

# REB 2005

---

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. 24 No. 3 y 4 SEPTIEMBRE Y DICIEMBRE 2005

# 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

## EDITOR EN JEFE

### JOSÉ VÍCTOR CALDERÓN SALINAS

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados  
Instituto Politécnico Nacional

## EDITORES

### CARLOS CERVANTES VEGA

Instituto de Investigaciones Químico Biológicas  
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

### MARCO ANTONIO JUÁREZ OROPEZA

Facultad de Medicina  
Universidad Nacional Autónoma de México

### GRACIELA MEZA RUIZ

Instituto de Fisiología Celular  
Universidad Nacional Autónoma de México

### JORGE JOEL REYES MÉNDEZ

División de Ciencias Biológicas y de la Salud  
Universidad Autónoma Metropolitana

### 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 Investigaciones Biomédicas, UNAM e  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
"Salvador Zubirán"

### ANA CECILIA ZAZUETA MENDIZÁBAL

Instituto Nacional de Cardiología  
"Dr. Ignacio Chávez"

## COORDINADORA 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

Facultad 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: Licitus 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: Celia Virginia  
Sánchez Meza; 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 responsabilidad de los autores  
y no reflejan necesariamente las del Comité Editorial.

# REVISORES ASOCIADOS AL COMITÉ EDITORIAL (2005)

## **ROCÍO ALCÁNTARA HERNÁNDEZ**

Instituto de Fisiología Celular  
Universidad Nacional Autónoma de México

## **GUILLERMO ÁLVAREZ LLERA**

Facultad de Medicina  
Universidad Nacional Autónoma de México

## **CLORINDA ARIAS ÁLVAREZ**

Instituto de Investigaciones Biomédicas  
Universidad Nacional Autónoma de México

## **IRMA BERNAL LUGO**

Facultad de Química  
Universidad Nacional Autónoma de México

## **RAÚL FRANCISCO CHÁVEZ SÁNCHEZ**

Facultad de Medicina  
Universidad Nacional Autónoma de México

## **HÉCTOR JAVIER DELGADILLO GUTIÉRREZ**

División de Ciencias Biológicas y de la Salud  
Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco

## **DIANA ESCALANTE ALCALDE**

Instituto de Fisiología Celular  
Universidad Nacional Autónoma de México

## **CLARA INÉS ESPITIA PINZÓN**

Instituto de Investigaciones Biomédicas  
Universidad Nacional Autónoma de México

## **OSCAR FLORES HERRERA**

Facultad de Medicina  
Universidad Nacional Autónoma de México

## **ENRIQUE GARCÍA HERNÁNDEZ**

Instituto de Química  
Universidad Nacional Autónoma de México

## **JESÚS GARCÍA SOTO**

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados  
Instituto Politécnico Nacional

## **CARMEN GÓMEZ EICHELMANN**

Instituto de Investigaciones Biomédicas  
Universidad Nacional Autónoma de México

## **CLAUDIA GONZÁLEZ ESPINOZA**

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados  
Instituto Politécnico Nacional

## **AGUSTÍN GUERRERO HERNÁNDEZ**

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados  
Instituto Politécnico Nacional

## **LILIAN HERNÁNDEZ MENDOZA**

Facultad de Medicina  
Universidad Nacional Autónoma de México

## **ROLANDO HERNÁNDEZ MUÑOZ**

Instituto de Fisiología Celular  
Universidad Nacional Autónoma de México

## **RICARDO JASSO CHÁVEZ**

Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez"

## **MINA KÖNIGSBERG FAINSTEIN**

División de Ciencias Biológicas y de la Salud  
Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa

## **FERNANDO LÓPEZ CASILLAS**

Instituto de Fisiología Celular  
Universidad Nacional Autónoma de México

## **LUZ MARÍA LÓPEZ MARIN**

Instituto de Investigaciones Biomédicas  
Universidad Nacional Autónoma de México

## **HERMINIA LOZA TAVERA**

Facultad de Química  
Universidad Nacional Autónoma de México

## **VILMA MALDONADO LAGUNAS**

Instituto Nacional de Cancerología

## **GUADALUPE MALDONADO MERCADO**

Facultad de Medicina  
Universidad Nacional Autónoma de México

## **ERNESTO MALDONADO OLVERA**

Instituto de Fisiología Celular  
Universidad Nacional Autónoma de México

## **MARTÍN MARTÍNEZ ROSAS**

Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez"

## **RAÚL MENA LÓPEZ**

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados  
Instituto Politécnico Nacional

## **DAVID MENDOZA CÓZATL**

Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez"

## **MARTA ALICIA MENJÍVAR IRACHETA**

Facultad de Química  
Universidad Nacional Autónoma de México

## **LUIS F. MONTAÑO ESTRADA**

Facultad de Medicina  
Universidad Nacional Autónoma de México

## **JESÚS ALBERTO OLIVARES REYES**

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados  
Instituto Politécnico Nacional

## **JUAN PABLO PARDO VÁZQUEZ**

Facultad de Medicina  
Universidad Nacional Autónoma de México

## **SARA RODRÍGUEZ ENRIQUEZ**

Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez"

## **ROGELIO RODRÍGUEZ SOTRES**

Facultad de Química  
Universidad Nacional Autónoma de México

## **LUIS HUMBERTO SILVEIRA TORRE**

Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez"

## **PATRICIA TORRES DURÁN**

Facultad de Medicina  
Universidad Nacional Autónoma de México

## **MARÍA EUGENIA TORRES MÁRQUEZ**

Facultad de Medicina  
Universidad Nacional Autónoma de México

## **MARÍA TERESA TUSIÉ LUNA**

Instituto de Investigaciones Biomédicas  
Universidad Nacional Autónoma de México

## **SALVADOR URIBE CARVAJAL**

Instituto de Fisiología Celular  
Universidad Nacional Autónoma de México

## **JESÚS VALDÉS FLORES**

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados  
Instituto Politécnico Nacional

