaños, aunque la mayoría de los cristales pueden clasificarse dentro de cuatro tipos principales en base a su morfología: rafidios (cristales aciculares en agregados), drusas (agregados cristalinos esféricos), estiloides (cristales aciculares) y prismas. (Fig. 1). Generalmente la morfología de los cristales y su distribución dentro de los tejidos de la planta son especie-específicos. El tipo de polimorfo del oxalato de calcio presente en las plantas también es especie-específico y puede ser la whewellita (oxalato de calcio monohidratado) o la weddellita

* Recibido: 24 de marzo 2003 Aceptado: 10 diciembre 2003

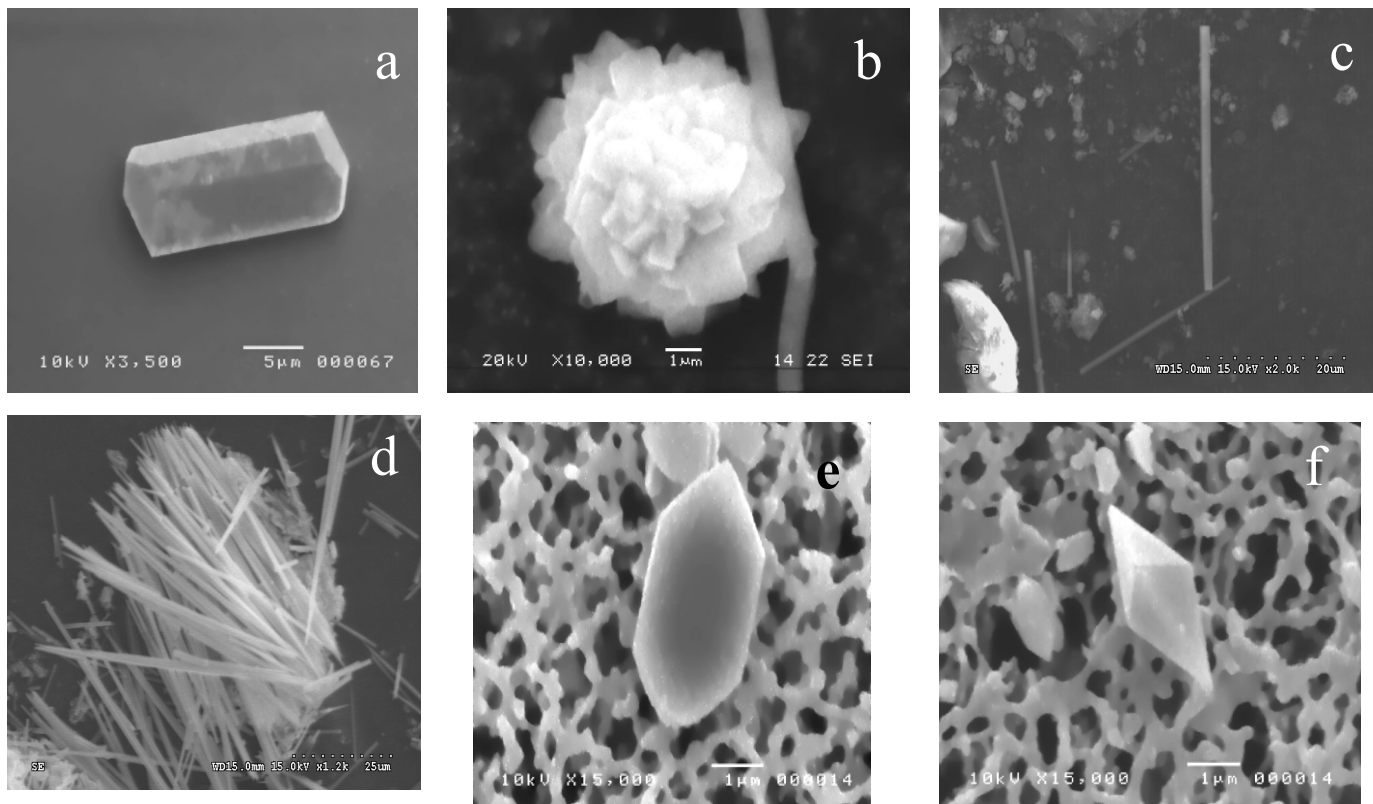


Figura 1. Diferentes morfologías de cristales de oxalato de calcio a) Prisma formado en la testa del frijol común (*Phaseolus vulgaris*), b) Drusa formada en la semilla del fruto de la uva, c) Estiloide formado en las hojas de *Ditrichia viscosa*, d) Rafidios formados en las hojas de *Vitis vinifera*, e) Cristal de oxalato de calcio monohidratado sintético, f) Cristal de oxalato de calcio dihidratado sintético.

(oxalato de calcio dihidratado) (3).

CÉLULAS FORMADORAS DE CRISTALES

Los idioblastos son células que están especializadas para la acumulación de Ca^{2+} en forma de oxalato de calcio cristalino. Estas células crecen muy rápidamente y se diferencian de todas las demás células vegetales por su gran tamaño. Se ha demostrado, por medio de la hibridación *in situ* para ARN ribosomal, que los idioblastos jóvenes son células extremadamente activas en relación a la síntesis de proteínas, además poseen una gran cantidad de mitocondrias, aparato de golgi, ribosomas y retículo endoplásmico, organelos asociados con los procesos metabólicos, los cuales proveen la energía para el secuestro del calcio, la síntesis de proteínas, lípidos y polisacáridos y la producción de ácido oxálico (4).

Cuando los idioblastos maduran totalmente (es decir poseen un cristal totalmente formado en su interior)

inhiben el flujo de calcio hacia su interior, lo cual demuestra su capacidad para regular los procesos de transporte de calcio a través de la membrana plasmática. A pesar de que el cristal ocupa casi todo el espacio disponible en los idioblastos, estos permanecen activos, lo cual está relacionado con su habilidad para utilizar el calcio cristalino almacenado bajo condiciones de déficit de calcio en la planta (4).

FORMACIÓN DE CRISTALES DE OXALATO DE CALCIO

Los cristales de oxalato de calcio son precipitados que tienen una morfología y ubicación especial. Estos cristales se desarrollan dentro de una cámara cristalina formada por una matriz orgánica, la cual se encuentra en la vacuola central de los idioblastos (5). La matriz orgánica intravacuolar es una estructura que se sugiere juega un papel crucial en la precipitación y regulación de la morfología del cristal. Esta estructura separa el

espacio intravacuolar del espacio en donde se forma el cristal (Fig. 2 a) y está formada por polisacáridos, lípidos y proteínas, los cuales crean y controlan el microambiente alrededor de los cristales en formación. En los idioblastos la matriz orgánica es una de las primeras estructuras que se diferencia durante el proceso de formación de los cristales; debido a esto, la morfología última del cristal puede ser predicha antes de su formación por la morfología presentada por la matriz (6). Dentro de la matriz hay dos tipos principales de proteínas: un tipo está formado por proteínas ácidas altamente cargadas, solubles en medios acuosos y generalmente ricas en ácido aspártico y glutámico. Estas proteínas pueden promover o inhibir la nucleación del oxalato de calcio y poseen diferentes afinidades cristalográficas por las diferentes caras que presentan los cristales (7). El segundo tipo está formado por proteínas insolubles en medios acuosos y ricas en aminoácidos

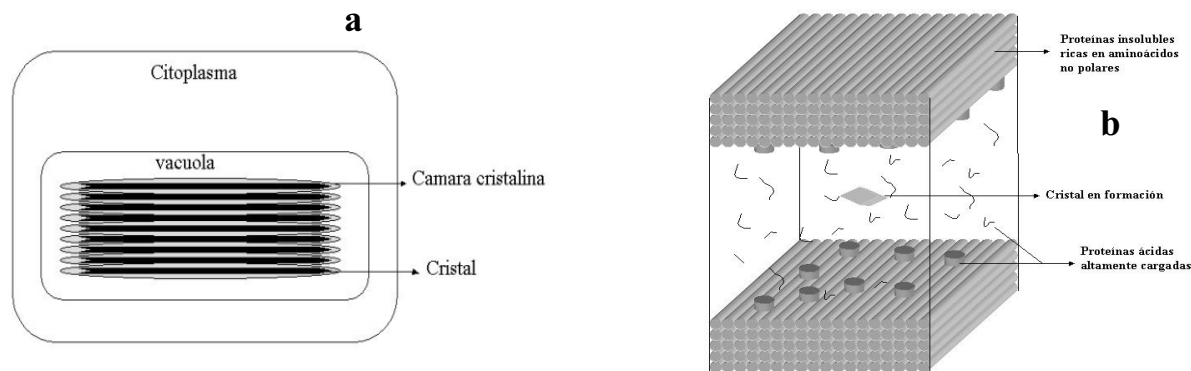


Figura 2. a) Diagrama esquematizado del idioblasto, donde se muestran los cristales de oxalato de calcio, envueltos en su cámara cristalina dentro de la vacuola central. **b)** Diagrama de la cámara cristalina, donde las proteínas insolubles, ricas en aminoácidos no polares, actúan como soporte estructural a las proteínas ácidas y a la cámara misma, las proteínas ácidas tanto en solución como unidas al templete formado por las proteínas insolubles, interactuarán con el cristal en formación confiriéndole características específicas.

dos no polares tales como glicina y alanina. Estas proteínas (tipo colágena o fibroína de la seda) actúan como el soporte estructural de las proteínas ácidas y la cámara cristalina (8) (Fig. 2 b). Lo anterior es similar a lo reportado en los procesos de formación de endoesqueletos de vertebrados y exoesqueletos de invertebrados, así como en los cascarones de huevo de aves y reptiles (9).

Las proteínas ácidas cumplen una función primordial en la formación de los cristales ya que pueden unirse específicamente a caras determinadas del cristal con las cuales tienen complementariedad cristalo-gráfica. Debido a esto pueden inhibir la nucleación cristalina cuando están en solución, promover la nucleación cuando están adheridas a un sustrato (por ejemplo el que forman las proteínas insolubles) (10), modelar la forma del cristal (modificando la velocidad de crecimiento de ciertas caras cristalinas o promoviendo la desaparición o aparición de nuevas caras), controlar el estado de hidratación del cristal y la formación de agregados cristalinos o monocristales (11). Todo lo anterior en colaboración con factores fisicoquímicos como el pH de la solución, el nivel de sobresaturación, la concentración diferencial

de los iones calcio y oxalato, entre otras (12).

BIOSÍNTESIS DEL ÁCIDO OXÁLICO

En las plantas se han propuesto diferentes vías para la biosíntesis del ácido oxálico, entre las que destacan: el rompimiento del isocitrato, la hidrólisis del oxaloacetato, la oxidación del glicolato/glioxilato y el rompimiento oxidativo del ácido L-ascórbico (13). Estudios recientes en los que se utilizan precursores marcados radiactivamente, han

indicado que la vía del ácido L-ascórbico es la más importante en la síntesis del ácido oxálico para la formación de cristales de oxalato de calcio. En esos estudios se introdujeron compuestos radiomarcados en los medios de cultivo de raíces de *Yucca torreyi*. La marca radiactiva fue incorporada a los cristales de oxalato de calcio cuando se utilizó ácido L-ascórbico o alguno de sus precursores marcados en el carbono 1. Los estudios anteriores también sugieren que el ascorbato es sintetizado en el interior de los idioblastos. La síntesis

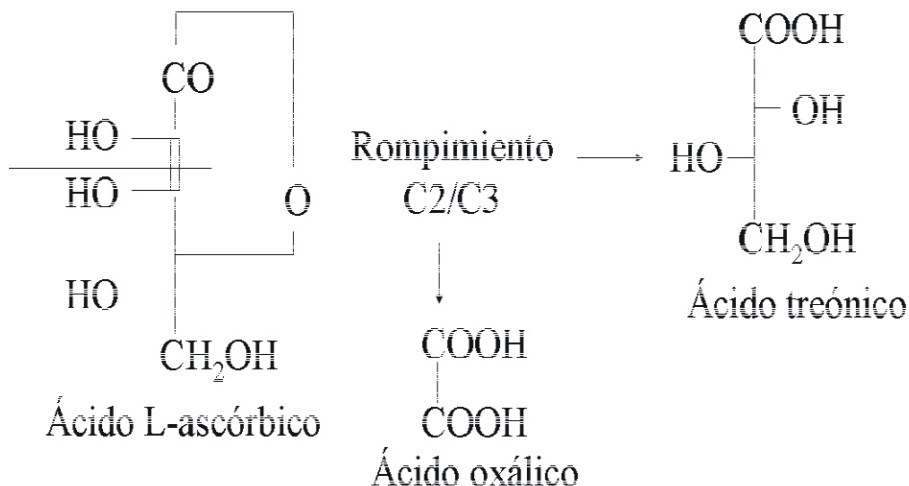


Figura 3. Biosíntesis del ácido oxálico.

del oxalato es llevada a cabo por una enzima (aun no caracterizada) que rompe el doble enlace entre los carbonos 2 y 3 del ácido L-ascórbico (Fig. 3). Esta síntesis se lleva a cabo en el citoplasma de los idioblastos, donde la enzima se sintetiza. Posteriormente, el ácido oxálico es transportado hacia la vacuola en donde es incorporado a los cristales en el interior de las cámaras cristalinas (14).

FUNCIONES PROPUESTAS PARA LOS CRISTALES DE OXALATO DE CALCIO

La función de los cristales de oxalato de calcio en las plantas aun no ha sido bien determinada. En investigaciones recientes se ha propuesto que estos cristales pueden desempeñar diversas funciones, una de ellas, al parecer la más importante, es el secuestro y mantenimiento de los niveles de calcio dentro de la planta. Algunos estudios que apoyan esta hipótesis han mostrado que el número y tamaño de los cristales de oxalato de calcio responden a un estrés por calcio. Asimismo, también demuestran que las diferentes morfologías presentadas por los cristales responden de manera diferente a este tipo de estrés. Por ejemplo en la planta *Pistia stratiotes* (que forma drusas y rafidios) las drusas mostraron una respuesta particularmente más dinámica a las fluctuaciones en los niveles de calcio. Estas últimas aumentaron rápidamente en número y tamaño cuando la planta sufrió un estrés por exceso de calcio; mientras que cuando el estrés fue debido a un déficit de calcio, su número y tamaño disminuyó drásticamente (debido a una redisolución de los cristales para utilizar el calcio). Por otra parte, los rafidios tuvieron una respuesta similar a las drusas bajo un estrés por exceso de calcio; sin embargo, no sufrieron una disminución en número o tamaño cuando el estrés fue por déficit de calcio (15). Los prismas de algunas leguminosas mostraron la misma respuesta que las drusas bajo exceso y déficit de calcio (16).

Los cristales de oxalato de calcio

también pueden actuar como mecanismos de defensa en la planta. Investigaciones en *Sida rhombifolia* mostraron que hay una acumulación de rafidios en respuesta a un tratamiento de herbivoría artificial (17). Por el contrario, en *Pancratium sickenbergeri* no hubo un aumento en el número de rafidios bajo herbivoría artificial; sin embargo, se observó que variedades de esta especie con contenidos mayores de cristales eran menos consumidas (18). Lo anterior demuestra que los rafidios pueden actuar como defensa inducida (*S. rhombifolia*) o como defensa adquirida (*Pancratium sickenbergeri*). Otros estudios han encontrado enzimas proteolíticas o péptidos semejantes a las toxinas del veneno de alacrán asociados a los rafidios, corroborando su papel defensivo (19).

También se ha propuesto que los cristales de oxalato de calcio pueden actuar como depósitos inertes para metales pesados como Zn, Cd, Sr, Pb y Al, debido a que se han detectado estos metales (por espectrometría de dispersión de energía o absorción atómica) en los cristales aislados de plantas que crecieron en suelos contaminados (20). Algunas funciones adicionales para los cristales son: ayudar a la formación de cámaras aéreas, actuar como soporte estructural o como dispersores o concentradores de los rayos luminosos (21).

OXALATO DE CALCIO EN PLANTAS Y SU RELACIÓN CON LA SALUD HUMANA

El oxalato soluble es altamente oxidante, corrosivo y posee una gran actividad quelante, por lo cual puede ser muy tóxico. En humanos el oxalato es ingerido con muchos alimentos comunes (por ejemplo el nopal, el chocolate, la espinaca, el frijol, etc.) como ácido oxálico u oxalato de calcio, adicionalmente es producido internamente como producto de desecho del metabolismo. La homeostasis del oxalato es mantenida por la degradación del oxalato por la acción de enzimas endógenas como la oxalato oxidasa y

principalmente por la acción bacteriana. Las bacterias responsables de la degradación residen en el tracto gastrointestinal y pertenecen principalmente al género *Oxalobacter formigenes* (22). Cuando se excede la capacidad de degradación del oxalato de las bacterias o enzimas endógenas, ya sea por un exceso en el consumo de alimentos ricos en oxalato o por desordenes metabólicos, es excretado en la orina. La consecuencia más adversa de un alto contenido de oxalato en la orina es la formación de cálculos renales (Nefrolitiasis) (23) padecimiento que afecta a cerca del 10 al 12 % por ciento de personas en México (Fuente: Instituto Mexicano del Seguro Social).

Adicionalmente el oxalato puede tener implicaciones económicas. Hay una gran cantidad de plantas silvestres acumuladoras de oxalato que crecen en los pastizales, éstas pueden ser consumidas por el ganado ocasionándole la muerte por acumulación de oxalato de calcio en el rumen, arterias y riñones. Entre 1940 y 1970 la planta del género *Halogeton* produjo graves pérdidas en la ganadería norteamericana, debido a que el ganado moría por su consumo (24).

PERSPECTIVAS EN EL ESTUDIO DE LA BIOMINERALIZACIÓN EN PLANTAS

Aun hay mucho que descubrir acerca de la formación y función de los cristales de oxalato de calcio en plantas. No se tiene el conocimiento exacto de cuantas proteínas están involucradas en la formación de los mismos, ni la función específica de cada una de ellas, no se conoce la interacción proteína-cristal a nivel molecular ni los mecanismos de regulación de la formación de los cristales.

Por lo anterior, éste es un campo muy fértil para investigaciones multidisciplinarias. Pruebas inmunocitoquímicas y moleculares, pueden proveernos de información acerca de la localización y expresión específica de proteínas relacionadas con la cristalización dentro de los idioblas-

tos. Experimentos con sondas fluorescentes para calcio, pueden darnos medidas exactas de los gradientes en concentración de calcio alrededor y dentro de los idioblastos para poder encontrar los mecanismos de regulación. Estudios estructurales son fundamentales para aclarar como es que las proteínas regulan el crecimiento de los cristales dentro de la célula, estos análisis cristalográficos pueden revelar características morfológicas determinantes en los diferentes tipos de cristales sintetizados por la planta, así como en las proteínas que regulan su crecimiento.

Adicionalmente el uso de los diferentes tipos de microscopías, en

especial la de fuerza atómica, muestran un tremendo potencial para obtener información detallada de las interacciones proteína-cristal, así como de las estructuras microscópicas y a nivel atómico de los biominerales. Estudios genéticos, nos darán la oportunidad de obtener información de los factores celulares que afectan la formación y crecimiento cristalino, así como los genes que regulan este proceso.