## **IVAN VELASCO VELÁSQUEZ**

Instituto de Fisiología Celular  
Universidad Nacional Autónoma de México

## **JUAN R. VELÁZQUEZ RODRÍGUEZ**

Hospital de Pediatría  
Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

## **ARTURO EDGAR ZENTENO GALINDO**

Facultad de Medicina  
Universidad Nacional Autónoma de México

# CONTENIDO

## COMITÉ EDITORIAL

## EDITORIAL

### CIENCIA Y POLÍTICA

José Víctor Calderón Salinas.....73

## ARTÍCULOS

### PROTEÍNAS CINASAS DEPENDIENTES DE Ca<sup>2+</sup>: CARACTERÍSTICAS Y ACTIVACIÓN

Rodrigo Flores-Vieyra, Juan Carlos Raya-Pérez y  
M. Eugenia Torres-Márquez.....74

### GENES CANDIDATOS COMO POSIBLES MARCADORES DE SUSCEPTIBILIDAD A DIABETES TIPO 2

Miguel Cruz, Jaime García-Mena, Eduardo López-  
Orduña, Adán Valladares, Reyna Sánchez,  
Niels Wachter-Rodarte, Rocío Aguilar-Gaytán y  
Jesús Kumate.....81

### LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN NOTCH Y EL DESARROLLO EMBRIONARIO ANIMAL

Alejandro Bravo Patiño y  
Victor M. Baizabal Aguirre.....87

### PAPEL DE LAS CADHERINAS EN LA METÁSTASIS

Luis Sánchez Sánchez,  
J M Vicente Hernández Vázquez y  
Rebeca López Marure.....97

## OTRAS COMUNICACIONES

### PROBLEMA BIOQUÍMICO BIOENERGÉTICA. CADENAS RESPIRATORIAS RAMIFICADAS

Norma Angélica Castro Guerrero y  
Rafael Moreno Sánchez.....104

### CRUCIBIOQ

#### SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Yolanda Saldaña Balmori y  
Carlos Josué Solorzano Mata .....106

### RESPUESTA AL PROBLEMA BIOQUÍMICO

Norma Angélica Castro Guerrero y  
Rafael Moreno Sánchez.....109

### SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ

Yolanda Saldaña Balmori y  
Carlos Josué Solorzano Mata.....110

### INFORME DE LA PRESIDENTA DE LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA, A. C. (2003-2005)

Yolanda Saldaña Balmori.....111

### ÍNDICE ANUAL DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....114

## CONVOCATORIAS

### CORRESPONSALES DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....116

### INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....117

# EDITORIAL

## CIENCIA Y POLÍTICA

Entramos vertiginosamente al año 2006; año que entre otras particularidades tendrá las elecciones federales en nuestro país, en ellas los mexicanos debemos elegir al presidente de la República y al congreso federal entre otras muchas elecciones estatales, distritales, municipales y locales que se darán simultáneamente en diversos puntos del país.

Este hecho que debería de prepararnos a docentes y científicos para buscar las alternativas adecuadas y tomar acciones para colocar como prioritarios para los candidatos a la presidencia los temas científicos y de educación a nivel de licenciatura y posgrado; sin embargo, en la mayoría de los casos, sólo manifestamos esperanzas de que el nuevo gobierno tenga a bien entender un poco más los temas que nos incumben, hacemos una carta de propósitos, esperando que exista un plan que ahora sí contemple políticas gubernamentales que nos sean afines. Todo ello sin tomar acciones directas, organizadas y masivas para hacer escuchar nues-

tras voces en los candidatos y que éstas se cristalicen en políticas de estado con respecto a la ciencia, la tecnología y la educación superior.

Cada vez es más urgente tomar acciones y hacer escuchar nuestra experiencia y nuestras ideas en las políticas gubernamentales que nos rigen y nos afectan irremediamente. Cada vez es más urgente que les digamos a los encargados de administrar recursos que es necesario escuchar las bases que trabajan en la educación superior y la ciencia y la tecnología. Cada vez es más apremiante que nuestras autoridades entiendan las necesidades, los alcances, los problemas para lograrlos y las formas de abordarlos y resolverlos. Cada vez es mas claro que no nos vendrán a preguntar que necesitamos y que requerimos hablar y que nos urge hacernos escuchar.

¿Tendremos la capacidad de hacerlo?

Dr. José Víctor Calderón Salinas  
Editor en Jefe

# PROTEÍNAS CINASAS DEPENDIENTES DE $\text{Ca}^{2+}$ : CARACTERÍSTICAS Y ACTIVACIÓN\*

Rodrigo Flores-Vieyra, Juan Carlos Raya-Pérez y M. Eugenia Torres-Márquez

## RESUMEN

La fosforilación reversible de las proteínas es clave en la regulación de vías metabólicas y en la mayoría de las funciones celulares. Una gran proporción de las proteínas cinasas (PK) forman parte de cascadas de señalización y algunas de estas cascadas involucran modificación en los niveles de segundos mensajeros como el  $\text{Ca}^{2+}$ . En esta revisión se describen las características estructurales fundamentales de estas proteínas junto con los modelos propuestos para su activación por  $\text{Ca}^{2+}$ .

**PALABRAS CLAVE:** CDPK, PKC, CaMK, CCaMK

## ABSTRACT

Reversible protein phosphorylation is key to the regulation of metabolic pathways and most aspects of cell function. Numerous protein kinases are part of signaling cascades, some of which are mediated by second messenger levels modification, like  $\text{Ca}^{2+}$ . In this review,  $\text{Ca}^{2+}$  dependent kinases main structural characteristics as well as their proposed calcium dependant activation models are described.

**KEY WORDS:** CDPK, PKC, CaMK, CCaMK

## INTRODUCCIÓN

La fosforilación reversible de las proteínas es un mecanismo modulador de una gran cantidad de las funciones celulares (1) y virtualmente de todos los seres vivos. El proceso es llevado a cabo conjuntamente por la acción de proteínas cinasas y fosfatasa que mantienen los niveles de fosforilación de las proteínas blanco. Las proteínas cinasas [2.7.1.37 ó 2.7.3.11-12] se definen como enzimas que tienen la capacidad de transferir el fosfato gamma del ATP a un residuo de un aminoácido receptor localizado en una proteína que funciona como sustrato (2). Los residuos de aminoácidos que son sustrato de la acción de las proteínas cinasas, son Ser, Tre, Tir e His, en sus

grupos hidroxilo e imidazol, respectivamente. En esta revisión sólo se considerarán a las proteínas cinasas de residuos de Ser/Tre, pues dentro de ellas están los miembros que se ha demostrado son modulados por  $\text{Ca}^{2+}$ .

## CLASIFICACIÓN DE LAS PROTEÍNAS CINASAS

La clasificación de las proteínas cinasas en cinco grupos se ha realizado con base en la homología entre dominios catalíticos (3) independientemente de que el sitio de unión para el ATP se encuentra altamente conservado.

A) Grupo AGC: Este grupo considera a las cinasas dependientes de nucleótidos cíclicos proteína cinasa A

(PKA), proteína cinasa G (PKG), además de las cinasas dependientes de  $\text{Ca}^{2+}$  y fosfolípidos (PKC). Una característica importante de este grupo es la regulación de su actividad por segundos mensajeros como el diacilglicerol, el  $\text{Ca}^{2+}$ , el AMPc o el GMPc.

B) Grupo CaMK: Este es representado mayoritariamente por dos sub-grupos principales, el subgrupo de las cinasas dependientes de  $\text{Ca}^{2+}$  (CDPK) y las dependientes de  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulina (CaMK y CCaMK) y aquellas con cierto parecido estructural a las no fermentadoras de sacarosa de la levadura (SNF1, por sus siglas en inglés) denominadas SnNRK.

\*Recibido: 8 de mayo de 2005    Aceptado: 13 de septiembre de 2005

Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina UNAM, Apdo. Postal 70-159, México 04510 DF. Teléfono 5623-2510, Fax 5616-2419. Correo E: [metorres@servidor.unam.mx](mailto:metorres@servidor.unam.mx)

C) Grupo CMGC: Incluye a los subgrupos cinasas dependientes de ciclina (CDK), las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK), las cinasas de la glucógeno sintetasa (GSK-3) y la caseína cinasa II (CKII). Estos cuatro subgrupos actúan en un proceso posterior a la activación por segundos mensajeros.

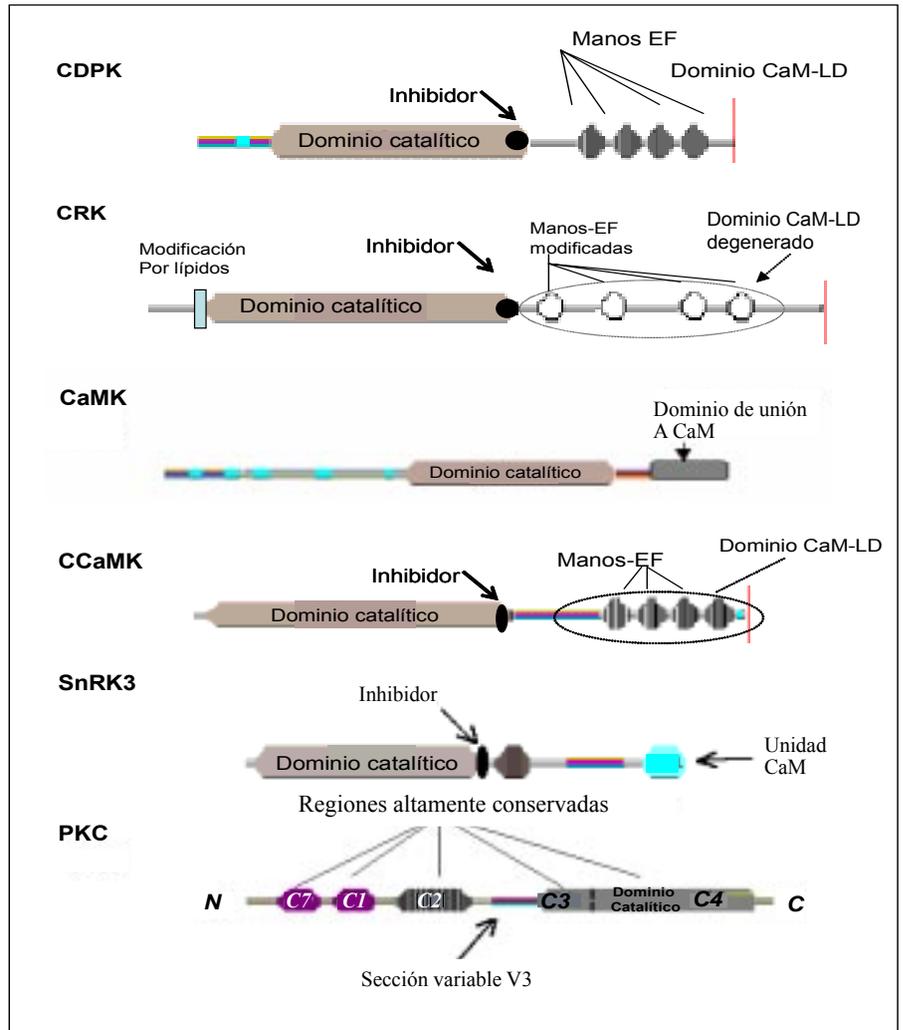
D) Grupo PTK: Este grupo se ha encontrado hasta ahora en animales, hongos y algunas bacterias, tiene como característica que fosforila específicamente residuos de tirosina.

E) Únicas: Incluye una amplia gama de proteínas cinasas clonadas a partir de plantas que no se han podido clasificar en alguno de los cuatro grupos anteriores.