Con un conocimiento más profundo de este fenómeno, se podrán realizar diversas aplicaciones para el beneficio del humano. Por ejemplo en el desarrollo de plantas modificadas genéticamente (que produzcan una

mínima cantidad de oxalato), para que puedan ser una fuente importante de calcio en la dieta del humano y evitar así el riesgo de envenenamiento o formación de cálculos renales. Se podrán desarrollar materiales biocompatibles diseñados molecularmente, para múltiples aplicaciones como la formación de implantes óseos o dentales, sin el riesgo de incompatibilidad o corrosión de los materiales. Igualmente se podrán desarrollar nuevas curas para enfermedades propias de la vida moderna, como la nefrolitiasis o la formación imperfecta de huesos y dientes.

REFERENCIAS

1. Gallaher R N (1975) The occurrence of calcium in plant tissue as crystals of calcium oxalate. *Coom Soil Sci Plant Anal* 6: 315-321.
2. Horner H T y Wagner B L (1995) Calcium oxalate formation in higher plants. En: *Calcium oxalate in biological systems*. Editor: Khan S R CRC Press Boca Raton Fl. pp 53-72.
3. Franceschi V R y Horner H T (1980) Calcium oxalate crystals in plants. *Bot Rev* 46: 361-427.
4. Kostman T A y Franceschi V R (2000) Cell and calcium oxalate crystal growth is coordinated to achieve high-capacity calcium regulation in plants. *Protoplasma* 214: 166-179.
5. Webb M A, Cavaletto J M, Carpita N C, Lopez L E y Arnott H J (1995) The intravacuolar organic matrix associated with calcium oxalate crystals in leaves of *Vitis*. *Plant J* 7: 633-648.
6. Arnott H J y Webb M A (1983) Twin crystals of calcium oxalate in the seed coat of the kidney bean. *Protoplasma* 114: 23-34.
7. Weiner S, Traub W y Lowenstam H A (1983) Organic matrix in calcified exoskeletons. En: *Biomineralization and biological metal accumulation* Editor: Westbroek P y de Jong E W Riedel Publishing Company, Holland, pp. 205-224.
8. Meenakshi V R, Hare P E y Wilbur K M (1971) Amino acids of the organic matrix of neogastropod shells. *Com Biochem Phys B* 40: 1037-1043.
9. Lowenstam H A (1981) Minerals formed by organisms. *Science* 211: 1126-1131.
10. Campbell A A, Ebrahimpour A, Perez L, Smesko S A y Nancollas G H (1989) The dual role of polyelectrolytes and proteins as mineralization promoters and inhibitors of calcium oxalate monohydrate. *Calcif Tiss Int* 45: 122-128.
11. Bouropoulos N, Addadi L y Weiner S (2001) Calcium oxalate crystals in tomato and tobacco plants: Morphology and *in vitro* interactions of crystal-associated macromolecules. *Chem Eur J* 7: 1881-1888.
12. Jáuregui-Zúñiga D, Reyes-Grajeda J P, Sepúlveda-Sánchez J D, Whitaker J R y Moreno A (2003) Crystallochemical characterization of calcium oxalate crystals isolated from seed coats of *Phaseolus vulgaris* and leaves of *Vitis vinifera* *J Plant Physiol* 160: 239-245.
13. Yang J y Loewus F A (1975) Metabolic conversion of L-Ascorbic acid in oxalate-accumulating plants. *Plant Physiol* 56: 283-285.
14. Horner H T, Kausch A P y Wagner B L (2000) Ascorbic acid: A precursor of oxalate in crystal

- idioblasts of *Yucca torreyi* in liquid root culture. Int J Plant Sci 161: 861-868.
15. Volk G M, Lynch-Holm V J, Kostman T A, Goss L J y Franceschi V R (2002) The role of druse and raphide calcium oxalate crystals in tissue calcium regulation in *Pistia stratiotes* leaves. Plant Biol 4: 34-45.
 16. Zindler-Frank E, Honow R y Hesse A (2001) Calcium and oxalate content of the leaves of *Phaseolus vulgaris* at different calcium supply in relation to calcium oxalate crystal formation. J Plant Physiol 158: 139-144.
 17. Molano-Flores B (2001) Herbivory and calcium concentrations affect calcium oxalate crystal formation in leaves of *Sida* (Malvaceae). Ann Bot London 88: 387-391.
 18. Ruiz N, Ward D y Saltz S (2002) Calcium oxalate crystals in leaves of *Pancreatium sickenbergeri*: constitutive or induced defense? Funct Ecol 16: 99-105.
 19. Bradbury J H y Nixon R W (1998) The acidity of raphides from the edible Aroids J Sci Food Agr 76: 608-616.
 20. Mazen A M y Maghraby O M O (1998) Accumulation of Cadmium, lead and Strontium and a role of calcium oxalate in water hyacinth tolerance. Biol Plantarum 40: 411-417.
 21. Franceschi V (2001) Calcium oxalate in plants. Trends Plant Sci 6: 331.
 22. Stewart C S, Duncan S H y Cave D R (2004) *Oxalobacter formigenes* and its role in oxalate metabolism in the human gut. FEMS Microbiol. Lett 230: 1-7.
 23. Goldfarb S (1994) Diet and Nephrolithiasis. Annu. Rev. Med. 45: 235-243.
 24. James L F (1999) *Halogeton* poisoning in livestock. J Nat Toxins 8: 395-403.

PRODUCTIVIDAD CIENTÍFICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA DE 1996 A 2002*

RAFAEL MORENO-SÁNCHEZ Y EMMA SAAVEDRA

RESUMEN

En este trabajo se analiza la productividad científica internacional de los investigadores del Instituto Nacional de Cardiología (INC) en los últimos 7 años, para evaluar el progreso de esta actividad en un periodo de fuertes restricciones presupuestarias. Además, el presente trabajo también tiene la finalidad de identificar los sitios donde se desarrolla investigación científica de calidad dentro del INC, tratando de detectar o establecer las características que les han permitido alcanzar una productividad sobresaliente. Este ejercicio podría servir de ejemplo para impulsar el análisis de la productividad científica en otras instituciones.

PALABRAS CLAVE: Factor de impacto; ranking; publicaciones internacionales

ABSTRACT

This paper analyzes the international scientific productivity of the Instituto Nacional de Cardiología during 1996-2002. In average, a scientist published 0.58 articles per year in journals with an average impact factor of 2.3. Ten percent of the articles produced during the period were published in journals within the ten most important ranked journals of each research field; in this regard the areas of Cardiology and General Medicine were the most noticeable. Moreover, this analysis allowed to identify the most productive areas of research considering the number and quality of the publications, standing out the departments of Biochemistry, Physiology (plus Cellular Biology), Echocardiography, Nephrology and Immunology. A critical evaluation of the quality of research developed in scientific institutions is necessary to estimate the impact of its scientific work. Thus, by identifying the productive areas in a research institution, it might be possible to establish well-defined rules for optimization of human and financial resources.

KEY WORDS: Impact factor, ranking, international publications

La recopilación de las publicaciones del INC se realizó mediante el uso del motor electrónico de búsqueda Hermes (Hypertext Environment for Journal Retrieval from Many Electronic Sources) de la UNAM (<http://leviatan.ifisiol.unam.mx/ref/hermes.html>), que reúne las bases de datos de PubMed, Current Contents y Silver Platter. Un antecedente inmediato de este tipo de análisis se puede encontrar en el trabajo de

Martínez y Cols. (1). Únicamente se consideraron como publicaciones internacionales aquellas que aparecieron en revistas indizadas en la base de datos del Institute for Scientific Information (ISI) y su Journal of Citation Reports (JCR) 1974-2001, versión 2003 (publicada en abril del 2003). Por lo tanto, no se consideraron en este análisis publicaciones de las siguientes revistas: Arch. Cardiol. Mex., BMC Musculoskeletal Disord.,

Cardiol. Rev., Curr. Pain Headache Rep., Curr. Opin. Rheumatol., Curr. Rheumatol. Rep., Int. J. Cardiovasc. Intervent., J. Clin. Rheumatol., J. Musculoskelet. Pain, Proc. West. Pharmacol. Soc., Trends Comp. Biochem. Physiol. Tampoco se consideraron publicaciones que aparecieron en revistas que, aunque puedan estar indizadas en el JRC, admiten trabajos en Español con un resumen en Inglés (Gaceta Médica de

* Recibido: 24 de marzo 2003 Aceptado: 10 diciembre 2003

Instituto Nacional de Cardiología, Departamento de Bioquímica

Juan Badiano No. 1, Colonia Sección XVI, Tlalpan, México, D. F. 14080, Teléfono: 5573-2911 ext 1298, Fax: 5573-0926,

Correo E: rafael.moreno@cardiologia.org.mx, morenosanchez@hotmail.com

TABLA I**PRODUCTIVIDAD CIENTÍFICA INTERNACIONAL
DEL INC DE 1996 A 1999**

Publicaciones	1996	1997	1998	1999	Total
100% INC	24	26	26	35	111
Colaboraciones	7	9	9	20	45
Total	31	35	35	55	156

México, Revista de Investigación Clínica, Revista Española de Cardiología)

Las comunicaciones en congresos internacionales que aparecieron publicadas en revistas indizadas y en idioma Inglés, tampoco fueron consideradas, ni los comentarios publicados a manera de respuesta a un trabajo previo (Reply letters), pues no son trabajos completos y generalmente no son evaluadas rigurosamente por referees expertos del área.

Cabe aclarar que se identificaron algunas publicaciones en donde aparece personal de INC como co-autor, pero no se reconoce la pertenencia de este personal al INC. Esto se debe a que ellos se encontraban en una estancia de investigación en el extranjero (permiso a manera de año sabático o post-doctorado) o a que el trabajo experimental realizado había ocurrido en otra institución, pero la persona ya había sido contratada por el INC en la fecha de publicación del trabajo. Artículos con estas características tampoco fueron contabilizadas en el presente análisis.

La productividad del INC se desglosó en dos categorías. Aquellos trabajos que se realizaron enteramente dentro del INC, en los cuales el primer autor o el autor líder (corresponding author) o ambos, pertenecen a la plantilla de investigadores del INC, se les clasificó como "100% INC". Los trabajos en los cuales aparecen como coautores miembros del INC, pero no son el primer autor ni el autor líder, se les clasificó como "colaboraciones".

En el periodo de 1996 a 1999 el INC produjo 156 publicaciones internacionales (Tabla I), mientras que en los últimos 3 años (2000-2002) fueron 144 trabajos (Tabla II). Esta comparación inicial indica que el INC ha incrementado su productividad global de 39 trabajos/año (1996-1999) a 48 trabajos/año en el periodo de 2000 a 2002. Esto es resultado de un aumento similar en las dos categorías de publicaciones: 100% INC (27.75 trabajos/año periodo 1996-1999 a 33.3 trabajos/año periodo 2000 a 2002) y colaboraciones (11.25 trabajos/año a 14.6 trabajos/año).

La plantilla del personal del INC con labores de investigación clínica y básica se muestra en la Tabla III. El número de investigadores del INC que han ingresado al Sistema Nacional de Investigadores (SNI) en sus diferentes categorías es de 63, para un porcentaje de 57.8% del total de investigadores. Sin embargo, debe

reconocerse que 17% de las personas con nombramiento de investigador titular carecen de reconocimiento en el SNI. Con el número total de investigadores (titulares y asociados C) del INC en el 2002, el cual es de 7,4 puede estimarse la productividad anual aproximada para los 2 periodos analizados en las tablas 1 y 2: 0.52 trabajos por investigador por año en 1996-1999 y 0.64 trabajos por investigador por año en 2000-2002. Ciertamente la productividad anual del INC no es muy alta, si se le compara con los institutos de investigación de la UNAM, la cual es de alrededor de 1 trabajo por investigador por año (1), pero puede apreciarse que en pocos años podría alcanzarse esa cifra de productividad, aplicando correcta y oportunamente un apoyo decidido a los departamentos productivos del INC.

El factor de impacto (FI) de las revistas donde se publican los artículos de un investigador o de un instituto es una forma común de evaluar la calidad de las publicaciones científicas. El FI se define como el número de citas recibidas por los artículos publicados por una revista, dividido por el número de trabajos publicados cada año. El valor final del FI depende por tanto, de la calidad de la información contenida en los trabajos publicados y del prestigio de la revista, pues los investigadores citan con mucha menor frecuencia

TABLA II**PRODUCTIVIDAD CIENTÍFICA INTERNACIONAL
DEL INC DE 2000 A 2002**

Publicaciones	2000	2001	2002	Total
100% INC	32	33	35	100
Colaboraciones	6	21	17	44
Total	38	54	52	144

Tabla III

INVESTIGADORES DEL INC EN 2002						
Investigadores	Total	C	SNI			Total SNI
			1	2	3	
Titulares	53	2	26	11	5	44
Asociados A,B,C	56	12	7	0	0	19
Total	109	14	33	11	5	63

trabajos publicados en revistas locales o regionales con circulación restringida y sin un prestigio establecido en el cuerpo editorial. Además, el valor del FI de una revista también depende del área científica en la que se especializa; los estudios en las áreas emergentes se publican en general en revistas que tienen un FI menor que los estudios de áreas que están de moda o que llevan varios años de desarrollo y ya están consolidadas.

El análisis del FI promedio de las revistas donde han publicado sus trabajos los investigadores del INC muestra que ha habido un aumento continuo en la calidad de las publicaciones, tanto de aquellas desarrolladas totalmente dentro del INC ("100% INC) como en las colaboraciones (Tabla IV). Excepto por 1997 y 2000, en el resto de los años analizados el FI de las colaboraciones fue mayor que el de los trabajos 100% INC, siendo la diferencia más notable en el 2002, donde el FI de las colaboraciones (5.72) duplica el FI de los trabajos 100% INC (2.25). Estos datos revelan que los investigadores del INC han logrado establecer colaboraciones productivas y de muy alta calidad con otras instituciones, las cuales conviene conservar y acrecentar. El valor del FI de las publicaciones 100% INC, en los dos periodos 1996-1999 y 2000-2002 de alrededor de 2 (Tabla IV) también es alto y competitivo, considerando la multitud de las diferentes áreas de estudio que se cultivan en el INC. Se puede pronosticar que el FI de las publicaciones 100% INC en los años venideros será mayor a 2, mientras que el FI de las

colaboraciones podría ser mayor a 3.

Otra forma de evaluar la calidad de las publicaciones científicas, complementaria al análisis del FI, es la de identificar el número de publicaciones en revistas de excelencia en cada área de estudio, lo cual no se puede visualizar por el FI. Para identificar las revistas de excelencia de una misma área de estudio se recurre al "ranking" establecido por The Institute for Scientific Information. El lugar de importancia de una revista en su área de especialización (ranking) se establece usando el FI pero solo de las revistas de dicha área. Por ejemplo, una revista con un ranking de 1.00 indica que es la revista

de mayor calidad en su área de especialización, aunque su FI pueda no ser de los más altos. Si en un área existieran sólo 10 revistas por tratarse de un área de reciente creación, entonces aquella colocada en segundo lugar tendría un ranking de 0.90. En cambio si el área tuviera 100 revistas por ser un área ya bien establecida, el segundo lugar tendría un ranking de 0.99.

Utilizando el criterio del ranking se identificaron las revistas de mayor calidad en donde han publicado los investigadores del INC. El límite inferior de corte para considerar a una revista como de excelencia fue 0.90 (es decir, el 10 % más alto en cada área). En total fueron 20 las revistas de excelencia donde los investigadores del INC han sabido publicar sus trabajos entre 1996 y 2002 (Tabla V). Destacan por su abundancia, publicaciones de excelencia en las áreas de Cardiología (como cabría esperar de un Instituto Nacional de Cardiología), Urología y Ortopedia (estas dos últimas áreas se conocen comúnmente en México como Nefrología y

Tabla IV

IMPACTO DE LAS REVISTAS DONDE PUBLICA EL INC

FACTOR DE IMPACTO PROMEDIO			
AÑO	100% INC	COLABORACIONES	SUBTOTAL
1996	1.52	1.68	1.56
1997	2.53	1.98	2.39
1998	1.78	2.17	1.88
1999	2.02	2.35	2.14
Subtotal	1.98	2.14	2.02
2000	2.09	1.71	2.03
2001	2.12	2.42	2.24
2002	2.25	5.72	3.38
Subtotal	2.16	3.60	2.60

Tabla V

PUBLICACIONES DEL INC (100% INC) EN REVISTAS DE EXCELENCIA DE 1996 A 2002

	Nombre de la Revista	No. Publicaciones	Area	Impacto	"Ranking"
1	Am. J. Resp. Crit. Care	2	Cuidado Intensivo	5.08	1.00
	Arthritis Rheum.	2	Ortopedia	4.97	1.00
	J. Am. Soc. Nephrol.	2	Urología	6.29	1.00
	New Engl. J. Med.	1	Medicina Gral.	20.42	1.00
5	Circulation	1	Cardiología	8.10	0.99
6	J. Am. Coll. Cardiol.	4	Cardiología	5.76	0.97
	Medicine	1	Medicina Gral.	4.70	0.97
	Vet. Immunol.	1	Med. Veterinaria	1.11	0.97
	Immunop.				
9	Am. J. Physiol. -Renal	4	Urología	4.08	0.96
10	Hypertension	2	Cardiología	4.41	0.95
11	Curr. Opin. Nephrol.	1	Urología	2.46	0.94
	Hyg.				
	J. Infect. Dis.	1	Infectología	4.44	0.94
13	Ann. Rheum. Dis.	2	Ortopedia	2.06	0.93
14	J. Immunol.	1	Inmunología	6.57	0.92
	Semin. Arthritis Rheum.	1	Ortopedia	1.92	0.92
16	Am. J. Cardiol.	2	Cardiología	3.45	0.91
	J. Biol. Chem.	3	Bioquímica	6.56	0.91
18	Cereal Chem.	1	Alimentos	1.04	0.90
	J. Rheumatol.	4	Ortopedia	1.83	0.90
	Physiol. Plant.	2	Botánica	1.64	0.90

Reumatología). Por otro lado, en las áreas de Medicina Veterinaria, Botánica y Alimentos también se realiza investigación de calidad, a juzgar por el ranking de las revistas de estas áreas (Tabla V), a pesar de que su FI es relativamente bajo. En total, se identificaron 38 publicaciones de trabajos 100% INC en revistas de excelencia en los 7 años analizados (18 % del total), para un promedio de 5.4 trabajos de excelencia por año. Las colaboraciones de los investigadores del INC publicadas en revistas de excelencia (Tabla VI) se ubican de

manera dispersa en varias áreas, aunque sobresale el área de Medicina General y alcanzan a destacar nuevamente Urología y Ortopedia. Con las colaboraciones se detectaron 28 trabajos en revistas de excelencia de 1996 a 2002 (31.4 % del total), para un promedio de 4 publicaciones de excelencia por año.

El incremento en la productividad científica anual del INC (Tablas I y II) y en su calidad (Tablas IV-VI) pudo ser el resultado de un mejor desempeño general de la investigación que se desarrolla en todas las áreas del INC o

únicamente en algunas áreas en particular. Para distinguir entre estas dos posibilidades, se identificaron las publicaciones de cada departamento (Tablas VII y VIII).