Las proteínas cinasas de interés de esta revisión se encuentran en los primeros dos grupos, ya que estos contienen a las cinasas dependientes de Ca<sup>2+</sup>. La pregunta que podría surgir, una vez que se hayan establecido las características generales de las proteínas cinasas dependientes de Ca<sup>2+</sup> es, si en la célula se dan variaciones en los niveles de Ca<sup>2+</sup> libre y si estas se encuentran en el rango de activación de las cinasas que se describirán. En cualquiera de los dos casos la respuesta es sí; los niveles de Ca<sup>2+</sup> libre en células de animales y de hongos se ha reportado alcanzar hasta 1.2 μM, ante estímulos como adrenalina o AMPc, respectivamente. Mientras que en células de vegetales las estimaciones han llegado a ser de hasta 2-3 μM para los cambios que se dan en el tubo polínico en crecimiento. El valor de la Kd para Ca<sup>2+</sup> de las diferentes cinasas está alrededor de 1 μM, como se señalará para cada familia de manera particular en el texto correspondiente.

**Grupo CaMK**

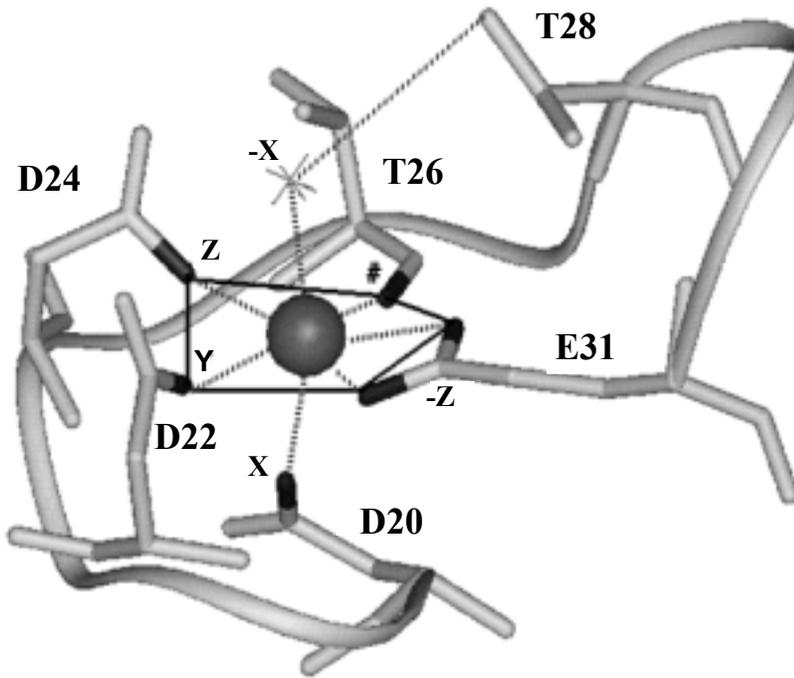
**Subgrupo CDPK.** Muchas de las proteínas cinasas dependientes de Ca<sup>2+</sup> no requieren calmodulina,



**Figura 1.** Diagrama estructural de las proteínas cinasas dependientes de Ca<sup>2+</sup>. Se indican el dominio catalítico que comparten las cinasas, así como el sitio de auto-inhibición. El dominio de manos-EF (■) es variable en los subgrupos. En CRK se presenta al dominio manos-EF en círculos abiertos para indicar que estos han degenerado.

fosfolípidos o diacilglicerol, lo que marca una diferencia entre las familias CaMK y AGC. Este grupo de cinasas se ha encontrado en plantas vasculares y no vasculares y en el protozooario *Plasmodium falciparum* (4). Este tipo de proteínas se distingue por presentar una estructura en el carboxilo terminal que tiene parecido con el sitio de regulación mediado por calmodulina (CaM-LD) (Fig. 1). Las CDPK presentan cuatro dominios: el dominio catalítico, el dominio auto-inhibitorio, un dominio variable y el dominio específico para la unión de Ca<sup>2+</sup> (Fig. 1). Este último comparte características con el de la

calmodulina (CaM). Todas las CDPKs caracterizadas hasta el momento son activadas por Ca<sup>2+</sup>(5), su Kd está en el rango micromolar, por ejemplo para la DcCPK1 de zanahoria la Kd es de 1.7 μM (6). Las CDPKs caracterizadas de *Arabidopsis* (a excepción de CPK25) presentan, en el dominio que une al Ca<sup>2+</sup>, cuatro secuencias de aminoácidos denominados manos EF. Estas manos EF son estructuras de 29 residuos, que forman una α-hélice (hélice E), seguida de una asa (que es la región donde se une el ión, al agruparse varios dominios EF) y una segunda α-hélice. Los dominios de manos-EF se presentan en pares



**Figura 2.** Estructuras del asa de una mano-EF. Se marca la bi-pirámide de base pentagonal que forma el anillo de coordinación en línea continua; las líneas discontinuas muestra los anclajes que forman los átomos de oxígeno con el átomo de  $\text{Ca}^{2+}$  (esfera al centro). El residuo E31 corresponde al doceavo residuo de la estructura, presenta dos sitios de coordinación. El residuo T28 corresponde al residuo 9 el cual presenta puentes de hidrógeno.

orientados cara a cara. Los residuos 1, 3, 5, 7, 9 y 12 de la asa son los encargados de quelar al  $\text{Ca}^{2+}$  formando un complejo de arreglo piramidal con una base pentagonal (Fig. 2), que proporciona siete ligandos oxigenados. Los residuos 1, 3, 5 suministran ligandos monodentados, el residuo 12 que es un ligando bidentado, generalmente corresponde a un glutámico, El residuo 7 coordina directamente al  $\text{Ca}^{2+}$  por los oxígenos de su grupo carboxilo. El residuo 9 permite la formación de puentes de hidrógeno los cuales unen al  $\text{Ca}^{2+}$  (7).