En el periodo 1996-1999 destacan 5 departamentos por su elevada productividad (Tabla VII), de un total de 20 departamentos, 4 subdirecciones y 1 dirección de investigación. El departamento de Bioquímica resalta con casi una cuarta parte del total de publicaciones del INC en ese periodo (24.3%) y con 4 publicaciones en revistas de excelencia. El departamento de Fisiología (en conjunto con Biología Celular) ocupó el segundo lugar en productividad, pero el impacto de las revistas donde se publicaron sus trabajos fue más alto que el de Bioquímica. Los departamentos de Inmunología (en conjunto con Inmunoparasitología y Diagnóstico y Tratamiento) y de Ecocardiografía ocuparon los lugares 3 y 4 de productividad en este periodo, pero sin publicaciones en revistas de excelencia.

El departamento de Nefrología ocupó el quinto lugar en productividad pero, de manera sobresaliente, 9 de sus trabajos se publicaron en revistas de excelencia y su FI (de 3.17) fue el más alto del periodo 1996-1999.

Para el periodo de 2000 a 2002, nuevamente el departamento de Bioquímica muestra la más alta productividad del INC, seguido muy de cerca por el departamento de Fisiología (la diferencia fue de solo un trabajo publicado) (Tabla VIII). Estos dos departamentos presentan para este periodo 5 publicaciones de excelencia cada uno. La alta productividad de estos dos departamentos en los últimos 3 años se refleja también en el número de sus investigadores que han logrado alcanzar reconocimiento en el Sistema Nacional de Investigadores del CONACYT. Sin embargo, a pesar del incremento en el FI de sus publicaciones, el departamento de Bioquímica no aumentó el número de sus publicaciones de 10 trabajos/año en

2000-2002 respecto al periodo anterior (9.5 trabajos/año)*, lo cual es un síntoma de estancamiento en esta categoría de la productividad. Por el contrario, el departamento de Fisiología elevó el número de sus publicaciones de 5.25 trabajos/año en 1996-1999 a 9.66 trabajos/año en 2000-2002, un substancial incremento del 84%. El departamento de Ecocardiografía logró subir una posición en este periodo, reportando además 3 publicaciones en revistas de excelencia. El departamento de Nefrología también logró subir una posición para ubicarse en 4° lugar con 17 trabajos, de los cuales vuelve a destacarse que de éstos, 9 trabajos se publicaron en revista de excelencia y, nuevamente, el FI de sus publicaciones fue el más alto del periodo. Nótese que el FI de las publicaciones de los 4 departamentos se incrementó en este periodo (Tabla VIII) respecto al periodo anterior (Tabla VII) y que, en conjunto, estos 4 departamentos generaron el 67.3 % del total de publicaciones internacionales del INC en el periodo 2000-2002.

Otros indicadores de productividad como son la formación de recursos humanos (número de tesis de licenciatura y posgrado), obtención de donativos de apoyo financiero, y asignación de recursos internos a cada departamento e investigador, no pudieron documentarse ya que la información no se encuentra accesible. Otro indicador importante es el número de citas a los trabajos publicados, el cual es posible averiguar en la base de datos Science Citation Index (www.isinet.com/isi/products/citation) de The Institute for Scientific Information; sin embargo, debido a la magnitud de trabajo que esto implica, se prefirió no analizar este indicador de productividad. En el futuro podría ser ilustrativo del desempeño científico del INC documentar el número de citas de los trabajos publicados en las revistas de excelencia.

En conclusión, el análisis de

Tabla VI

**PUBLICACIONES DE COLABORACIONES DEL INC
EN REVISTAS DE EXCELENCIA DE 1996 A 2002**

	Nombre de la Revista	No. Publicaciones	Area	Impacto	"Ranking"
1	New England J. Med.	3	Medicina General	20.42	1.00
2	Circulation	1	Cardiología	8.10	0.99
3	J. Agric. Food Chem.	1	Alimentos	1.40	0.98
	Kidney Inter.	5	Urología	4.29	0.98
5	Brit. J. Pharmacol.	1	Farmacología	4.28	0.97
	Emerg. Infect. Dis	1	Infectología	4.49	0.97
	Lab. Invest.	1	Biomedicina	4.49	0.97
	Transplantation	1	Cirugía	3.01	0.97
	Vet. Immunol.	1	Med. Veterinaria	1.11	0.97
	Immunop.				
10	Am. J. Physiol. -Renal	1	Urología	4.08	0.96
11	Am. J. Med.	1	Medicina General	3.83	0.95
12	Ann. NY Acad. Sci.	1	Ciencia General	1.14	0.93
13	Ann. Rheum. Dis.	1	Ortopedia	2.06	0.93
14	Eur. J. Pharmacol.	1	Farmacología	2.91	0.92
	Toxicol. Appl. Pharm.	1	Toxicología	2.15	0.92
16	FEMS Microbiol. Rev.	1	Microbiología	4.34	0.91
	J. Biol. Chem.	1	Bioquímica	6.56	0.91
	J. Neurosurg.	1	Cirugía	2.26	0.91
	Tissue Antigens	1	Patología	2.53	0.91
20	J. Rheumatol.	1	Ortopedia	1.83	0.90
	Physiol. Plant.	1	Botánica	1.64	0.90

la productividad científica del INC en los últimos 7 años identifica los sitios dentro del INC en donde se realiza investigación científica y clínica abundante y de excelencia, a pesar de los recortes presupuestarios de los últimos años.

Nosotros consideramos que es conveniente evaluar el desempeño científico de nuestra institución, para establecer su competitividad con respecto a otras instituciones nacionales y del extranjero donde se realiza investigación en las mismas áreas. Además permite detectar los laboratorios de investigación del INC más

productivos que pueden ser lugar de formación de recursos humanos de alto nivel en pre-grado y pos-grado, tanto en investigación clínica como en básica.

Suponemos que un análisis objetivo de la productividad científica del INC permitirá el establecimiento de lineamientos claros y evaluables sobre el desempeño de los departamentos y sus investigadores, sobre el manejo de los recursos financieros (gasto de inversión, gasto corriente, plazas), y sobre la distribución de espacios de trabajo. Así, el presente trabajo puede contribuir a diseñar una

Tabla VII

DEPARTAMENTOS DEL INC CON ALTA PRODUCTIVIDAD EN 1996-1999

Departamento	Publicaciones			FI	Publicaciones de Excelencia
	100% INC	Colab.	Total		
1. Bioquímica	33	5	38	1.97	4
2. Fisiología (+Biología Celular)	9	12	21	2.08	3
3. Inmunología	11	4	15	1.34	0
4. Ecocardiografía	14	0	10	0.75	0
5. Nefrología	7	6	13	3.17	9

política científica dentro del INC que permita establecer reglas claras y transparentes sobre la asignación de los recursos año con año, las cuales desafortunadamente son inexistentes.

Se podría empezar por definir cómo se deben de repartir los recursos: asignando porciones iguales a cada departamento (en el número de plazas, espacios y de apoyo financiero) o asignando los recursos a cada departamento o investigador dependiendo proporcionalmente de su productividad. De esta manera, se evitaría también la discrecionalidad en la asignación de los recursos y su condicionamiento al establecimiento de "colaboraciones". El seleccionar la primera opción se justifica si se planea impulsar a las áreas que han tenido poco desarrollo, esto es, aquellas áreas que no han demostrado en 7 años una productividad mínima aceptable y cuyo atraso únicamente se justifica por falta de recursos. El seleccionar la segunda opción proporcionaría certidumbre a los investigadores sobre las tareas con las

que deben cumplir para hacerse acreedores a la obtención de los recursos internos, lo cual definitivamente impulsaría la investigación dentro del INC. Sin embargo, con esta segunda opción podría descuidarse el surgimiento de áreas emergentes y de los investigadores jóvenes, para lo cual podría reservarse una porción cada 2 años de los recursos del INC.

Sin importar cuál camino se decida emprender, consideramos que una vez que se defina el mejor esquema de trabajo, se estará en posibilidades de incrementar la eficiencia en el uso de los recursos del INC, que se reflejará en un incremento en la productividad científica del INC, tanto en cantidad como en calidad, evitando la dispersión de los escasos recursos ahora disponibles.

* En realidad, el promedio anual de publicaciones de este departamento fue de 10 trabajos/año en el periodo 1996-1999, pues no se incluyeron 2 artículos que las bases de datos consultadas por el motor electrónico de búsqueda no pudieron detectar. Al parecer, este problema de detección se debió a que en dichos artículos se describió al INC como "Instituto Nal. de Cardiología" en lugar de "Instituto Nacional de Cardiología" o National Institute of Cardiology".

Tabla VIII

DEPARTAMENTOS DEL INC CON ALTA PRODUCTIVIDAD EN 2000-2002

Departamento	Publicaciones			FI	Publicaciones de Excelencia	SNI
	100% INC	Colab.	Total			
1. Bioquímica	26	4	30	2.69	5	14
1. Fisiología (+ Biol. Cel.)	17	12	29	2.36	5	10
3. Ecocardiografía	21	0	21	1.18	3	4
4. Nefrología	5	12	17	4.13	9	4

REFERENCIA

1. Martínez F, Castillo A, Rendón Gómez JL, Moreno-Sánchez R:(1998) Panorama del desempeño Científico de la investigación bioquímica en la Ciudad de México. Ciencia 49: 35-45.

PROBLEMA BIOQUÍMICO

Emma Saavedra

Correo E: emma_saavedra2002@yahoo.com

Biología Molecular. Construcción de un mapa de restricción de DNA

Dentro de las metodologías de uso común en los laboratorios donde se utilizan técnicas de biología molecular se encuentra la digestión de moléculas de ADN con enzimas de restricción.

Las enzimas de restricción son producidas por una gran variedad de bacterias y su función biológica es degradar el ADN ajeno a la célula. Estas enzimas reconocen secuencias específicas de ADN con simetría bipartita (palindrómicas) de entre 4 a 8 pares de bases e introducen un corte en ambas cadenas. Actualmente, el patrón de restricción de un fragmento de ADN cuya secuencia es conocida puede ser fácilmente obtenido mediante el uso de programas de cómputo para análisis de secuencias de ADN ofrecidos por varios servidores dentro del web. Sin embargo, esta herramienta se ve limitada cuando necesitamos obtener el patrón de restricción de fragmentos de ADN grandes, por ejemplo, del ADN de algunos organelos o fragmentos de ADN genómicos cuya secuencia de nucleótidos no es conocida. Además, por medio de hibridaciones tipo Southern con sondas de ADN específicos para algún gen,

podemos determinar la localización y orden de los genes dentro de dichos segmentos de ADN.

Problema: Construir el mapa de restricción del ADN mitocondrial ADNmt de una cepa de levadura del género *Kluyveromyces* y localizar los genes que codifican para el citocromo b y el ARNr 15S.

El ADNmt se purificó y se digirió con enzimas de restricción en forma simple o combinada. Los fragmentos obtenidos se separaron de acuerdo a su tamaño a través de electroforesis en geles de agarosa (Fig. 1).

Preguntas.

1. Establecer si la molécula de ADN es lineal o circular. Explica.
2. De acuerdo a los patrones de digestión sencillos o combinados, construir el mapa de restricción.
3. De acuerdo al patrón de hibridación con las sondas de ADN que codifican para citocromo b y el ARNr 15 S, establecer la localización de estos genes dentro de la molécula de DNA mitocondrial de *Kluyveromyces*.

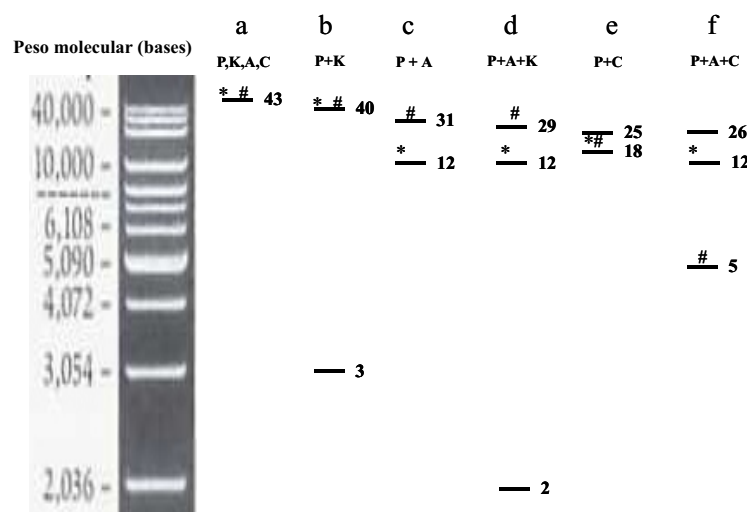


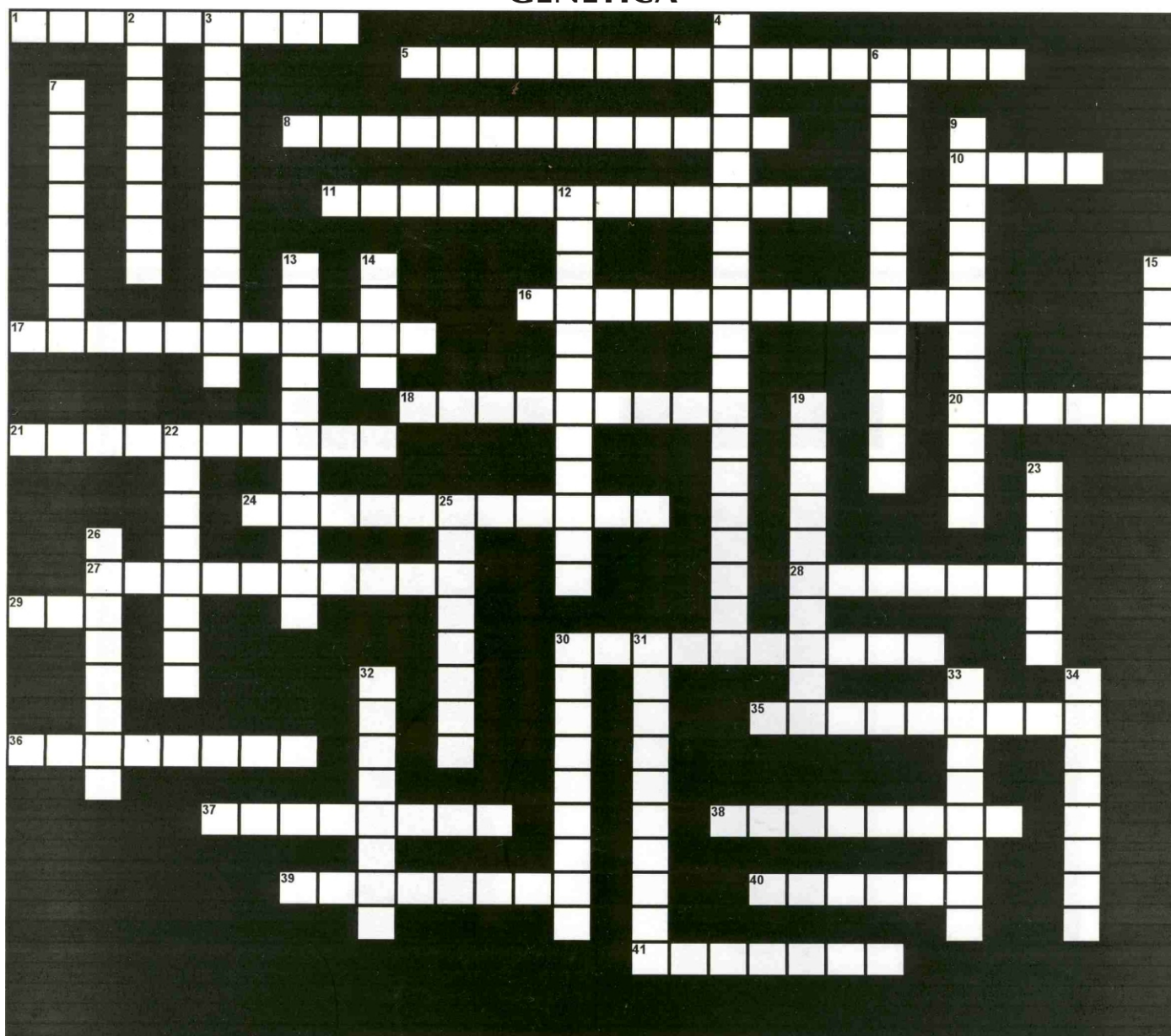
Figura 1: Patrón de restricción del mtDNA de una cepa de levadura de *Kluyveromyces*. El mtDNA se digirió en forma sencilla o combinada con diversas enzimas de restricción P: Pst I; K: Kpn I; A: Apa I; C: Cla I. Los valores adyacentes a cada banda indican el peso molecular (en kilobases, kb). Los símbolos sobre las bandas de digestión indican los fragmentos que mostraron hibridación positiva con las sondas de DNA para citocromo b (*) y el rRNA 15S (#).

Yolanda Saldaña Balmori

Correo E: balmori@laguna.fmedic.unam.mx

CRUCIBIOQ

GENÉTICA



HORIZONTALES

- 1 Material nuclear de las células eucariotas, constituido por DNA y proteínas, durante la división celular se condensa para formar los cromosomas compactos.
- 5 Es la forma en que el DNA se duplica ya que se conserva la mitad del material original en cada una de las dos copias, según lo demostraron Meselson y Stahl en 1958.
- 8 Proceso por el cual dos moléculas de DNA, dan lugar a una molécula de DNA hija que combina segmentos procedentes de las dos moléculas progenitoras.
- 10 Porción de la secuencia codificante de un gen que sí se traduce a una proteína.
- 11 Mecanismo por el cual se sintetiza una molécula de RNA que es complementaria de una cadena de DNA.
- 16 Gen que se transmite de forma regular y que codifica productos necesarios para la función celular.
- 17 Término con el que se designa a la síntesis de DNA.

- 18 Secuencia de tres nucleótidos de una molécula de tRNA que es complementaria de un triplete del mRNA.
- 20 Unidad de expresión genética formado por uno o varios genes, el promotor y las secuencias implicadas en la regulación.
- 21 Conjunto de metabolitos que se producen dentro de una célula por la información de su genoma.
- 24 Proceso en el que dos células bacterianas se unen y una de ellas pasa una copia de su cromosoma a la otra.
- 27 Crecimiento de la cadena polipeptídica en el proceso de traducción.
- 28 Segmento inicial de cadena nueva de DNA complementario al molde. Por su grupo 3' hidroxilo libre se le pueden añadir nucleótidos.
- 29 Secuencia de DNA que codifica un polipéptido.
- 30 Virus de RNA que posee transcriptasa inversa; un ejemplo es el virus de inmunodeficiencia humana.
- 35 Gen que sólo se expresa en condiciones específicas, mediante la activación de su operón.
- 36 Célula u organismo que posee una sola copia de cada cromosoma por núcleo.
- 37 Es el total de proteínas producidas en una célula en circunstancias específicas.
- 38 Proteína que se une a la secuencia reguladora u operador de un gen bloqueando su traducción.
- 39 Enzima que cataliza la separación de las dos bandas del DNA, acción previa a la duplicación.
- 40 Conjunto de la información genética total de un organismo, codificado en la secuencia de nucleótidos de su DNA.
- 41 Un gen mutado que hace que las células muestren una proliferación rápida e incontrolada, conduciendo a la producción de cáncer.
- 4 Ácido polinucleotídico con una secuencia genéticamente determinada, en su composición interviene el desoxitimidilato.
- 6 Es el total de moléculas de RNA que se producen dentro de una célula en determinadas circunstancias.
- 7 Así se designa a la célula que posee dos conjuntos homólogos de cromosomas por núcleo.
- 9 Organismos que necesitan la presencia de moléculas orgánicas complejas como nutrientes, para producir energía y sintetizar sus metabolitos.
- 12 Ácido, constituido por muchas moléculas de adenilato, guanilato, citidilato y uridilato.
- 13 Estructuras que resultan de la unión de las histonas al DNA y son las unidades estructurales de los cromosomas de los eucariotes.
- 14 Grupo de células, organismos o secuencias de DNA que son genéticamente iguales ya que proceden de un único antecesor.
- 15 Conjunto de tres nucleótidos del mRNA que por su participación con una porción del tRNA seleccionará un aminoácido.
- 19 Forma parte del dogma genético y es la fase en la que se sintetizan las proteínas.
- 22 La _____ molecular es la ciencia que estudia la estructura y función de los genomas.
- 23 Secuencia de nucleótidos frecuente en un gen de célula eucariota, que se transcribe pero que se elimina del RNA antes de la traducción.
- 25 Ciencia que estudia lo relacionado con la herencia.
- 26 Se llama así a las características externas de un individuo, debido a su composición genética y a su interacción con el entorno.
- 30 Complejos supramoleculares de proteínas y rRNA dedicados a la síntesis de polipéptidos.
- 31 Con este nombre se designa a la molécula de RNA, que se sintetiza a partir de DNA.
- 32 Región del núcleo de células eucarióticas en la que se transcriben y se procesan los RNA ribosómicos y en la formación de los ribosomas.
- 33 Proteínas de peso molecular bajo, con alto contenido de arginina y lisina, se encuentran unidas al DNA y las hay de 5 clases: H1, H2A, H2B, H3 y H4.
- 34 Análisis de los genomas completos.

VERTICALES

- 2 Es el resultado de modificaciones en el DNA que pueden deberse -entre otras causas- a radiaciones, modificaciones espontáneas o acción de xenobióticos ya sean naturales o artificiales.
- 3 Es la descripción de un organismo que tiene genes de otro, los que han sido incorporados en su genoma mediante la recombinación de DNA.

RESPUESTA AL PROBLEMA BIOQUÍMICO

Pregunta 1. La digestión con cualquiera de las enzimas de restricción P, K, A o C en forma individual (Fig. 1 carril a) da como resultado un único fragmento, lo cual indica que este ADN se encuentra en forma circular, ya que al ser cortado en un único sitio en ambas cadenas, se lineariza y su comportamiento electroforético se debe únicamente a su tamaño y no a su forma. Si el ADN muestra fuera lineal, el corte con una de éstas enzimas de restricción daría como resultado dos fragmentos. Además el tamaño del fragmento indica el peso molecular de la molécula de ADN (43Kb).

Pregunta 2 . La figura 2 esquematiza la interpretación de los resultados obtenidos del patrón de restricción.

Podemos escoger cualquier sitio de restricción único como punto de origen de la molécula, por ejemplo el sitio para P (Fig. 2, No. 1. La doble digestión P + K da como resultado dos fragmentos (Fig. 1, carril b), por lo que el sitio de restricción para K está 3 kb alejado del sitio de P, con la posibilidad de que esté en cualquiera de las dos orientaciones (Fig. 2 No. 2) Lo mismo puede decirse por la doble digestión P + A (Fig. 2, No. 3) donde el sitio de A está a 12 kb del sitio de P (Fig. 1, carril c). Para discriminar entre las cuatro posibles orientaciones, la triple digestión P + A + K (Fig. 1, carril d) da como resultado que la banda de 12 kb producto de la digestión con A conserva su tamaño, mientras que la banda de 31 kb es cortada por K, dando como resultado una banda de 29 kb y otra de 2 kb (Fig. 1, carril d). Por lo tanto los sitios de A y K se encuentran cada una en lados opuestos al sitio de P (Fig. 2 No. 4.), ya que si estuvieran del mismo lado, la banda de 12 Kb producto de A tendría que ser cortada por K y este no es el caso. Cabe aclarar que también es válido representar la molécula en espejo de la mostrada en el paso 4 de la figura 2.

La digestión P + C (Fig 1, carril e) da como resultado dos fragmentos de tamaños 25 y 18 kb, aunque no conocemos de qué lado está el sitio para C (Fig. 2. No. 5). La triple digestión P + A + C (Fig. 1, carril f) indica que la banda de 12 kb producto de la digestión con A se conserva, mientras que la otra banda de 29 kb es cortada por C a una distancia de 5 kb del sitio de A. Por lo tanto, el mapa de restricción con estas cuatro enzimas de restricción es el indicado en el paso 6 de la figura 2 o su imagen en espejo.

Pregunta 3. La hibridación con la sonda para el citocromo b (*) en las dobles o triples digestiones que incluyen a la enzima A muestran un patrón constante de hibridación con la banda de 12 kb, producto de la digestión con A, por lo tanto el gen que codifica para el citocromo b se encuentra en algún lugar entre los sitios de P y A. Por otro lado, las

bandas que hibridan con la sonda para el ARNr 15s son diferentes a las que hibridan con el cyt b, por lo que este gen no se encuentra en la banda de 12 kb y se encuentra en algún lugar de los 31 kb del resto de la molécula. La triple digestión P + A + C indica que el ARNr 15s hibrida con el fragmento de 5 kb, por lo que este gen se encuentra entre los sitios de A y C de la molécula.

Conclusiones: Mapas de restricción más detallados pueden obtenerse utilizando otras enzimas de restricción con sitios únicos para considerarlos como puntos de origen y realizar dobles (o triples) digestiones con enzimas que tienen más sitios de corte dentro de las moléculas. Esto puede delimitar más aún la localización de secuencias importantes dentro del genoma de un organismo.

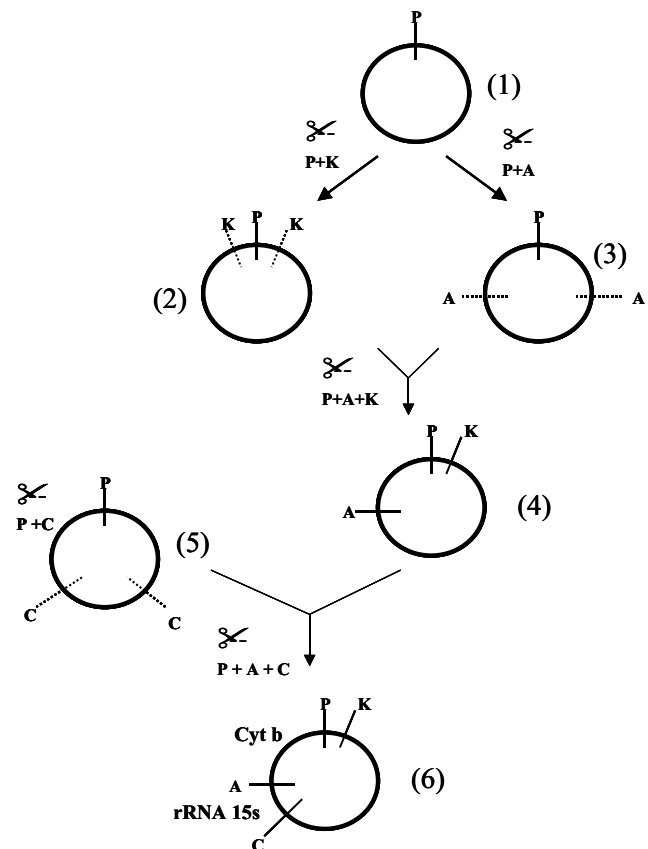
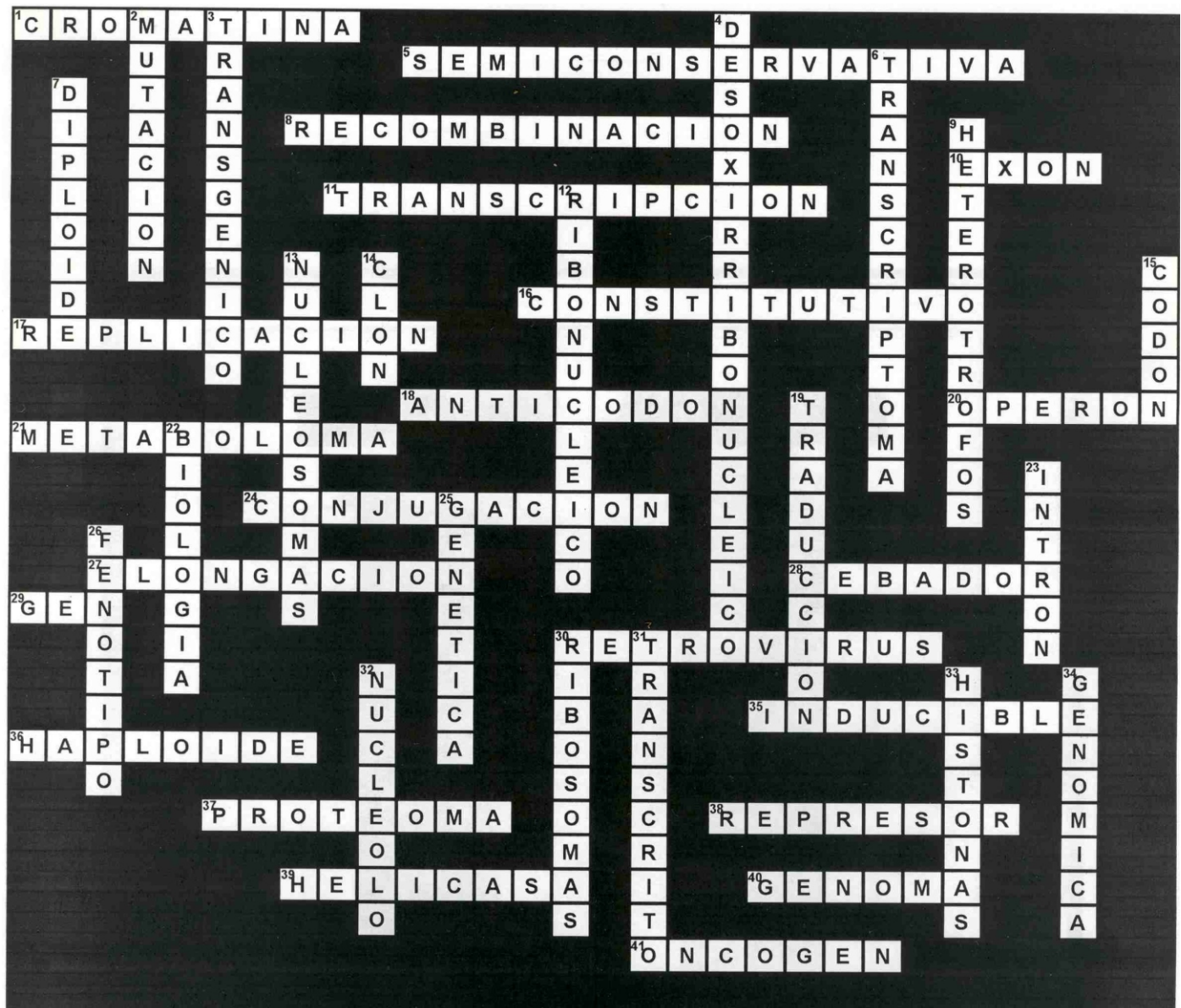


Figura 2: Mapa de restricción y localización de los genes en el mtDNA de *Kluyveromyces* reconstruido a partir de los patrones de restricción.

SOLUCIÓN CRUCIBIOQ

GENÉTICA



SEMANA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA 2004

XII CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA, A. C.

y

XXXI TALLER DE ACTUALIZACIÓN BIOQUÍMICA,

Organizado por el Departamento de Bioquímica,
Facultad de Medicina, U. N. A. M.

Fecha: del 9 al 13 de agosto de 2004

Lugar. Auditorio Raoul Fournier, Facultad de Medicina, U. N. A. M.

Informes e inscripciones:

Teléfonos: (55)5623-2170, (55)5623-2175 y Fax (55)5616-2419

Sra. Marivel Rojas García

XXXI TAB: comitetab@bq.unam.mx

XII Congreso: reb@laguna.fmedic.unam.mx

Visite nuestra página: <http://bq.unam.mx/%7Eevazquez/tab/>

Departamento de Bioquímica: <http://bq.unam.mx/>

Comités Organizadores

Del XXXI TAB

Dr. Oscar Flores Herrera

oflores@bq.unam.mx

Dr. Héctor Riveros Rosas

hriveros@servidor.unam.mx

Dr. Alejandro Sosa Peinado

asosa@bq.unam.mx

Dr. Edgar Vázquez Contreras

Del XII Congreso

Dra. Yolanda Saldaña Balmori

balmori@laguna.fmedic.unam.mx

Dra. Celia Virginia Sánchez Meza

sanchezvicky@hotmail.com

Dra. Rocío Salceda Sacanelles

rsalceda@ifc.unam.mx

XII CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA, A. C. 2004

La Semana de Educación Bioquímica 2004, que se realizará en el Auditorio Raoul Fournier de la Facultad de Medicina en la Universidad Nacional Autónoma de México del 9 al 13 de agosto del presente año, tendrá en sus actividades durante los días 9 y 10 al XII Congreso de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C. y los días 11, 12 y 13 se llevará a cabo el XXXI Taller de Actualización Bioquímica, ambas actividades organizadas con el apoyo del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM.

Una de las funciones de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C., es la de dar servicio e información tanto a sus Asociados como a los que no lo sean, en lo relacionado con la enseñanza de la Bioquímica, con la publicación de la Revista de Educación Bioquímica y con la organización del Congreso Anual.

Al igual que en el año anterior y tal como se había previsto, el tema central del Congreso será: **“Diagnóstico de la Enseñanza de la Bioquímica en México”** ya que sólo a través de algunos años podremos reunir información que nos permita acercarnos a conocer la realidad al respecto; durante el Congreso habrá conferencias magistrales y presentaciones libres.

La Asociación tiene el compromiso ante los bioquímicos del país, de poseer y en su caso proporcionar información de las universidades o centros de enseñanza superior en donde existan las carreras de Agronomía, Biología, Ciencias Químicas, Enfermería, Medicina, Nutrición, Odontología, Psicología, Veterinaria, u otra en donde se enseñe bioquímica.

Por tal razón es importante conocer las características de la materia de Bioquímica en las diferentes escuelas o facultades del campo biológico arriba mencionadas, tal es el caso de: A) los planes de estudio, B) los diferentes programas, C) la duración de ellos, D) los materiales de

apoyo (libros, prácticas u otros), E) los índices de inscripción, F) los porcentajes de acreditación, G) de reprobación, H) de deserción, etc.

Para realizar el diagnóstico propuesto y con la finalidad de dar mejor servicio, nos estamos dirigiendo por este conducto a todos los involucrados en el proceso: ya sean directivos de la correspondiente carrera, jefes de Departamento de Bioquímica, coordinadores de la materia, organizadores de curso y profesores, para invitarles a que participen en el XII Congreso de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C. presentando sus datos ya sea en forma oral o en cartel.

Para la participación es indispensable enviar un resumen que deberá ser escrito en letra Arial 10 a 11 puntos, con una extensión máxima de una cuartilla, a espacio sencillo y con un margen de 2.5 cm por lado. En el resumen se debe especificar: título (a mayúsculas), autores y adscripción, introducción, contenido, resultados, discusión y conclusiones. Le pedimos cuidar su presentación y ortografía pues los resúmenes serán publicados en las memorias que se elaborarán en ocasión del XII Congreso tal y como se envíen.

Al original de su trabajo, el cual no deberá tener borrones ni tachaduras, se anexarán de tres copias del mismo, además de la forma de registro y de la fotocopia del pago de su inscripción al Congreso deberá enviarse sin doblar por correo al apartado postal de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica o entregarlos personalmente a la Sra. Marivel García Rojas, en las oficinas de la Asociación en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, UNAM. Los trabajos también podrán enviarse por correo electrónico a cualquiera de las direcciones abajo mencionadas; no se aceptarán envíos por Fax. Se sugiere que la presentación del resumen se apegue al siguiente ejemplo:

LOS APOYOS DIDÁCTICOS EN LA ENSEÑANZA DE BIOQUÍMICA EN LA FACULTAD DE AGRONOMÍA DE LA UNIVERSIDAD DEL DESIERTO.

Isabel Trujillo Mier, Mariano Rodríguez Anaya y Carlos Báez Macías. Departamento de Bioquímica, Facultad de Agronomía, Universidad del Desierto. Av. Lluvia No.22, Acueducto, S. L. P.

RESUMEN...

Fecha límite para el envío de resúmenes: **8 de Julio de 2004.**

Rojas García en el Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM.

INFORMES: reb@bq.unam.mx Teléfono: 01 (55) 5623-2170 Fax: 01(55) 5618-2419

COSTOS

Socios:

Inscripción y pago de

Membresía anual MN \$ 300.00

No socios:

Inscripción MN \$ 350.00

El pago deberá hacerse en Sucursales del Banco BBVA Bancomer a nombre de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C. en la cuenta 0133718123 Sucursal Perisur (3517).

Enviar sus resúmenes junto con una copia de su depósito con sellos bancarios visibles, a: Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C. al Apartado Postal 70-281, C. P. 04510, México, D. F. o entregar a Sra. Marivel

COMITÉ ORGANIZADOR DEL CONGRESO

Dra. Yolanda Saldaña Balmori

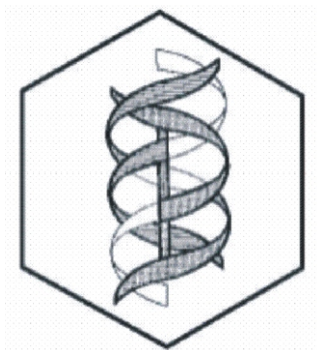
balmori@laguna.fmedic.unam.mx

Dra. Virginia Sánchez Meza

sanchezvicky@hotmail.com

Dra. Rocío Salceda Sacanelles

rsalceda@ifc.unam.mx





XII Congreso de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C.