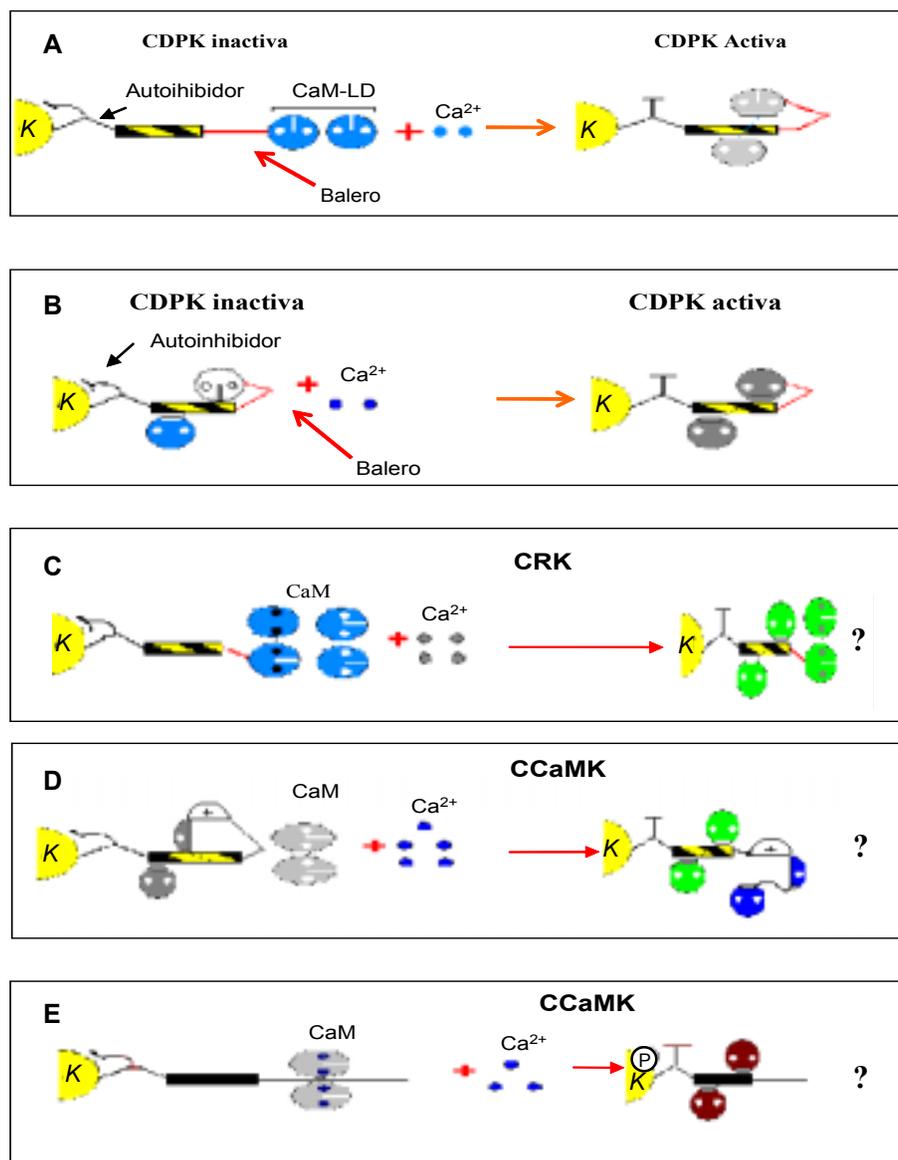
**Modelo de regulación por  $\text{Ca}^{2+}$  para CDPK.** Hasta la fecha se proponen dos modelos de activación para esta proteína: en el primer mecanismo (Fig. 3A), se propone que una estructura flexible pero de movimiento limitado (por analogía de tipo baleero) une el dominio CaM-LD a la cinasa. Después de la estimulación

por  $\text{Ca}^{2+}$  el dominio CaM-LD cambia la conformación del dominio inhibidor, desplazando a éste y permitiendo así la activación de la cinasa. Este modelo es muy parecido al propuesto para explicar la activación de la familia CaMK, con la excepción de que la región CaM-LD está unida covalentemente mientras que la calmodulina actúa como una proteína independiente. El segundo modelo (Fig. 3B), propone que la unidad CaM-LD está siempre unida al dominio inhibidor, independientemente de los niveles de  $\text{Ca}^{2+}$ . No obstante, al incrementarse la concentración del ión, la estructura de esta región se modifica generando a su vez un rearrreglo del sitio inhibitorio de tal manera que lo desplaza del sitio activo.

**Subgrupo CRK.** Este subgrupo, que originalmente se reconoció como semejante a CDPK (8) y que de allí derivó su nombre (CDPK related

kinase), se ha hipotetizado tiene un origen evolutivo reciente a partir de un grupo particular de isoformas de CDPK (Fig. 1). Se piensa que el dominio CaM-LD evolucionó a un dominio de manos-EF modificado (Fig. 1). En algunas CRK el extremo C presenta dominios que pueden unir  $\text{Ca}^{2+}$ , pero no por esto activan a la cinasa; por lo que se considera que han degenerado. El peso molecular del subgrupo CRK oscila entre 64.3 y 68 kD y sus dominios variables son de longitud homogénea, su extremo amino presenta modificaciones post-traduccionales como la esterificación por miristato y palmitato. Resulta interesante que las CRK solo se han encontrado en angiospermas. Hasta la fecha no se han reportado funciones fisiológicas reales o hipotéticas para las CRK, en ningún organismo (4).