9 y 10 de agosto de 2004, Auditorio Raoul Fournier, Facultad de Medicina, UNAM

FORMA DE REGISTRO

Nombre _____ Apellidos _____

Miembro de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C. Si ☐ No ☐

Jefe de Departamento ☐ Coordinador de la materia ☐ Profesor ☐

Nombre de la materia _____

Departamento _____

Escuela o Facultad _____

Universidad _____

¿Conoce la Revista de Educación Bioquímica (REB), antes BEB ? Si ☐ No ☐

¿La recibe? Si ☐ No ☐ En caso de no recibirla ¿le gustaría recibirla? Si ☐ No ☐

La REB estará disponible en Internet en próxima fecha, para incluirlo en el directorio envíenos su o sus:

Correo(s) E: _____

Domicilio Institucional

Calle y Número _____

Colonia _____ Ciudad _____

Estado _____ C. P. _____ Teléfono _____ Fax _____

Domicilio Particular

Calle y Número _____

Colonia _____ Ciudad _____

Estado _____ C. P. _____ Teléfono _____ Fax _____

Sitio donde desea recibir su correspondencia: Domicilio institucional ☐ Domicilio particular ☐

Trabajos enviados al Congreso

Número de resúmenes enviados: _____

Título de el o los trabajos:

Indique la forma en que desee hacer su presentación: Oral ☐ Cartel ☐ Indistinto ☐

Pago realizado a la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C. MN \$ _____

PROGRAMA

Lunes 9 de agosto de 2004

- 8:00 11:00 h **Registro e Inscripciones.**
- 11:00 11:15 h **INAUGURACIÓN de la Semana de Educación Bioquímica 2004**
Dr. José Narro Robles, Director de la Facultad de Medicina, UNAM
- 11:15 12:15 h **Conferencia**
EL TRIPANOTIÓN Y LA TRIPANOTIÓN REDUCTASA DE *Entamoeba histolytica*: UN
NUEVO “BLANCO” A DROGAS.
Dr. Raúl N. Ondarza Vidaurreta, Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina,
UNAM y Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud
Pública.
- 12:15 12:30 h **RECESO**
- 12:30 13:30 h **Conferencia**
ESTRATEGIA DE EVALUACIÓN CURRICULAR EN BIOQUÍMICA
Dr. Federico Martínez Montes, Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM
- 13:30 14:30 h **Presentaciones de trabajos (15-20 min cada uno).**
- 14:30 - 16:00 h **RECESO**
- 16:00 17:00 h **Conferencia**
LAS MITOCONDRIAS EN LA HERENCIA MATERNA
Dra. Graciela Meza Ruíz, Instituto de Fisiología Celular, UNAM.
- 17:00 17:30 h **RECESO**
- 17:30 18:30 h **Presentación del Observatorio de Visualización, UNAM “Ixtli” en la**
Dirección General de Servicios de Cómputo Académico, UNAM

Martes 10 de agosto de 2004

- 11:00- 12:00 h **Conferencia**
ANDRÓGENOS Y PROGESTINAS SINTÉTICAS EN CÁNCER DE MAMA
Dr. Gregorio Pérez Palacios, Coordinador de Investigación, Facultad de Medicina, UNAM
- 12:00- 13:00 h **Conferencia**
CIENCIA Y EDUCACIÓN: EL CONFLICTO HUMANO-TECNOLÓGICO
Dr. Leopoldo de Meis, Departamento de Bioquímica Médica, Instituto de Ciencias
Biomédicas, Universidad Federal de Río de Janeiro, Brasil
- 13:00- 13:15 h **Receso**
- 13:15- 14:30 h **Presentaciones de trabajos (15-20 min cada uno.)**
- 14:30 - 16:00 h **RECESO**
- 16:00 18:00 h **Presentaciones de trabajos (15-20 min cada uno.)**
- 18:00 19:00 h **CARTELES**
- 19:00 h **CLAUSURA del XII Congreso de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C.**

ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA, A C.

CONVOCATORIA PARA NUEVOS SOCIOS

Se invita a los profesores de Bioquímica y ciencias afines, de los distintos centros educativos del país a inscribirse como miembros activos.

Requisitos:

- 1.- Ser Profesor de Bioquímica o materia afín
- 2.- Presentar carta solicitud
- 3.- Ser propuesto por dos socios activos
- 4.- Presentar *curriculum vitae* el cual será evaluado por la Comisión de Admisión
- 5.- Pago de registro MN \$ 200.00 (el pago deberá hacerse en las sucursales del Banco BBVA Bancomer a nombre de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A C en la cuenta 0133718123 Sucursal Perisur (3517) en México, D F y entregar comprobante)

Beneficios:

- 1.- Durante la asistencia al Congreso Anual de la Asociación:
 - a) Actualización en diversos temas.
 - b) Establecer lazos de comunicación entre los docentes a nivel nacional.
 - c) Información editorial de libros de bioquímica.
 - d) El pago anual de su membresía incluye un descuento en el pago de la inscripción al Congreso.
- 2.- Acceso a información de interés:
 - a) Derecho a recibir la Revista de Educación Bioquímica (REB).
 - b) Acceso a un banco de preguntas de la materia.
 - c) Apoyos didácticos para la impartición de la clase.
 - d) Nombres y direcciones de los miembros de la Asociación.
 - e) Acceso al directorio de Departamentos de Bioquímica de diferentes universidades.
 - f) Disponer, una vez elaborado, de un catálogo de información de programas de bioquímica.
- 3.- Asesoría para la elaboración de posibles publicaciones en la REB.
- 4.- Vinculo entre la Sociedad Mexicana de Bioquímica, A C y las universidades del país, para la organización de cursos de difusión, seminarios, pláticas o conferencias.

XXXI TALLER DE ACTUALIZACIÓN BIOQUÍMICA

Departamento de Bioquímica Facultad de Medicina, UNAM
Auditorio Raúl Fournier, del 11 al 13 de agosto de 2004.

MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES
8:30-9:30 Registro e Inscripciones	9:00-10:10 Dr. Rogelio Hernández Instituto Nacional de la Nutrición <i>"Inmunopatología de la tuberculosis pulmonar experimental"</i>	9:00-10:10 Dr. Guillermo Elizondo: CINVESTAV, IPN <i>"Uso de Ratones Transgénicos en la Farmacología y Toxicología"</i>
9:30-10:00 INAUGURACIÓN		
10:00-11:15 Dr. Leopoldo De Meis Universidad Federal de Río de Janeiro, Brasil <i>"El mecanismo de transducción de energía en sistemas biológicos"</i>	10:10-11:20 Dr. Julio Polaina Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Valencia, España <i>"Ingeniería molecular de enzimas implicadas en la digestión de carbohidratos"</i>	10:10-11:20 Dr. Luis Vaca Instituto de Fisiología Celular, UNAM <i>"RNA interferente: una herramienta y un novedoso mecanismo de regulación génica"</i>
11:15-11:40 RECESO	11:20-11:40 RECESO	11:20-11:40 RECESO
11:40-12:50 Dr. Alfredo Saavedra Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo <i>"Papel patofisiológico del óxido nítrico mitocondrial"</i>	11:40-12:50 Dr. Gustavo Viniegra Universidad Autónoma Metropolitana: Iztapalapa <i>"La ingeniería metabólica requiere una nueva didáctica de la bioquímica (el caso de la glucólisis)"</i>	11:40-12:50 Dr. Félix Recillas Instituto de Fisiología Celular, UNAM <i>"Participación de la estructura de la cromatina en la regulación de la expresión génica"</i>
12:50-14:00 Dr. Ricardo Tapia Instituto de Fisiología Celular, UNAM <i>"Mecanismos de Neurodegeneración"</i>	12:50-14:00 Dra. Rosario Muñoz Facultad de Química, UNAM <i>"Genio y figura de la betaina aldehído deshidrogenasa"</i>	12:50-14:00 Dra. Estela Sánchez Facultad de Química, UNAM <i>"Mecanismos de control traduccional en plantas"</i>
14:00-16:00 COMIDA	14:00-16:00 COMIDA	14:00-14:20 CLAUSURA
16:00-17:00 Dr. Leopoldo De Meis Universidad Federal de Río de Janeiro, Brasil <i>"La mitocondria en 3 actos"</i> Proyección de audiovisual comentado por el propio autor. (Auditorio Guevara Rojas, Fac. Medicina, UNAM)	16:00-17:00 Dr. Gustavo Viniegra UAM: Iztapalapa <i>"La ingeniería metabólica requiere una nueva didáctica de la bioquímica (el caso de la glucólisis)". Segunda Parte</i>	
	17:00-18:00 Dr. Fernando Basurto Universidad del Estado de Morelos Presentación: <i>"La Guía Interactiva de Química"</i>	17:00-18:00 Dra. Geneviève Lucet Dir. Gral. Computo Académico, UNAM <i>"Realidad Virtual como una herramienta para el desarrollo de las ciencias Biomédicas III"</i> Sala Ixtli, en DGSCA
18:30-19:30 Dra. Geneviève Lucet Dir. Gral. Computo Académico, UNAM <i>"Realidad Virtual como una herramienta para el desarrollo de las ciencias Biomédicas I"</i> Sala Ixtli, en DGSCA	18:30-19:30 Dra. Geneviève Lucet Dir. Gral. Computo Académico, UNAM <i>"Realidad Virtual como una herramienta para el desarrollo de las ciencias Biomédicas II"</i> Sala Ixtli, en DGSCA	

VOCABULARIO INGLÉS ESPAÑOL DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

(4^a entrega)

GONZALO CLAROS,¹ VERÓNICA SALADRIGAS² Y DIEGO GONZÁLEZ-HALPHEN³

Artículo reproducido con autorización de Panacea@, Boletín de Medicina y Traducción 2003; 4 (13-14) 239-250. <http://www.medtrad.org/panacea/indicegeneral/n13%2D14%5Ftradyterm%2Dbiologiamolecular.pdf>

AFLP: AFLP.

AMPLIFIED FRAGMENT-LENGTH POLYMORPHISM.

AFLP fingerprints: polimorfismo de la longitud de fragmentos amplificados.

AMPLIFIED FRAGMENT-LENGTH POLYMORPHISM.

amplicon: amplicón.

Conjunto de moléculas de ADN idénticas que resulta de una reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Es esencialmente un clon molecular. Véase CLONE y PCR.

amplified fragment-length polymorphism: polimorfismo de la longitud de fragmentos amplificados. Es una variante de la técnica de la huella genética (*DNA fingerprinting*) que se basa en la amplificación selectiva, mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR), de fragmentos procedentes de la digestión de un ADN genómico con un par de enzimas de restricción.

Véase DNA FINGERPRINTING.

Observación: el método original de Pieter Vos y cols. consta de tres etapas: 1) la digestión del ADN con un par de enzimas de restricción (p. ej.: *EcoRI* y *MseI*) y el ligamiento de oligodesoxinucleótidos bicatenarios (adaptadores) a los extremos de los fragmentos producidos; 2) la amplificación selectiva de un conjunto de esos fragmentos mediante un par de cebadores complementarios de los adaptadores y de las secuencias de reconocimiento de las enzimas de restricción (un cebador para los extremos escindidos con *EcoRI* y el segundo cebador para los extremos escindidos con *MseI*; véase el esquema). Los cebadores disponen de tres nucleótidos sobrantes en su extremo 3' (los nucleótidos «selectivos», véase figura 1), que sólo reconocerán (y permitirán amplificar) los fragmentos de restricción que tengan los correspondientes tres nucleótidos complementarios flanqueando el sitio de restricción, reduciendo de forma considerable (1/16 por cada nucleótido selectivo) el número de fragmentos que se amplifican; 3) el análisis de los fragmentos amplificados en un gel de electroforesis. Este método puede generar una huella genética a partir de

cualquier muestra de ADN, sin importar su origen ni complejidad, sin conocimiento previo de secuencia alguna y sin los inconvenientes de otros métodos de tipificación que son extremadamente sensibles a las condiciones de reacción, a la calidad del ADN y a las variaciones de temperatura. Permite, además, la amplificación simultánea de un gran número de fragmentos de restricción (generalmente de 50 a 100) en cada análisis realizado.

Los cebadores de AFLP constan de tres partes: una secuencia de base, complementaria del adaptador (en verde); otra, que es complementaria de la secuencia de reconocimiento de la enzima de restricción (en negro), y tres nucleótidos sobrantes ("selectivos", en rojo) para la amplificación específica del fragmento de restricción que contenga los respectivos nucleótidos complementarios de los selectivos.

Cebador de sitios *EcoRI* 5'-GACTGCGTACC AATTC NNN-3'

Cebador de sitios *MseI* 5'-GATGAGTCCTGAG TAA NNN-3'

Figura 1

Amino acid: aminoácido.

Unidad estructural de una proteína (Fig. 2). Es un ácido orgánico compuesto de un grupo amino (-NH₂), un grupo carboxilo (-COOH), un átomo de hidrógeno (-H) y un grupo distintivo o radical (-R) unidos a un átomo de carbono central (denominado «carbono α» por ser adyacente al grupo carboxilo; no marcado en la figura 2). En un medio acuoso de pH neutro, los aminoácidos individuales existen predominantemente como iones bipolares o dipolos (zwitteriones).

Observación: por aminoácido debe entenderse casi siempre un ácido orgánico que lleva el grupo amino en el carbono 2 (α) de la cadena hidrocarbonada, y menos frecuentemente en el carbono 3 (β). El hecho de que el carbono α esté rodeado de cuatro grupos diferentes le confiere actividad óptica a cada aminoácido, que entonces puede existir en dos formas especulares (isómeros) distintas: la forma levógira (L) y la forma dextrógira (D). Los aminoácidos naturales son todos levógiros. Se conocen en la actualidad 20 radicales (-R) distintos, de

1 Doctora en Ciencias Biológicas, con especialización en Biología Molecular por la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (Argentina). Traductora y revisora. Novartis Pharma AG, Basilea (Suiza). 2 Doctor en Ciencias. Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Universidad de Málaga (España). Dirección para correspondencia: claros@uma.es. 3 Investigador titular B de tiempo completo, Departamento de Genética Molecular, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México, México D. F. (México).

naturaleza tanto alifática como aromática, que dan lugar a los 20 aminoácidos naturales conocidos. Estos aminoácidos se representan con un símbolo universal de una o tres letras, a saber: alanina (A, Ala), arginina (R, Arg), asparragina (N, Asn), ácido aspártico (D, Asp), cisteína (C, Cys), glutamina (Q, Gln), ácido glutámico (E, Glu), glicocola o glicina (G, Gly), histidina (H, His), isoleucina (I, Ile), leucina (L, Leu), lisina (K, Lys), metionina (M, Met), fenilalanina (F, Phe), prolina (P, Pro), serina (S, Ser), treonina (T, Thr), triptófano (W, Trp), tirosina (Y, Tyr) y valina (V, Val). La asparragina y la glutamina son los derivados sin carga neta (las formas bipolares iónicas o *zwitteriones*) de los ácidos aspártico y glutámico, respectivamente, cuyos radicales (-R) son de naturaleza ácida a pH biológico. Cuando en una secuenciación no se distingue un compuesto del otro, se utiliza la nomenclatura «B, Asx» para la asparragina o el ácido aspártico, y «Z, Glx» para la glutamina o el ácido glutámico. Existen dos aminoácidos adicionales que se pueden incorporar de manera natural a las proteínas durante su síntesis: la selenocisteína (muy distribuida en la naturaleza y presente en algunas enzimas como la glutatión-peroxidasa y la formato-deshidrogenasa) y la pirrolisina (presente en las bacterias del género *Methanosarcina*, del dominio *Archaea*). Los aminoácidos 21 y 22 no tienen un codón propio y se insertan en las proteínas en el lugar de ciertos codones de finalización. Véase BUILDING BLOCK.

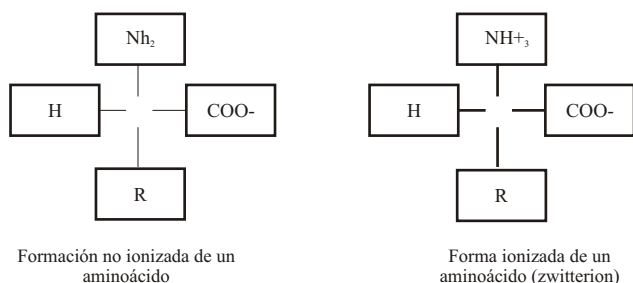


Figura 2

amino acid residue: residuo de aminoácido.

Aminoácido incorporado a un péptido o a una proteína.

Observación: la reacción de condensación que ocurre entre el grupo carboxilo de un aminoácido y el grupo amino de otro cuando ambos se unen a través de un enlace peptídico suele acompañarse de la pérdida de una molécula de agua (formada a partir del átomo de hidrógeno de uno y el grupo hidroxilo del otro). Debido precisamente a esa pérdida de un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo se habla entonces de «residuos» de aminoácidos. Dicho esto, cabe destacar que, en la práctica, suele hablarse de los *aminoácidos* (y no de los *residuos de aminoácidos*) de una proteína, excepto cuando se hace referencia a la secuencia de un polipéptido obtenida por la degradación de Edman.

antiport: cotransporte bidireccional.

Traslado de dos solutos de un lado a otro de una membrana biológica de forma simultánea y en direcciones opuestas. Véase COTRANSPORT.

Observación: en los libros de texto se traduce con frecuencia por «antiporte», pero en esos casos casi siempre se especifica que es un cotransporte bidireccional.

antiporter: antiportador.

Transportador de dos solutos en direcciones opuestas. Véase PORTER.

aptamer: aptómero.

Ácido nucleico sintético de unos 70-80 nucleótidos capaz de reconocer y unirse a una gran variedad de moléculas.

Observación: Los aptómeros fueron descubiertos en 1990, y desde entonces han cobrado una gran importancia en el ámbito de las técnicas diagnósticas por su capacidad de plegarse y de reconocer y unirse a dianas muy variadas (desde proteínas hasta iones metálicos, pasando por colorantes orgánicos, aminoácidos y péptidos, cofactores, aminoglucósidos, antibióticos y otros fármacos, análogos de base, nucleótidos, etc.). Se unen con una afinidad y especificidad semejantes a las que presentan los anticuerpos hacia sus antígenos; de hecho, pueden discriminar ligandos sobre la base de diferencias estructurales tan pequeñas como la presencia o la ausencia de un grupo metilo o hidroxilo, e incluso los enantiómeros de una misma sustancia. Son resistentes a endonucleasas o exonucleasas si se fabrican con nucleótidos modificados o se recubren sus extremos con ligandos específicos, y a ciclos consecutivos de desnaturalizaciones y renaturalizaciones por acción del calor u otros factores, característica poco frecuente en las proteínas, salvo las de los organismos termófilos. Se pueden marcar con cromóforos específicos (como la biotina o la fluoresceína). Hoy día es posible reemplazar los conjugados anticuerpo-enzima utilizados en el diagnóstico por conjugados aptómero-enzima, aunque todavía se desconoce la naturaleza de la interacción que tiene lugar entre estas moléculas y sus ligandos.

AP-PCR: AP-PCR.

ARBITRARILY PRIMED PCR.

arbitrarily primed PCR: PCR con cebado aleatorio.

Método sencillo y reproducible que permite obtener huellas de genomas complejos (*fingerprints*) utilizando cebadores de secuencia no especificada (sintetizados al azar) y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Comprende dos ciclos de amplificación del ADN en condiciones poco rigurosas (*low stringency*) y luego una reacción en cadena de la polimerasa en condiciones de mayor rigurosidad (*higher stringency*).

Observación: en este caso específico, *arbitrary* no significa «arbitrario» (irracional, injusto, caprichoso, subjetivo), sino «aleatorio» o «azaroso» (en su acepción de

based on a chance) y se refiere a la elección de los cebadores. De allí que, en la práctica, este método (AP-PCR) se confunda con otro prácticamente idéntico, el del ADN polimórfico amplificado al azar (RAPD). Véase DNA FINGERPRINTING y RANDOM AMPLIFIED POLYMORPHIC DNA.

balanced translocation: translocación recíproca.
TRANSLOCATION.

bioethics: bioética.

Estudio sistemático de los aspectos éticos (incluidas la percepción, las decisiones, la conducta y las políticas morales) de las ciencias biológicas en sentido amplio y de la asistencia sanitaria, utilizando una variedad de métodos éticos en un marco interdisciplinar.

Observación: de las numerosas definiciones de «bioética» que figuran en fuentes acreditadas, hemos escogido la que consta en la *Encyclopaedia of Bioethics* (dirigida por Warren T. Reich; 3.^a edición, 1995), que reza textualmente así: «The systematic study of the moral dimensions (including moral vision, decisions, conduct and policies) of the life sciences and health care, employing a variety of ethical methodologies in an interdisciplinary setting».

biotechnology: biotecnología.

Utilización de organismos vivos (usualmente microorganismos) o de algunos de sus constituyentes (generalmente enzimas) con fines industriales; ello incluye desde las tradicionales técnicas de fermentación industrial hasta, en los últimos tiempos, la utilización de plantas y animales transgénicos para producir proteínas recombinadas con fines alimentarios o terapéuticos.

building block: unidad estructural, monómero.
MONOMER MOLECULE.

cDNA: ADNc.
COMPLEMENTARY DNA.

cDNA library: genoteca de ADNc.

Colección de fragmentos de ADN complementario (ADNc) clonados en un vector, que en conjunto representan los genes que se transcriben en un organismo o tejido en un determinado momento. En los organismos eucariontes, la genoteca de ADNc sólo contiene secuencias exónicas dado que se construye a partir del ARNm celular (los intrones, las secuencias reguladoras y el ADN intergénico no están presentes en la molécula de ARNm madura). En cambio, en los organismos procariontes los genes carecen de intrones y se pueden clonar directamente a partir del ADN genómico (ADNg); en este último caso la genoteca de ADNc es equiparable a la genoteca de ADNg, salvo en lo que concierne a las regiones reguladoras. Véanse EXON, GENOMIC LIBRARY e INTRON.

Observación: el significado de «library» es «biblioteca» en español, voz de origen griego formada a partir de *biblio* (βιβλος, libro) y *teca* (θηκη, caja). En este caso los hipotéticos libros de la colección (teca) son genes o porciones génicas; la traducción correcta de *cDNA library* no es, pues, «biblioteca de ADNc», ni mucho menos «librería de ADNc», como se lee muchas veces en los libros de texto, sino «genoteca de ADNc».

clone: clon.

1. Conjunto de células o de organismos genéticamente idénticos, originados a partir de una única célula u organismo por reproducción asexual, por división artificial de estados embrionarios iniciales o por transferencia artificial de núcleos.

2. Conjunto de réplicas de un fragmento de ADN recombinado obtenido por técnicas de ingeniería genética. Véanse CLONING, GENETIC ENGINEERING y PCR.

Observación: son ejemplos de clones naturales las bacterias de una misma colonia, los gemelos humanos y los esquejes o estacas de un solo pie en las plantas. El ejemplo más conocido de un clon de laboratorio es la oveja Dolly, que se obtuvo por trasplante del núcleo de una célula de glándula mamaria de una oveja adulta a un óvulo al que se le había extirpado previamente el núcleo. Dolly nació de ese óvulo implantado en una madre de alquiler (*surrogate mother*).

clone, to: clonar.

Producir clones. Véanse CLONE y CLONING.

cloned DNA: ADN clonado.

Fragmento de ADN unido a un ADN heterólogo (el vector) que se ha multiplicado («replicado») en un organismo hospedador (el hospedero). Véanse CLONE y CLONING.

cloning: clonación.

1. Producción de moléculas, células u organismos clónicos (idénticos entre sí). En la naturaleza se producen clones naturales por procedimientos de reproducción asexual o agámica tales como la fisión, la mitosis, el injerto o la partenogénesis, entre otros.

2. En biología molecular, por «clonación de ADN» se entiende el aislamiento y la multiplicación de fragmentos de ADN específicos, lo cual se realiza en varias etapas. En primer lugar, el ADN de interés se purifica y digiere con enzimas de restricción, y los fragmentos de ADN obtenidos se insertan luego en vectores apropiados. Cada uno de estos fragmentos así recombinado (fragmento + vector) se introduce en células de bacterias o de levaduras que se reproducen por fisión o mitosis, de suerte que a medida que lo hacen se multiplica asimismo la secuencia recombinada que cada una alberga. Por otro lado, una célula puede contener múltiples copias del vector recombinado. A continuación, es relativamente fácil separar las células bacterianas o de levadura diluyéndolas

y dejándolas crecer en placas de agarosa para que formen la colonia correspondiente. Cada colonia representa el conjunto de descendientes de una misma célula y contiene, por consiguiente, una población homogénea de moléculas de ADN recombinado (el «clon»).

Observación: en los libros de texto figuran asimismo las variantes «clonado», «clonamiento» y «clonaje». Hay quienes desaconsejan el uso de esta última por tacharla de galicismo derivado del *clonage* francés (de hecho, la terminación *aje* es característica de muchas palabras que nos vienen del francés, como aterrizaje, coraje, cortometraje, demarraje, etc.). De todas las variantes (clonación, clonado, clonamiento y clonaje) sólo la primera está registrada en el Diccionario académico. Dése preferencia, pues, a la voz «clonación».

complementary DNA: ADN complementario.

ADN monocatenario transcrito a partir de una hebra de ARNm por medio de la retrotranscriptasa. En el laboratorio, el ARN de la doble hélice híbrida de ARN-ADN se destruye posteriormente con NaOH o con una ribonucleasa para poder sintetizar luego la segunda hebra de ADN con alguna ADN-polimerasa (por lo general, es el fragmento *Klenow* de la ADN-polimerasa I de *E. coli*).

contigs: cóntigos, contigs

Conjunto de clones que representan una región continua del genoma. Tienen idénticas secuencias de nucleótidos en alguno de sus extremos y, por eso, se pueden superponer.

Observación: según John Sulston, *contig* es una palabra inventada por Rodger Staden para designar a las regiones genómicas cubiertas por clones solapados. Su traducción por «secuencia contigua» o por «clones contiguos» no transmite la noción de superposición implícita en este neologismo.

copy DNA: ADN complementario.

COMPLEMENTARY DNA.

cotransport: cotransporte.

Traslado simultáneo de dos solutos de un lado a otro de una membrana biológica, bien en la misma dirección (cotransporte unidireccional o simporte) o bien en direcciones contrarias (cotransporte bidireccional o antiporte). Véanse ANTIPORT y SYMPORT.

Observación: con frecuencia se utiliza como sinónimo de «cotransporte unidireccional» (simporte), pues, a menos que se especifique otra cosa, se sobreentiende que el transporte simultáneo de dos solutos ocurre en la misma dirección.

countertransport: cotransporte bidireccional.

ANTIPORT.

DNA cloning: clonación de ADN.

CLONING.

Observación: con frecuencia se utiliza como sinónimo de «ingeniería genética». Véase genetic engineering.

DNA fingerprinting: huella genética.

Tipificación genética de un individuo sobre la base de variaciones presentes en su secuencia de ADN. En la práctica es la pauta de distribución de fragmentos de restricción del ADN en una placa autorradiográfica que, a modo de un código de barras, es propia de cada individuo.

Observación: en el ámbito de la medicina legal se conoce más comúnmente con el nombre de *DNA profiling*, aunque no sean exactamente lo mismo, pues la última es una huella genética de segunda generación. Debemos este invento a Alec J. Jeffreys y cols., que fueron los primeros en concebirla como prueba de identificación parental o individual en 1985 (*individual-specific 'fingerprints' of human DNA*). Se basa en el hecho de que en el genoma humano existen regiones de gran variabilidad que difieren en cada persona (salvo entre gemelos). Cada una de esas regiones (figura 3), también conocidas como «minisatélites de ADN», consiste en un número variable de repeticiones de nucleótidos en tándem (*VNTRs*, *variable number of tandem repeats*). Cada repetición tiene a su vez una secuencia básica en común (*core sequence*) con otras VNTR polimórficas, además de secuencias que le son específicas (véase la figura 1). Después de purificar el ADN y cortarlo con enzimas de restricción que dejan intactos los minisatélites, los fragmentos polimórficos obtenidos se separan por electroforesis (figura 4) y se hibridan con una sonda radiactiva complementaria, ya sea de las regiones comunes (*multi-locus probe*, *MLP*) o bien de las regiones específicas de las VNTR (*singlelocus probe*, *SLP*). Las autorradiografías resultantes revelan, en el primer caso, una serie de bandas en escalera (cada una correspondiente a una región hipervariable o a un minisatélite en particular), y en el último caso, sólo dos bandas, una que corresponde al alelo paterno y otra al alelo materno del minisatélite específico. En castellano, la técnica de Jeffreys se conoce con diversos nombres, a saber: huella digital, impronta de ADN, huella genómica, identificación dactilar, huella dactilar del ADN e impronta genética, por citar los más usuales. Véanse DNA PROFILING, MINISATELLITE y RESTRICTION MAP.

DNA profiling: perfil de ADN.

Método para identificar individuos por las características únicas de su ADN. Es, en esencia, una huella genética de segunda generación, que incorpora una reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se utiliza mucho en las pruebas de paternidad o para determinar la posible implicación en un crimen de un sujeto sospechoso. Véase DNA FINGERPRINTING.

Observación: se diferencia de una huella genética convencional en que no hace falta disponer de una gran cantidad de ADN en buen estado y en que la muestra (usualmente de sangre o saliva, o de la mucosa bucal) es

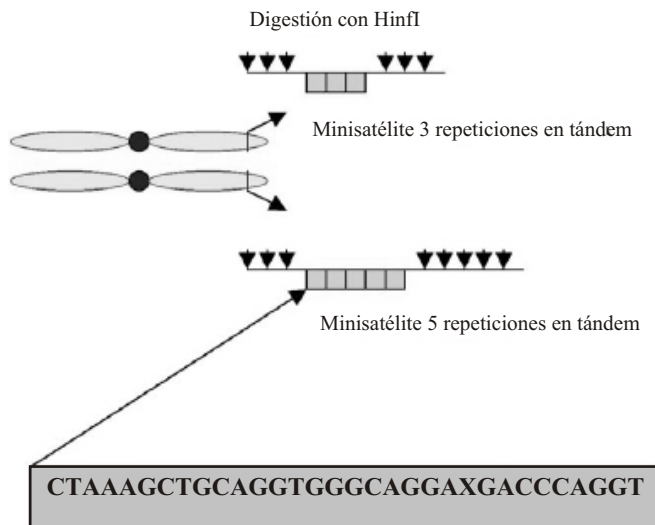


Figura 3

Se indican dos cromosomas homólogos con minisatélites (VNTR) en sus extremos. El locus correspondiente a la región del minisatélite (banda cromosómica ampliada) es heterocigoto con respecto a la longitud de la región (un alelo dispone de tres y el otro de cinco repeticiones en tándem). La digestión con HinfI (flechas) escinde y separa los minisatélites del resto de la molécula.

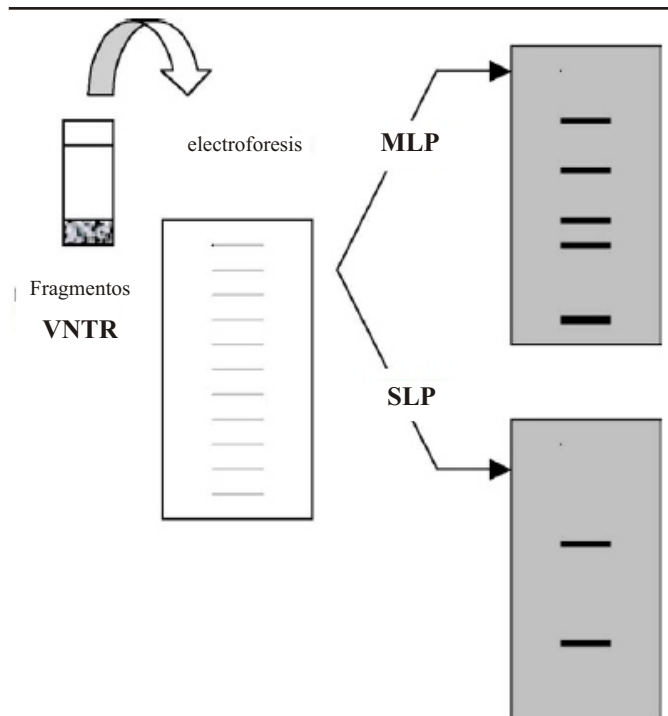


Figura 4

Las VNTR (los minisatélites en este caso) procedentes de muchos locus se separan por electroforesis y se transfieren a una membrana de nilón o nitrocelulosa. La hibridación posterior con una sonda que reconoce una secuencia en común de estas VNTR (sonda «multilocus» o MLP) revela una pauta de distribución de fragmentos de ADN semejante a un «código de barras». Si en cambio se utiliza una sonda que reconoce la secuencia específica de un locus dado (sonda «unilocus» o SLP), sólo se observan dos bandas correspondientes al minisatélite específico, una del alelo materno y la otra del paterno.

objeto de una reacción en cadena de la polimerasa con cebadores fluorescentes que amplifican determinadas regiones hipervariables del ADN. Estas regiones, que no están circunscritas a los extremos de los cromosomas, como en el caso de los minisatélites, sino que se encuentran dispersas en el genoma, reciben el nombre de *short tandem repeats* (STR) o «microsatélites»; en general, la amplificación de tres o cuatro de estas regiones (locus) suele ser suficiente para obtener resultados concluyentes. Luego, el ADN amplificado se separa por electroforesis en un tubo capilar, y a medida que los fragmentos migran por el capilar un detector lee las marcas fluorescentes con la ayuda de una fuente de luz láser. Las señales digitales del láser son a su vez leídas e interpretadas por un programa informático específico, que elabora un gráfico. En éste, cada región de STR se visualiza como dos picos, correspondientes a los alelos paterno y materno, pero si no hay polimorfismo en esa región de STR (es decir, si los alelos materno y paterno son de igual longitud), sólo se visualiza un pico. Véanse DNA FINGERPRINTING, GENETIC POLYMORPHISM, MICROSATELLITE y SHORT TANDEM REPEATS.

EF-G: EF-G.

Factor de elongación de *E. coli* que promueve el desplazamiento, dependiente de trifosfato de guanosa (GTP), del peptidil-ARNt del sitio A al sitio P del ribosoma. En *E. coli* se conoce asimismo con el nombre de *translocase* (translocasa).

Observación: en la clasificación del Comité de Nomenclatura de la Unión Internacional de Bioquímica y Biología Molecular (NC-IUBMB) es una de las enzimas de la clase EC 3.6.1.48 de las hidrolasas. El nombre común de una enzima de esta clase es *protein-synthesizing GTPase* (GTPasa sintetizadora de proteínas), y el nombre sistemático es *GTP phosphohydrolase (mRNA translation-assisting)* (GTP-fosfohidrolasa [auxiliar de traducción del ARNm]). Véase TRANSLOCATION.

EST: EST.

EXPRESSED SEQUENCE TAGS

expressed sequence tags: etiquetas de secuencia expresada. Pequeños segmentos secuenciados a partir de los extremos de clones de ADN complementario (ADNc). Una EST se obtiene mediante una sola secuenciación automática y parcial de uno de los cientos de clones seleccionados al azar de una genoteca de ADNc. Las EST sirven para descubrir genes desconocidos, mapear un genoma o identificar las regiones codificantes de éste. Véase PHYSICAL MAP.

Observación: en castellano circula asimismo la variante «rótulos de secuencia expresada». En efecto, la palabra *tag* (sust.) tiene el sentido figurado de un pequeño trocito de información que sirve para identificar algo (*a marker made usually of cardboard plastic or metal and used for*

identification or classification), acción que denota el verbo correspondiente, que es *to tag* (*to tag human genes*: identificar genes humanos). El primero en utilizar EST con vistas a la secuenciación del genoma humano fue Craig Venter en 1991 (aunque John Sulston atribuye la técnica a Paul Schimmel y colaboradores, quienes la utilizaron por primera vez en 1983 para buscar genes que se expresan en músculos). Por entonces, ya existían unas secuencias de nucleótidos que se estaban convirtiendo en los marcadores convencionales del mapa físico del genoma humano, conocidas con el nombre de STS (*sequence-tagged sites*). Las EST de Venter tenían la ventaja de que representaban una pequeña porción del genoma que se transcribía, editaba y traducía (si procedía), es decir, que se «expresaba» en la célula en un determinado momento y correspondían, por lo tanto, a regiones codificantes. La secuenciación automática y rápida de poco más de seiscientos clones de ADNc seleccionados al azar de una genoteca de ADNc comercial permitió a Venter obtener rápidamente 609 EST del genoma humano que luego se clasificaron en ocho grupos por su semejanza con secuencias registradas en las bases de datos GenBank, PIR o ProSite. En 1995, los investigadores de instituciones públicas y privadas habían aislado más de 170 000 EST, que se utilizaron para identificar más de la mitad de los 60 000 u 80 000 genes que por entonces se estimaba que tenía el genoma humano.

forensic DNA typing: perfil de ADN.
DNA PROFILING.

gene bank: genoteca.
Puede ser de ADNg o de ADNc. Véanse CDNA LIBRARY y GENOMIC LIBRARY.

gene cloning: clonación génica.
CLONING.

Observación: con frecuencia se utiliza como sinónimo de «ingeniería genética». Véase GENETIC ENGINEERING.

gene library: genoteca.
Puede ser de ADNg o de ADNc. Véanse CDNA LIBRARY y GENOMIC LIBRARY.

gene manipulation: ingeniería genética.
GENETIC ENGINEERING.

genetic engineering: ingeniería genética.
Conjunto de técnicas de manipulación de ácidos nucleicos con fines diversos, que sirven en última instancia para incorporar secuencias de ADN específicas de forma heredable dentro de un organismo. Todas estas técnicas tienen un denominador común, que es la clonación del ADN de interés. Véase CLONING.

Observación: una vez que el ADN ha sido clonado, se

pueden multiplicar los clones individuales en cualquier momento y obtener un fragmento de ADN recombinado en cantidad suficiente, a partir de lo cual se abren diversas posibilidades, tanto en el ámbito de la investigación pura (estudio de la estructura y la función de un gen) y aplicada (obtención de plantas o animales transgénicos), como en la esfera médica (diagnóstico y tratamiento de enfermedades). Desde hace unos años, un método conocido como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite multiplicar una secuencia de nucleótidos sin necesidad de la clonación clásica, con la ayuda de cebadores específicos. Puede decirse que la ingeniería genética nació en el año 1973, con el primer experimento de transformación celular y clonación de ADN llevado a cabo por los estadounidenses

Stanley Cohen y Herbert Boyer. Estos investigadores habían logrado unir por vez primera un fragmento de ADN a un plásmido que servía de vector, de tal manera que al introducir la molécula construida (el constructo) en una población de bacterias, el fragmento recombinado fue capaz de transmitirse al conjunto de sus descendientes. La ingeniería genética se conoce asimismo con otros nombres, a saber: manipulación génica (*gene manipulation*), modificación génica (*genetic modification*), tecnología de ADN recombinado o recombinante (*recombinant DNA technology*), clonación génica (*gene cloning*), clonación molecular (*molecular cloning*), nueva genética (*new genetics*) y clonación de ADN (*DNA cloning*).

genetic fingerprinting: huella genética.
DNA FINGERPRINTING.

genetic map: mapa genético.
Representación gráfica de las distancias relativas que separan los locus de genes no alélicos en un cromosoma. Los mapas genéticos clásicos se construyen a partir de análisis de recombinación meiótica o mitótica, y sólo permiten localizar genes de fenotipo claramente distinguible (con una función bien aparente). También se conoce como «mapa de ligamiento». La distancia entre dos locus la «distancia genética» se mide en centimorgans (cM). Un centimorgan equivale a un 1% de gametos recombinantes.