**Subgrupo CaMK.** Dentro de este grupo de cinasas activadas por calmodulina, son 4 las que han sido mejor estudiadas: las CaMK I, II, III o MLCK (por sus siglas en inglés) y la IV. Las MLCK-I, II y IV se encuentran asociadas a varias proteínas en el citoplasma, las membranas de los organelos incluyendo la plasmática, o a elementos del citoesqueleto. La MLCK o cinasa de la cadena ligera de miosina se considera el modelo más simple, incluye a las formas de músculo esquelético, músculo liso y células no musculares; esto es porque parece estar asociada exclusivamente con la actomiosina y fosforila sólo un sustrato, la cadena ligera de la miosina (9). El cDNA que codifica para la MLCK de conejo permite predecir que se trata de una proteína de 610 aminoácidos (aa); aunque en realidad es de 603 aa y consta de tres dominios: el extremo N, el catalítico (residuos 302-539) y el regulador (residuos 577-593). Este último en el extremo C, contiene por tanto al sitio de unión a CaM (Fig. 1). Los estu-



**Figura 3.** Modelos de activación por Ca<sup>2+</sup> de las CDPK, CRK y CCaMK. Las regiones marcadas como CaM-LD y CaM representan los sitios de unión a calcio. Los cambios de tono así como los de forma, indican un cambio en la estructura de los mismos, el cual se describe en el texto.

dios de hidrodinámica y de espectrofotometría de dicroísmo circular sugieren que los dominios catalítico y regulador forman una estructura globular con un alto contenido de alfa-hélice, mientras que el resto de la proteína es asimétrica y rica en residuos de prolina (10). *In vitro* es dependiente de la unión con Ca<sup>2+</sup>/CaM, esta última proteína tiene una Kd para el calcio de 1  $\mu$ M (9). En músculo liso, la MLCK, regula la contracción y en células no musculares participa en la

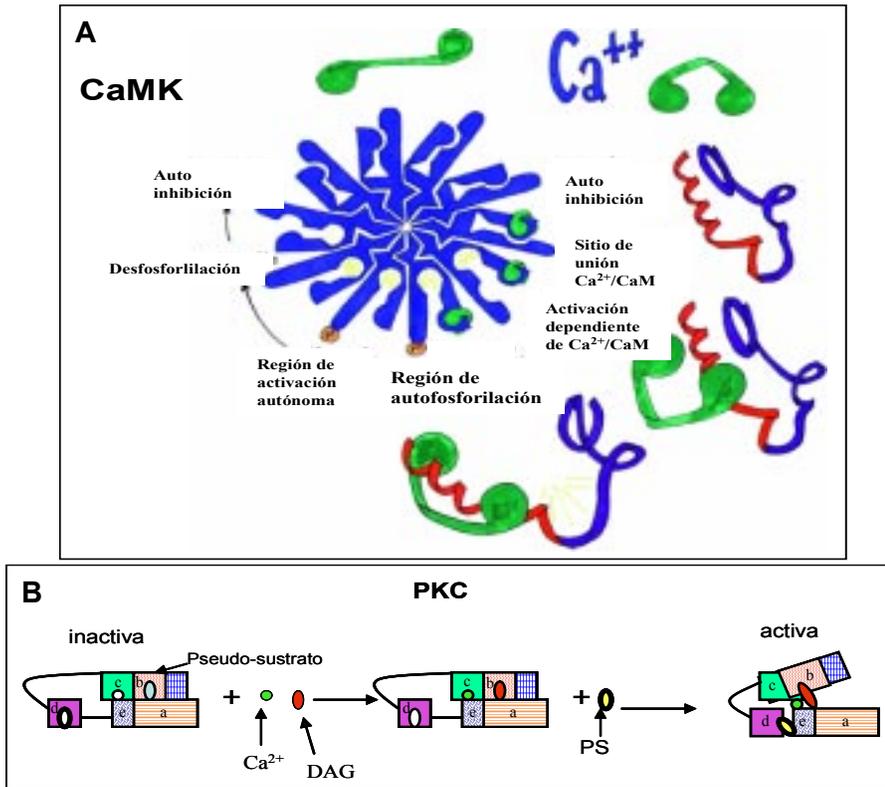
motilidad, la mitosis, la dinámica del citoesqueleto de actina y la secreción (9). La función de las otras CaMK se ha establecido principalmente en la regulación de la transcripción (11).

**Modelo de regulación por Ca<sup>2+</sup> para la CaMK.** La unión del complejo Ca<sup>2+</sup>/CaM con la región que lo une en la proteína cinasa causa un cambio conformacional muy grande. La hélice central actúa como un balero flexible, que se dobla y enrolla

de forma que los dominios globulares de la CaM envuelven completamente al péptido blanco (Fig. 4A). Esta interacción a su vez desplaza la región inhibitoria de la cinasa que deja expuesto al sitio de unión al sustrato. Se ha propuesto que la interacción entre el extremo C de la CaM y el dominio N de la cinasa forman un complejo inactivo. El incremento en Ca<sup>2+</sup> permite entonces la interacción de la CaM con su cinasa en sitios adicionales que permiten la activación de la enzima (9).

**Subgrupo CCaMK.** Este nombre se ha usado para describir un grupo de cinasas cuyo extremo C presenta tres manos EF en lugar del sitio de unión a CaM, característica que la distingue de las CDPK (Fig. 1). Este grupo de proteínas ha sido clonado del tabaco y las azucenas (*Lilium longiflorum*) (12) pero no se han encontrado proteínas representativas de este tipo en *Arabidopsis*. La conformación estructural de esta familia en general tiene parecido al del subgrupo CDPKs, aunque el dominio específico encargado de la unión a Ca<sup>2+</sup> es más parecido al de la familia de las visininas. Estas son proteínas que unen Ca<sup>2+</sup> por estructuras conformadas por tres manos-EF y son abundantes en tejido nervioso (13). Las CCaMKs tienen un sitio de unión de calmodulina que se sobrepone al sitio de regulación (Fig. 1). Aunque el mecanismo de activación por Ca<sup>2+</sup> y calmodulina es complejo, se ha propuesto que se da por una auto fosforilación en respuesta a la unión de un dominio tipo calmodulina de otra proteína. Esta autofosforilación, trae como consecuencia aumento en la afinidad por el sustrato.