Observación: en opinión de los entendidos, debería desterrarse el centimorgan como unidad de recombinación, por inducir a error (el prefijo centi-normalmente significa la centésima parte de algo, cuando éste no es el caso), y reemplazarlo definitivamente por el morgan (M).

genetic marker: marcador genético.

1. Cualquier gen de expresión fenotípica fácilmente distinguible que sirva para identificar al individuo o a la célula que lo lleva, o como sonda para marcar un núcleo celular, un cromosoma o un locus. En esta acepción es

prácticamente sinónimo de «marcador molecular».

2. Cualquier diferencia fenotípica heredable utilizada en análisis genéticos.

3. Cualquier diferencia entre alelos de un mismo gen que permita detectar episodios de recombinación y facilitar así la identificación de un nuevo genotipo (recombinado) por su peculiar expresión fenotípica.

genetic modification: ingeniería genética.
GENETIC ENGINEERING.

genetic polymorphism: polimorfismo alélico.

Existencia de múltiples alelos para un mismo locus en la población de individuos. Algunas de las diferencias entre las variantes alélicas pueden detectarse comparando los mapas de restricción de distintos individuos, con independencia de que los cambios de secuencia puedan alterar o no el fenotipo. Véanse PHENOTYPE y RESTRICTION MAP.

genEthics: genoética.
GENETHICS.

genethics: genoética.

Estudio de las cuestiones éticas, sociales o ambientales relacionadas con la utilización de las técnicas de la ingeniería genética, la biotecnología y otras ramas científicas conexas.

genomic library: genoteca de ADNg.

Colección de fragmentos de ADN genómico (ADNg) clonados en un vector, que en conjunto representan el genoma de un organismo. Véase cDNA library y cloning.

Observación: el significado de «library» es «biblioteca» en español, voz de origen griego formada por *biblio* (βιβλος, libro) y *teca* (θηκη, caja). En este caso los hipotéticos libros de la colección (*teca*) son trozos de ADN; la traducción correcta de genomic library no es, pues, «biblioteca genómica», ni mucho menos «librería genómica», como se lee muchas veces en los libros de texto, sino «genoteca de ADNg».

genomics: genómica.

Ciencia que aborda el estudio de la estructura, el funcionamiento y los cambios evolutivos de los genomas de los organismos vivos valiéndose de herramientas diversas, como la bioinformática y las micromatrices (microarreglos u microordenamientos) de ADN («chips» de ADN o «biochips»). Según el objetivo perseguido, puede dividirse en genómica estructural (*structural genomics*), genómica funcional (*functional genomics*) y genómica evolutiva (*evolutionary genomics*). La genómica estructural permite construir mapas de ARN transcritos, así como mapas físicos y genéticos para cada especie; la genómica funcional posibilita el análisis simultáneo de un gran número de genes en respuesta a un

determinado estímulo. A diferencia de la ingeniería genética clásica, que se limita al análisis y a la caracterización de genes concretos de los organismos, en la genómica moderna se consideran los genomas de los individuos como un sistema dinámico. De esta manera es posible analizar cómo el genoma cambia con el tiempo, interactúa e influye en las rutas metabólicas y la fisiología de un organismo.

genotype: genotipo.

1. Constitución genética de un organismo. Comprende toda la información genética codificada en el ADN cromosómico y extracromosómico.

2. Constitución genética con respecto a los alelos de uno o varios locus en estudio. Si se estudian los genes responsables de determinados caracteres, el resto del genotipo se denomina *residual genotype* o *background genotype*.

library: genoteca.

Puede ser de ADNg o de ADNc. Véanse CDNALIBRARY y GENOMIC LIBRARY.

linkage map: mapa de ligamiento.
GENETIC MAP.

molecular cloning: clonación molecular.
CLONING.

Observación: con frecuencia se utiliza como sinónimo de «ingeniería genética». Véase GENETIC ENGINEERING.

monomer molecule: monómero.

Molécula que es objeto de una polimerización y proporciona las unidades constitucionales de la estructura básica de una macromolécula (p.ej.: los aminoácidos constituyen los monómeros o las unidades estructurales repetidas de las proteínas, que son polímeros naturales).

mutual translocation: translocación recíproca.
TRANSLOCATION.

nested PCR: PCR interna, PCR anidada.

Técnica que comporta dos reacciones en cadena de la polimerasa (PCR) sucesivas, con dos pares de cebadores distintos, de tal modo que los cebadores utilizados en la segunda PCR (*internal* o *nested PCR*) flanqueen una región genómica amplificada en la primera reacción en cadena (*external PCR*), como ilustra la figura 5. El método de la PCR interna se utiliza sobre todo cuando se tienen pequeñas cantidades del ADN de interés o cuando se quieren evitar las amplificaciones inespecíficas que a veces se observan con la PCR clásica, dado que en cada etapa se realiza un número menor de ciclos (las PCR de muchos ciclos conllevan a menudo errores de lectura y de síntesis, debido, entre otras cosas, a la falta de fidelidad de la polimerasa Taq). Además, si el producto de la primera

PCR es el resultado de una amplificación inespecífica, el segundo par de cebadores internos no reconocerá la secuencia complementaria, y por consiguiente no habrá amplificación. Véase AMPLICON.

Observación: aunque el método en sí comprende dos reacciones en cadena de la polimerasa consecutivas, lleva el nombre de la segunda PCR (la *internal PCR* o *nested PCR*) por ser esta segunda reacción la que aporta el amplicón de interés. En castellano es más frecuente la denominación «PCR anidada», donde el adjetivo «anidado» se utiliza en sentido figurado como sinónimo de «interno», en referencia a los cebadores que se hibridan con regiones internas del primer amplicón.

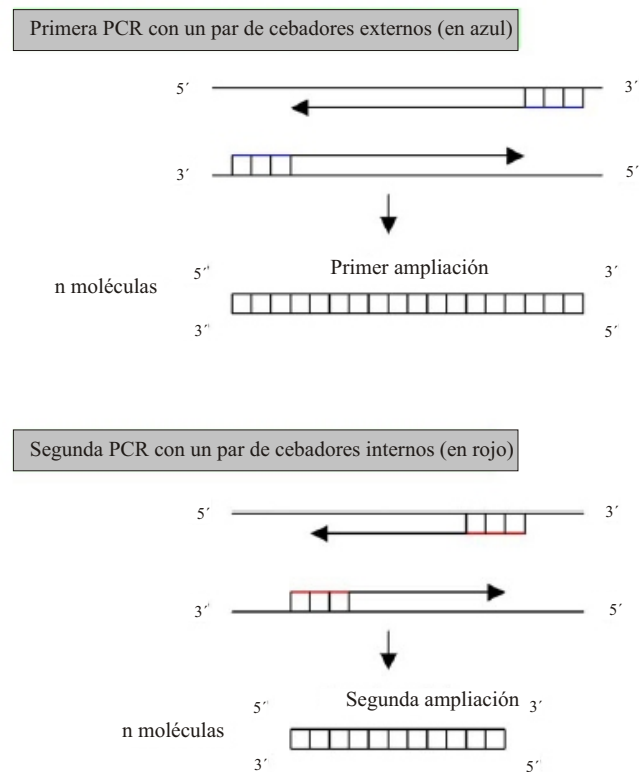


Figura 5

New genetics: ingeniería genética.
GENETIC ENGINEERING.

nonreciprocal translocation: transposición.
TRANSLOCATION.

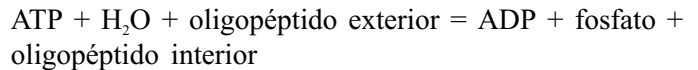
passenger DNA: ADN clonado.
CLONED DNA.

PCR: PCR.
POLYMERASE CHAIN REACTION.

permease: permeasa.
Proteína o grupo de proteínas que facilita el traslado de un

soluta (biomoléculas, iones o proteínas) de un lado a otro de una membrana biológica mediante un mecanismo de transporte activo (con gasto de energía).

Observación: pertenecen a la clase 2 (transferasas) o 3 (hidrolasas) de la clasificación de la IUBMB. La oligopéptido-permeasa, por ejemplo, cataliza la siguiente reacción:



El nombre común de esta última enzima es *oligopeptide-transporting ATPase* (ATPasa transportadora de oligopéptidos) y pertenece a la subcategoría EC 3.6.3.23 de la IUBMB.

phenotype: fenotipo.

1. Conjunto de características funcionales y estructurales de un individuo que resultan de la interacción de su genotipo con el medio ambiente. Véase GENOTYPE.
2. Características codificadas por los alelos de uno o varios locus en estudio.

physical map: mapa físico.

Asignación de un lugar específico en el genoma a determinadas secuencias conocidas de nucleótidos, de modo que sirvan de puntos de referencia (marcas) para la futura secuenciación genómica. Estas secuencias no deben estar demasiado separadas ni demasiado esparcidas, y deben conservar una distancia entre sí que pueda conocerse con razonable precisión. En la actualidad existen varios métodos para construir mapas físicos de los genomas, a saber, *clone mapping*, *radiation hybrid mapping*, *fluorescent in situ hybridisation (FISH)*, *long-range restriction mapping*, *sequence-tagged site (STS) mapping* y *expressed sequence tags (EST) mapping*.

polymerase chain reaction: reacción en cadena de la polimerasa.

Método para sintetizar grandes cantidades de un segmento específico de ADN a partir cantidades inferiores a 1 µg del ADN de muestra (y en teoría a partir de una sola molécula de ADN). La PCR multiplica («amplifica») exponencialmente una secuencia específica de ADN bicatenario (figura 6). Comprende varios ciclos divididos en tres etapas (desnaturalización, hibridación y extensión del cebador) que se resumen de la siguiente manera: primero se *desnaturaliza* el ADN por calor (aprox. a 90 °C), y luego se deja bajar la temperatura de modo que los extremos 3' de las hebras ahora separadas se puedan aparear con oligodesoxinucleótidos perfectamente complementarios, cuya longitud sea suficiente (20-30 nucleótidos) para *formar híbridos* estables con la molécula que sirve de plantilla. Estos oligodesoxinucleótidos funcionan como cebadores (*primers*), de modo que una polimerasa resistente a la desnaturalización por calor, la polimerasa Taq llamada así por la bacteria termófila

Thermus aquaticus, de la que se había aislado, extiende los extremos 3' de ambos oligonucleótidos utilizando las hebras del ADN bicatenario como plantilla, proceso que se conoce como «*extensión del cebador*» (*primer extension*). Una última desnaturalización pone fin a un ciclo y da comienzo al siguiente. Al cabo del primer ciclo se obtienen dos moléculas bicatenarias del ácido nucleico original. El ciclo anterior se repite muchas veces (el número óptimo es de 20 a 50 veces en una PCR típica), sin añadir más enzima y usando las moléculas obtenidas en el ciclo anterior como plantilla. De esta forma se produce un aumento exponencial del número de copias de la secuencia específica igual a 2^n , donde n es el número de ciclos. Varios factores son críticos para la PCR: la concentración de nucleótidos, la especificidad y la longitud de los cebadores (entre 18 y 30 bases) y la concentración del ión magnesio. Por sus características intrínsecas, el método es extremadamente sensible a la presencia de moléculas de ADN contaminante, que puede dar lugar a amplificaciones inespecíficas (aparición de «falsos positivos»).

Observación: la PCR es una de las técnicas más utilizadas de la ingeniería genética en la actualidad. Produce un resultado similar al de la clonación del ADN, dado que multiplica («amplifica») de forma selectiva un fragmento de ácido desoxirribonucleico. Debemos este invento a Kary Mullis, quien, como él mismo relata en su autobiografía, tuvo la genial idea cuando conducía de regreso a casa con un amigo en abril de 1983, época en que buscaba una modificación del procedimiento de secuenciación de Sanger-Coulson («didesoxi» o enzimático). Mullis dio a conocer la PCR en una reunión

científica en 1984, y en 1993 recibió el Premio Nobel de Química por este descubrimiento.

Porter: transportador.

Proteína o grupo de proteínas de membrana que facilita el traslado de un soluto de un lado a otro de una membrana biológica, con o sin gasto de energía. Se diferencia en tres tipos básicos, según el número de solutos transportados y su dirección de traslado: si transporta dos solutos distintos de forma simultánea (o secuencial) y en direcciones opuestas, se llama «antiportador» (*antiporter*); cuando transporta dos solutos distintos de forma simultánea (o secuencial) y en la misma dirección, se denomina «simportador» (*symporter*), y si solamente transporta un sustrato a la vez, recibe el nombre de «uniportador» (*uniporter*).

Observación: en algunos diccionarios especializados de lengua inglesa (el Singleton, entre otros), *porter* figura como sinónimo no sólo de *transporter*, sino también de *permease*, aunque generalmente este último término se reserva casi siempre para los sistemas de transporte activo (con gasto de energía). Véase PERMEASE.

random amplified polymorphic DNA: ADN polimórfico amplificado al azar.

Es una variante de la técnica de la PCR, prácticamente idéntica a la PCR con cebado aleatorio (AP-PCR), en la que se utilizan múltiples copias de un único cebador en condiciones poco rigurosas (*low stringency*). El cebador inespecífico (flechas en la figura 7) se une a muchos sitios del genoma (1 a 6 en la figura 7), y los fragmentos obtenidos (A y B en la figura 7) son el resultado de la amplificación de regiones cercanas del ADN plantilla flanqueadas por dos copias del cebador, orientadas en la dirección correcta (2 y 5 para A; 3 y 6 para B, en la figura 7). Esta técnica puede presentar problemas de reproducibilidad. Véase ARBITRARILY PRIMED PCR.

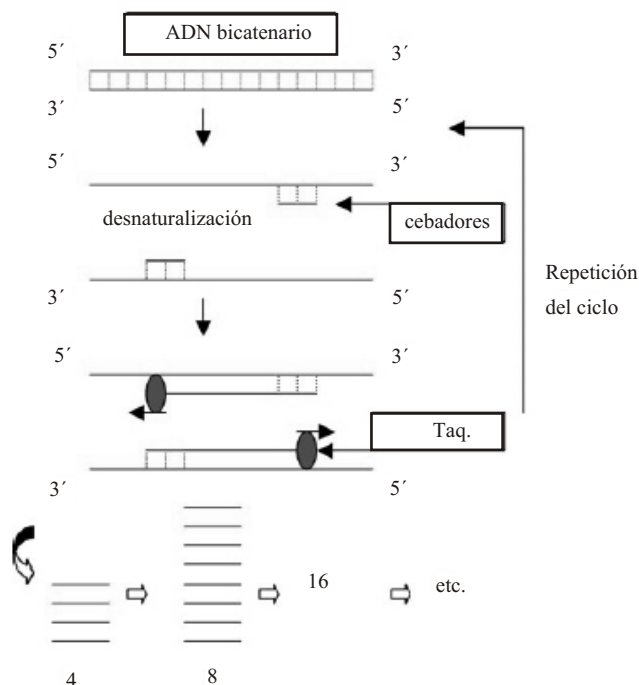


Figura 6

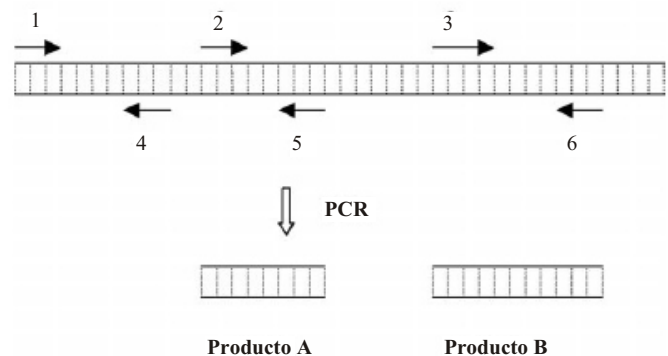


Figura 7

random amplification of polymorphic

DNA: amplificación aleatoria de ADN polimórfico.
RANDOM AMPLIFIED POLYMORPHIC DNA.

RAPD-PCR: RAPD-PCR.

RANDOM AMPLIFIED POLYMORPHIC DNA.

reciprocal translocation: translocación recíproca.
TRANSLOCATION.

recombinant DNA technology: ingeniería genética.
GENETIC ENGINEERING.

restriction endonuclease: endonucleasa de restricción.
RESTRICTION ENZYME.

restriction enzyme: enzima de restricción.

Desoxirribonucleasa bacteriana que reconoce una secuencia específica de nucleótidos y luego hidroliza los enlaces fosfodiéster de la molécula de ADN que contiene la secuencia. La escisión del ADN puede ocurrir dentro o fuera de la secuencia de reconocimiento.

Observación: la primera enzima de restricción se purificó en 1970, lo que constituyó uno de los hitos del desarrollo de la ingeniería genética, la biología molecular y la biotecnología. Su nombre deriva de la función biológica que desempeñan estas enzimas en las bacterias, que es la de «restringir» la multiplicación de ADN invasores, como el ADN de los bacteriófagos. Se clasifican en tres clases. Las enzimas de las clases I y III son complejos enzimáticos grandes, que presentan actividades de restricción y metilación. Cortan el ADN al azar, en algunas ocasiones muy lejos de la secuencia de reconocimiento. Las enzimas de la segunda clase (EC 3.1.21.4) pueden hidrolizar los enlaces fosfodiéster del ADN dentro de la misma secuencia de reconocimiento, lo que las vuelve indispensables para la manipulación del ADN. Véase ENDONUCLEASE.

restriction fragment: fragmento de restricción.

Cada uno de los oligonucleótidos o polinucleótidos resultantes de la fragmentación del ADN por la actividad endonucleasa de una enzima de restricción. Véase RESTRICTION ENZYME.

restriction fragment length polymorphism: polimorfismo de la longitud de fragmentos de restricción.

Diferencia que se observa entre los mapas de restricción de dos individuos debida a la longitud distinta de algunos fragmentos de restricción. Puede utilizarse como marcador genético. Véase RESTRICTION MAP.

Observación: en un glosario de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQB) figura asimismo como «fragmento de restricción de longitud polimórfica».

restriction map: mapa de restricción.

1. Pauta de distribución de fragmentos de ADN en una membrana de nilón o nitrocelulosa. Los fragmentos del ADN digerido con alguna de las enzimas de restricción de la clase II se separan por electroforesis en un gel de agarosa o de poliacrilamida y luego se transfieren a una membrana de nilón o nitrocelulosa donde se hibridan con sondas específicas, ya sean radiactivas o fluorescentes. A cada molécula de ADN le corresponde un único y característico mapa de restricción.

2. Representación gráfica de la distancia relativa entre los sitios de restricción de un cromosoma. La distancia entre esos sitios se mide en pares de bases (pb), en kilobases (1 kb equivale a 1×10^3 bp) o en megabases (1 Mb equivale a 1×10^6 bp). Es un ejemplo de mapa físico. Véase PHYSICAL MAP y RESTRICTION SITE.

restriction site: sitio de restricción.

Lugar de hidrólisis de un enlace fosfodiéster de una molécula de ADN por una enzima de restricción. Véanse RESTRICTION ENZYME.

reverse transcriptase PCR: PCR con transcripción inversa.

Reacción en cadena de la polimerasa sobre un ADNc obtenido por transcripción inversa a partir de un ARNm.

RFLP: RFLP.

RESTRICTION FRAGMENT LENGTH POLYMORPHISM.

RT-PCR: RT-PCR.

REVERSE TRANSCRIPTASE PCR.

Sec61: Sec61.

Complejo constituido por tres clases de polipéptidos transmembranarios (Sec61p, Sec61 β y Sec61 γ) que forman el canal del traslocón propiamente dicho. Cuando la secuencia señal ingresa en el traslocón, el ribosoma se une firmemente a Sec61, de modo que el poro no queda expuesto al citoplasma. Véase TRANSLOCON.

sequence-tagged sites: sitios de secuencia identificada.

Segmentos de ADN breves, de unos 200 o 500 bp, compuestos de una secuencia nucleotídica única, es decir, de una secuencia que no se repite en todo el genoma.

Observación: desde el año 1987 la PCR se convirtió en la herramienta indispensable de todo laboratorio de biología molecular. Esto llevó a Maynard Olson y cols., del National Research Council (NRC) Committee on the Mapping and Sequencing of the Human Genome, a sugerir dos años más tarde, en un artículo publicado en la revista *Science*, un lenguaje común para construir mapas físicos a partir de los fragmentos de ADN clonado, obtenidos por los métodos diversos que a la sazón se utilizaban para construir mapas físicos de los genomas (contigs, fragmentos con sitios de restricción inusuales, sondas para

detectar polimorfismos en el ADN o secuencias que hibridaban in situ con bandas citogenéticas de los cromosomas). El lenguaje común eran los STS. La idea era hallar dentro de un fragmento de ADN clonado una secuencia de nucleótidos que lo caracterizara y que no estuviera repetida en el genoma. La construcción de un mapa físico se limitaba entonces a determinar el orden y espaciamiento de los segmentos de ADN identificados de forma unívoca por esa secuencia. Con este método era virtualmente posible reconstruir el STS en cualquier momento mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) sobre el ADN correspondiente, con la ayuda de cebadores específicos de un veintena de nucleótidos de largo, sin necesidad de disponer del clon original. Lo anterior resolvía el problema de la conservación de genotecas voluminosas y del envejecimiento de los clones (*clone obsolescence*) y facilitaba la armonización de los datos de laboratorios que trabajaban con genotecas diversas. Asimismo, era posible someter cualquier muestra de ADN a una PCR con los mismos cebadores específicos para ver si disponía de dicha secuencia única y utilizarla luego como marcador para construir su mapa físico. Los sitios de secuencia identificada o STS se habían transformado en los marcadores convencionales del mapa físico del genoma humano en el momento en que se descubrieron las EST (*expressed sequence tags*). En castellano circulan asimismo las variantes «sitios de secuencia rotulada» y «sitios de secuencia etiquetada». Véase EXPRESSED SEQUENCE TAGS.

short tandem repeats: repeticiones cortas en tándem.

Secuencias de nucleótidos de dos a cinco pares de bases de longitud y de función desconocida (AATG en la figura 8, identificadas como pequeños rectángulos de color violeta), dispuestas en tándem, generalmente presentes en regiones no codificantes del genoma. Reciben asimismo el nombre de «microsatélites». Como el número de repeticiones varía entre individuos, las regiones que las contienen (rectángulos de mayor tamaño en la figura 8) también son

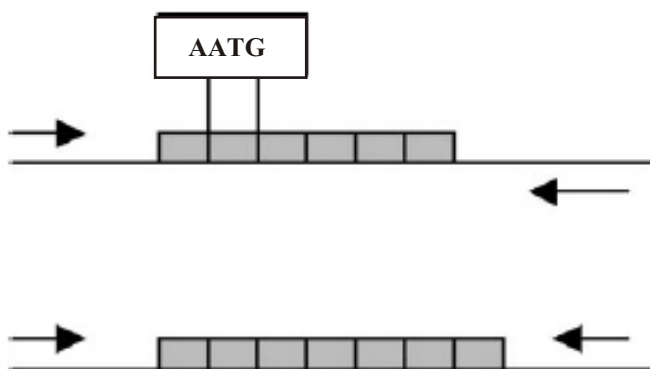


Figura 8

variables, y por eso mismo se llaman «polimórficas»; en cambio, las regiones flanqueantes son constantes. Los cebadores de la PCR (flechas) se unen a estas últimas regiones. Véase DNA PROFILING.

signal recognition particle: partícula de reconocimiento de la señal.

Complejo ribonucleoproteico (SRP) del traslocón, que reconoce la secuencia señal de una proteína de exportación en vías de síntesis y se une a un receptor ubicado en la membrana del retículo endoplásmico (receptor de SRP), arrastrando al ribosoma hacia la membrana del retículo. Consta de seis proteínas (11 S) y de una pequeña molécula de ARN (7 S), indispensable para el ensamblado del complejo. Véanse SIGNAL SEQUENCE y TRANSLOCON.

SRP: SRP.

SIGNAL RECOGNITION PARTICLE.

STR: STR.S

HORT TANDEM REPEATS.

STS: STS.

SEQUENCE-TAGGED SITES.

symport: cotransporte unidireccional.

Traslado de dos solutos de un lado a otro de una membrana biológica de forma simultánea y en la misma dirección. Véase COTRANSPORT.

Observación: en los libros de texto se traduce con frecuencia por «simporte», pero en esos casos casi siempre se especifica que es un cotransporte unidireccional.

symporter: simportador.

Transportador de dos solutos en idéntica dirección. Véase PORTER.

TRAM: TRAM.

TRANSLOCATING CHAIN-ASSOCIATED MEMBRANE PROTEIN.

translocase: translocasa, transportador.

Tiene dos significados posibles:

translocase: translocasa. Véase EF-G.

transporter: transportador. Véase PORTER.

translocating chain-associated membrane protein: proteína de membrana asociada al polipéptido de exportación.

Proteína transmembranaria del traslocón, que reconoce la secuencia señal de la proteína en vías de exportación después del SRP y estimula el traslado de la proteína al interior del retículo endoplásmico. Véanse SIGNAL RECOGNITION PARTICLE (SRP), SIGNAL SEQUENCE y TRANSLOCON.

Translocation: translocación, traslación, traslado. Suele

traducirse de distintas maneras según el contexto de uso:

1. Biol. mol. Traslación (del ribosoma): movimiento de avance de tres nucleótidos en la cadena de ARNm que realiza el ribosoma durante la síntesis de proteínas; su finalidad es expulsar el ARNt libre del sitio P sitio del peptidil-ARNt para permitir el ingreso del peptidil- ARNt recién formado. Con este movimiento, el sitio A del ribosoma sitio del aminoacil-ARNt queda también libre y listo para recibir el aminoacil-ARNt correspondiente al próximo codón.

2. Biol. mol. Traslado (de solutos, de proteínas): movimiento general de una molécula de un lugar a otro de la célula, como puede ser el de un soluto o el de una proteína a través de una membrana celular.

3. Gen. Translocación: mutación por la cual un segmento cromosómico cambia de sitio dentro del mismo cromosoma (ubicándose en el mismo brazo o en otro brazo) o se traslada a otro cromosoma (homólogo o no homólogo). En este último caso, el traslado puede ir acompañado o no de un intercambio recíproco de segmentos entre cromosomas. La translocación no recíproca (movimiento de un segmento cromosómico hacia un lugar distinto dentro del mismo o de otro cromosoma, sin intercambio de segmentos) recibe el nombre preferente de «transposición». Véase TRANSPOSITION.

translocon: traslocón.

Canal de la membrana del retículo endoplásmico que sirve para trasladar una proteína del interior al exterior celular. Está formado por cinco proteínas o complejos proteicos: el complejo de reconocimiento de la señal (SRP), el receptor de dicho complejo (receptor del SRP), el complejo proteico Sec61, la proteína de membrana asociada al polipéptido de exportación (TRAM) y el complejo pentaproteico con actividad peptidasa que escinde el péptido señal.

Translocator: transportador.

PORTER.

transmembrane translocation: traslado de un lado a otro de la membrana.

transporter: transportador.
PORTER.

uniporter: uniportador.
Transportador de un único soluto.
PORTER.

variable number of tandem repeats: número variable de repeticiones en tándem.
VARIABLE NUMBER OF TANDEM REPEAT LOCI.

variable number of tandem repeat loci: locus con un número variable de repeticiones en tándem.
Regiones del ADN que contienen una secuencia breve de nucleótidos que se repite en tándem muchas veces. En la población pueden existir varios alelos por locus, y cada alelo puede tener distinta longitud debido a la variación del número de repeticiones. Se abrevia «VNTR». Para algunos autores son únicamente los minisatélites, pero otros las clasifican en minisatélites y microsatélites (es decir que, para estos últimos, las repeticiones cortas en tándem o microsatélites son un tipo de VNTR).

DNA FINGERPRINTING, DNA PROFILING.

VNTR: VNTR.
VARIABLE NUMBER OF TANDEM REPEATS.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Fernando Navarro, Laura Munoa y José Luis Munoa los comentarios y sugerencias recibidos en relación con el contenido de esta cuarta entrega del «Vocabulario de bioquímica y biología molecular».

BIBLIOGRAFÍA

1. Adams MD, Kelley JM, Gocayne JD, Dubnick M, Polymeropoulos MH, Xiao H, Merrill CR, Wu A, Olde B, Moreno RF, Kerlavage AR, McCombie WR, Venter JC. Complementary DNA sequencing: Expressed sequence tags and Human Genome Project. *Science* 252: 1651-1656; 1991.
2. Baiget M, Gallano P, Tizzano E. Técnicas de Biología Molecular. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC); 1995.
3. Baldi P, Hatfield GW. DNA Microarrays and Gene Expression: from Experiments to Data Analysis and Modeling. Cambridge: Cambridge University Press; 2002.
4. Biotech Life Science Dictionary <<http://biotech.icmb.utexas.edu/search/dict-search.shtml>> [consulta: 26.8.2003].
5. DNA profiling. School of Biological Sciences. The University of Auckland, Nueva Zelanda. <<http://www.sbs.auckland.ac.nz/info/schools/biotechnology/dnaprofilng.pdf>> [consulta: 26.8.2003].
6. Encyclopedia Britannica Online. Guide to the Nobel Prizes. <[Http://www.britannica.com/nobel/micro/722_8.html](http://www.britannica.com/nobel/micro/722_8.html)> [consulta: 4.11.2003].
7. IUPAC Compendium of Chemical Terminology (2.^a ed.) (1997), <http://www.chemsoc.org/chemical-terminology/goldbook/M04019.PDF> [consulta: 4.11.2003].
8. Izquierdo Rojo M. Ingeniería genética y transferencia génica. Madrid: Pirámide; 1999.
9. Jayasena SD. Aptamers: an emerging class of molecules that rival antibodies in diagnostics. *Clin*

- Chem 45:1628-1650; 1999.
10. Jeffreys AJ, Wilson V, Thein SL. Hypervariable 'minisatellite' regions in human DNA. *Nature* 314: 67-73; 1985.
11. Jeffreys AJ, Wilson V, Thein SL. Individual-specific 'fingerprints' of human DNA. *Nature* 316: 76-79; 1985.
12. King RC, Standsfield WD. *A Dictionary of Genetics* (6.^a ed.). Nueva York: Oxford University Press; 2002.
13. Lacadena JR. *Genética y Bioética*, <<http://www.cnice.mecd.es/tematicas/genetica/index.html>> [consulta: 26.8.2003].
14. Lacadena JR. *Genética General. Conceptos fundamentales*. Madrid: Síntesis; 1999.
15. Lacadena JR. *Orígenes de la bioética: Van Rensselaer Potter, in memoriam*, <http://www.cnice.mecd.es/tematicas/genetica/2001_10/indice.html> [consulta: 26.8.2003].
16. Lewin B. *Genes VII*. Nueva York: Oxford University Press; 2000.
17. Mullis K. *Dancing Naked in the Mind Field*. Nueva York: Vintage Books; 2000.
18. Navarro, F. *Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina*. Madrid: Interamericana-McGraw Hill; 2000.
19. Nicholl DST. *An Introduction to Genetic Engineering* (2.^a ed.). Cambridge: Cambridge University Press; 2002.
20. Oliver SG, Ward JM. *A Dictionary of Genetic Engineering*. Cambridge: Cambridge University Press; 1985.
21. Olson M, Hood L, Cantor C, Botstein D. A common language for physical mapping of the human genome. *Science* 245:1434-1435; 1989.
22. *Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology*, revised edition. Oxford: Oxford University Press; 2000.
23. Reich WT. *Encyclopaedia of Bioethics* (3.^a ed.). Nueva York: Simon & Schuster Macmillan; 1995.
24. Rieger R, Michaelis A, Green MM. *Glossary of Genetics and Cytogenetics, Classical and Molecular* (4.^a ed.). Nueva York: Springer-Verlag; 1976.
25. Ryser S, Weber M. *Genetic Engineering. What's happening at Roche?* Basilea: Roche; 1992.
26. Singleton P, Sainsbury D. *Dictionary of Microbiology and Molecular Biology* (3.^a ed.). Chichester: John Wiley & Sons; 2001.
27. Sir Alec Jeffreys on DNA Profiling and Minisatellites, http://www.sciencewatch.com/interviews/sir_alec_jeffreys.htm [consulta: 8.8.2003].
28. Srinivasan G, James CM, Krzycki JA. Pyrrolysine encoded by UAG in Archaea: charging of a UAG-decoding specialized tRNA. *Science* 296: 1459-1462; 2002.
29. Stryer L. *Bioquímica* (4.^a ed.). Barcelona: Reverté; 1995.
30. Sulston J, Ferry G. *El hilo común de la humanidad. Una historia sobre la ciencia, la política, la ética y el genoma humano*. Madrid: Siglo XXI; 2003.
31. Vos P, Hogers R, Bleeker M, Reijmans M, van de Lee T, Hornes M, Frijters A, Pot J, Peleman J, Kuiper M, Zabeau M. AFLP: a new technique for DNA fingerprinting. *Nucleic Acids Res* 23:4407-4414; 1995.
32. Welsh J, McClelland M. Fingerprinting genomes using PCR with arbitrary primers. *Nucleic Acids Res* 18:7213-8; 1990.
33. What is GenEthics? *Biotechnology, GenEthics*, http://www.biology.lupui.edu/bio_courses/Biol540/8genethicsnotes2k.html [consulta: 2.9.2003].

CORRESPONSALES DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA

Si eres miembro de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A C o suscriptor de la REB y vives fuera de la Ciudad de México, te invitamos a que seas corresponsal de nuestra revista en el sitio donde radiques.

Nos interesa contar con corresponsales adscritos a las Instituciones de Educación Superior en todos los estados de la República, así como en lugares de Centro y Sudamérica, España y otros sitios en donde la REB sea leída.

También nos interesa conocer y publicar las noticias más significativas que en nuestro campo ocurran en los diferentes lugares, ya sean cursos, seminarios, congresos, talleres, publicaciones, etc.

En el documento Normas del Comité Editorial, que es el que nos rige, hay un apartado para esta actividad, mismo que a continuación se transcribe:

5. DE LOS CORRESPONSALES

5. a) Los corresponsales de la REB son profesores y/o investigadores, que sin formar parte del Comité Editorial, coadyuvan en las actividades de la revista. El corresponsal deber ser un miembro sobresaliente de la comunidad académica local o regional. Es deseable un corresponsal en cada una de las Instituciones de Educación Superior de la República Mexicana, Centroamérica, Sudamérica y otras regiones de habla hispana.

5.b) Uno de los editores se encargará de la coordinación de los corresponsales y de la comunicación con ellos para lograr que los objetivos se cumplan. El puesto será rotatorio y se cambiará cada dos o cuatro años, de acuerdo con el Comité Editorial.

5.c) La proposición de corresponsales se hará, mediante documento firmado por cuando menos dos de los editores, que se acompañará con el *Curriculum vitae* del candidato propuesto.

5.d) La discusión del ingreso de un corresponsal deberá realizarse después de que el Coordinador de Corresponsales haya circulado la información correspondiente y con la asistencia en pleno del Comité Editorial.

5.e) Para ser aceptado, el candidato deberá contar con la aprobación por consenso de los miembros del Comité Editorial.

5.f) En caso de ser admitido, se le hará una invitación formal a la que se anexarán estas normas. Iniciará sus actividades como corresponsal, al recibir el Editor en Jefe la aceptación escrita del candidato.

5.g) El Comité Editorial dará el crédito correspondiente a los corresponsales en la Revista en el formato que el propio Comité decida.

5.h) La salida de un corresponsal puede ser por renuncia voluntaria, presentada por escrito, o bien por acuerdo del Comité Editorial, después de la evaluación de sus actividades.

5.1 RESPONSABILIDADES DE LOS CORRESPONSALES

5.1.a) Envío a través del Coordinador de Corresponsales de al menos una contribución propia o de su comunidad al año y de las noticias relevantes de su localidad o región.

5.1.b) Mantenimiento del archivo de los suscriptores de la REB de su localidad y comunicación inmediata de los cambios en él.

5.1.c) Colaboración en la promoción, difusión y distribución de la REB entre los miembros de su comunidad.

5.1.d) Colaboración en las promociones de financiamiento económico de la revista.

5.1.e) Elaboración y envío anual de un informe de sus labores que a través del Coordinador de Corresponsales se hará llegar al Comité Editorial junto con una crítica a los números correspondientes.

Por favor, dirige tu correspondencia a la Coordinadora de Corresponsales, Apartado Postal 70-253, México, 04510, DF, MÉXICO, o bien al teléfono 5622-5669 y Fax: 5622-5607; correo E: rsalceda@ifc.unam.mx

Dra. Rocío Salceda Sacanelles
Coordinadora de Corresponsales de la REB

INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA

La REB 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 revisen algunos de los últimos números de esta publicación para que vean estilo, tipos de abreviaturas, etc., así como 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 el procesador de textos **Word**, 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. 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: nombre de los autores, año de publicación entre paréntesis, título del artículo, nombre oficial de la revista abreviado como aparece en el Current Contents, número del volumen en cursivas y antecedido por dos puntos el número de la primera y última páginas, de acuerdo con lo que se muestra en el siguiente ejemplo:

Fraga C G y Oteiza P I (1995) Vitaminas antioxidantes: Bioquímica, Nutrición y participación en la prevención de ciertas patologías. Bol. Educ. Bioq 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:

Word K J (1992) Tolerance to alloantigens. En: The molecular biology of immunosuppression. Editor: Thomson A W. John Wiley and Sons Ltd, pp81-104.

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 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 2002. En caso de emplear figuras previamente publicadas, deberá obtenerse el permiso para su publicación. Las figuras dentro del texto deberán mencionarse con minúsculas, la palabra entera y sin paréntesis; cuando se haga referencia a ellas deberá citarse así (Fig. X) numerándolas con arábigos. Las tablas siempre llevarán la inicial mayúscula y se numerarán con romanos.

- 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

- ! 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, comentarios o erratas de artículos publicados previamente, etcétera.
- ! El contenido deberá ser desarrollado en forma resumida y de una manera explícita.
- ! El trabajo deberá enviarse igual que como se especifica con el inciso I-1.
- ! 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 en un lapso no mayor de dos meses. 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 a la Revista de Educación Bioquímica, Apartado Postal 70-281, México 04510, DF o bien por intermedio del corresponsal de la REB en su localidad.