**Modelo de activación por Ca<sup>2+</sup> para CRK y CCaMKs.** El modelo de activación por Ca<sup>2+</sup> para las CRK se basa



**Figura 4.** Modelos de activación por  $\text{Ca}^{2+}$  de las CaMK (A) y la PKC (B). La región (a) corresponde al dominio catalítico, las regiones C1a y C1b están indicadas como (b) y (c) respectivamente, la región C2 y C3 está indicada con (d) y (e)

en el potencial que tiene el complejo  $\text{Ca}^{2+}$ -CaM de una proteína activadora exógena para estimular la actividad de la cinasa. El proceso de activación consiste en que al unirse el  $\text{Ca}^{2+}$  a la CaM ( $K_d \sim 1 \mu\text{M}$ ), dirige el complejo  $\text{Ca}^{2+}$ -CaM al sitio inhibitorio, lo que provoca el cambio estructural de éste y por tanto la activación de la cinasa (Fig. 3D). Algunas interrogantes que no resuelve este modelo de activación, es la función que pudiera tener el dominio C-terminal de la proteína, pues parece capaz de unir  $\text{Ca}^{2+}$ , pero no participa directamente en la activación de la cinasa (14). Las cinasas CCaMKs presentan además de un sitio que une al complejo  $\text{Ca}^{2+}$ -CaM de una proteína exógena; un dominio, semejante al de visinina, el cual funciona como un sensor adicional para la activación por  $\text{Ca}^{2+}$ . De tal manera que a niveles basales de  $\text{Ca}^{2+}$  el dominio semejante a visinina estaría unido al sitio inhi-

bitorio, pero al incrementar la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$ , la proteína activadora que trae consigo el complejo  $\text{Ca}^{2+}$ -CaM sería capaz de desplazar al dominio de visinina y tendría entonces el sitio de activación libre para ejercer su función (Fig. 3E). Aun se desconoce la posición del dominio de visinina en el sitio inhibitorio y si en realidad el complejo  $\text{Ca}^{2+}$ -CaM es capaz de desplazar tal dominio del sitio inhibitorio, pues también se puede especular que el desplazamiento se produjera por el incremento mismo de  $\text{Ca}^{2+}$  (15).

### Grupo AGC

Dentro de los miembros de la familia AGC, son las PKC donde dirigiremos nuestra atención, por contener miembros cuya actividad es regulada por  $\text{Ca}^{2+}$ . Esta familia de proteínas consiste de 12 isoformas con estructuras estrechamente relacionadas entre sí.

Todas las especies de PKC presentan diferencias en su modo de activación, propiedades cinéticas y especificidad de sustrato; se subdividen en tres grupos. Las clásicas son dependientes de  $\text{Ca}^{2+}$  y diacilglicerol,  $\alpha$ ,  $\beta\text{I}$ ,  $\beta\text{II}$ ,  $\gamma$ ; las nuevas que son insensibles a  $\text{Ca}^{2+}$ :  $\delta\text{I}$ - $\text{III}$ ,  $\epsilon$ ,  $\theta$ ,  $\eta$ ; y las atípicas que no son reguladas por  $\text{Ca}^{2+}$  ni diacilglicerol,  $\zeta$ , PKM-  $\zeta$  y  $\iota/\lambda$ . Las isoformas clásicas consisten en una sola cadena polipeptídica (Fig. 1) con una estructura homóloga general de 4 regiones altamente conservadas y 5 regiones variables distribuidas en dos dominios, uno regulador y el otro catalítico separados por la región variable V3 (16).

Las PKC o sus ortólogos, se encuentran ampliamente distribuidos en los eucariotes, con la posible excepción de las plantas. En organismos pluricelulares complejos pareciera haber expresión de algunas isoformas en tejidos específicos. En general, se encuentran en forma soluble, aunque contienen regiones que les permite asociarse a las membranas. Dentro de las funciones más importantes de la PKC están las que modulan a los receptores de membrana plasmática, i.e. receptores acoplados a proteínas Gq o receptores con actividad de tirosina cinasa que son componentes del mecanismo de transducción de señales. Entre los diversos procesos celulares en los que participa la PCK pueden mencionarse: la secreción de insulina y calcitonina, la liberación de neurotransmisores, la síntesis de ADN y la regulación de la expresión de ciertos genes como el que codifica para  $\gamma$ -interferón.

**Modelo de regulación por  $\text{Ca}^{2+}$  de las PKC convencionales.** Las PKC convencionales, sensibles a  $\text{Ca}^{2+}$  con una  $K_d$  de 700 nM para la proteína asociada a la membrana (17), contienen un dominio auto-inhibitorio, conocido también como el pseudo-sustrato, en el extremo N de la proteí-

na. También en esta región N se encuentran los dominios denominados C1 y C2 donde se encuentran los sitios de unión de diacilglicerol/ésteres de forbol y fosfolípidos ácidos/Ca<sup>2+</sup>, respectivamente. En estado basal la PKC (Fig. 4B) se encuentra inactiva por tener el sitio activo ocupado por el pseudo sustrato. La movilización del pseudo sustrato se da cuando el diacilglicerol y la fosfatidil serina se unen a los sitios C1 y C2, pues modifican la estructura de éste. La acción del Ca<sup>2+</sup> es sinérgica con la del diacilglicerol para permitir la acción activadora de la fosfatidil serina (18).

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Ha quedado establecido el papel del Ca<sup>2+</sup> como un segundo mensajero en prácticamente las formas de vida eucariotes. De igual manera, a medida que se avanza en el estudio de las proteínas cinasas dependientes de Ca<sup>2+</sup>, en general, corroboramos lo extendidas que están entre los diversos organismos. Las manos-EF como regiones de interacción con Ca<sup>2+</sup> se encuentran en todas los dominios reguladores de las diferentes proteínas cinasas dependientes de Ca<sup>2+</sup> estudiadas. El conocimiento más íntimo de

la forma en que son activadas y reguladas estas enzimas permitirán saber si estos dominios fueron los primeros que surgieron en la naturaleza para unir al Ca<sup>2+</sup> y así modular la actividad. De ser así, algunos de ellos perdieron su función (CRK) o se separaron a proteínas reguladoras independientes (CaMK). Esto nos indicaría un posible origen monofilético.

**Agradecimientos.** Este trabajo se realizó con apoyo parcial del donativo IN218303, DGAPA, UNAM.

## REFERENCIAS

1. Cohen P (2002) The origins of protein phosphorylation. *Nature Cell Biol* 4: E127-E130.
2. Metzler D E (2001) *Biochemistry*. Academic Press. San Diego, CA, USA pp. 541-545.
3. Hanks S K y Hunter T (1995) The eukaryotic protein kinase superfamily: kinase (catalytic) domain structure and classification. *FASEB J* 9: 576-596.
4. Hrabak E M, Chan C W M, Gribskov M, Harper J F, Choi J H, Halford N, Kudla J, Luan S, Nimmo H G, Sussman M R, Thomas M, Walker-Simmons K, Zhu J-K y Harmon A C (2003) The *Arabidopsis* CDPK-SnRK superfamily of protein kinases. *Plant Physiol* 132: 666-680.
5. Harper J F, Binder B M y Sussman M R (1993) Calcium and lipid regulation of *Arabidopsis* protein kinase expressed in *Escherichia coli*. *Biochemistry* 33: 7278-7287.
6. Farmer P K y Choi J H (1999) Calcium and phospholipid activation of a recombinant calcium-dependent protein kinase (DcCPK1) from carrot (*Daucus carota* L.). *Biochim et Biophys Acta* 1434: 6-17.
7. Nelson M R y Chazin W J (1998) Structures of EF-hand Ca<sup>2+</sup>-binding proteins: diversity in the organization, packing and response to Ca<sup>2+</sup> binding. *BioMetals* 11: 297-318.
8. Lindzen E y Choi J H (1995) A carrot cDNA encoding an atypical protein kinase homologous to plant calcium-dependent protein kinases. *Plant Mol Biol* 28: 785-797.
9. Means A R (2000) Regulatory cascades involving calmodulin-dependent protein kinases. *Mol Endocrinol* 1: 4-13.
10. Herring P B, Stull J T y Gallagher P J (1990) Domain characterization of rabbit skeletal muscle myosin light chain kinase. *J Biol Chem* 265: 1724-1730.
11. Sun P, Lou L, y Maurer R A (1996) Regulation of activating transcription factor-1 and the cAMP response element-binding protein by Ca<sup>2+</sup>/Calmodulin-dependent protein kinases type I, II, and IV. *J Biol Chem* 271: 3066-3073.
12. Patil S, Takezawa D y Poovaiah B W (1995) Chimeric plant calcium/calmodulin-dependent protein-kinase gene with a neural visinin-like calcium-binding domain. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 4897-4901.

13. Burgoyne R D y Weiss J L (2001) The neuronal calcium sensor family of Ca<sup>2+</sup>-binding proteins. *Biochem J* 353: 1-12.
14. Hua W, Liang S y Lu Y (2003) A tobacco (*Nicotiana tabaccum*) calmodulin-binding protein kinase, NtCBK2, is regulated differentially by calmodulin isoforms. *Biochem J* 376: 291-302.
15. Newton A C (2003) Regulation of the ABC kinases by phosphorylation: protein kinase C as a paradigm. *Biochem J* 370: 361-371.
16. Parker P J y Murray-Rust J (2004) PKC at a glance. *J Cell Sci* 117: 131-132.
17. Mosior M y Epanand R M (1994) Characterization of the calcium-binding site that regulates association of protein kinase C with phospholipid bilayers. *J Biol Chem* 269: 13798-13805.
18. Newton A C (1997) Regulation of protein kinase C. *Curr Biol* 9: 161-167.

# GENES CANDIDATOS COMO POSIBLES MARCADORES DE SUSCEPTIBILIDAD A DIABETES TIPO 2\*

Miguel Cruz<sup>1</sup>, Jaime García-Mena<sup>2</sup>, Eduardo López-Orduña<sup>1,2</sup>, Adán Valladares<sup>1</sup>, Reyna Sánchez<sup>1</sup>, Niels Wachter-Rodarte<sup>3</sup>, Rocío Aguilar-Gaytán<sup>1</sup> y Jesús Kumate<sup>1</sup>

## RESUMEN

En la última década, la Diabetes Tipo 2 (DT2) se ha convertido en uno de los problemas principales de salud en el mundo, el riesgo de padecerla es mayor en quienes consumen una alimentación hipercalórica, tienen vida sedentaria y antecedentes familiares con DT2. La búsqueda de un gen único causante de la DT2 ha sido infructuosa, sin embargo, hay avances importantes en la identificación de genes relacionados a la DT2 denominados genes candidatos. El procedimiento usual de asociación consiste en seleccionar uno o más genes con base a su función o relación biológica, buscando variantes en la secuencia del ADN que se asocien con el fenotipo de la enfermedad. Hasta ahora se conocen más de 250 genes relacionados con DT2, entre estos destacan genes que codifican para proteínas involucradas en la señalización de la insulina, en el transporte de glucosa, en la síntesis de glucógeno, en la síntesis y absorción de ácidos grasos y en la diferenciación adipocítica.

**PALABRAS CLAVE:** Diabetes tipo 2, genes candidatos, marcadores de riesgo, SNP, asociación.

## ABSTRACT

In the last decade, Type 2 Diabetes (DT2) has become a major public health concern in the world. The risk of suffering diabetes is higher in those with unhealthy life-styles such as excessive caloric diet, sedentary life, and gene susceptibility. The search for a unique gene responsible of DT2 has been fruitless; but there are advances in the so-called candidate genes. The typical procedure of gene association consists on selection of one or several genes, based on their functional or biological relationship to the disease, searching for genetic variants correlating with the phenotype. More than 250 genes have been associated with DT2. Among them, there are genes which codify for proteins involved in insulin signaling, glucose transport, synthesis and absorption of fatty acids, glycogen synthesis and adipocyte differentiation.

**KEY WORDS:** Type 2 Diabetes, candidate genes, risk markers, SNP, association.

## DIABETES TIPO 2

La Diabetes Tipo 2 (DT2) pertenece a un grupo de alteraciones metabólicas de carácter heterogéneo con grado variable de predisposición hereditaria y participación de diversos factores ambientales. La DT2 se caracteriza por hiperglucemia persistente debido

a la resistencia a la acción de la insulina o por la deficiencia en la producción de la misma, afectando el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y grasas (1). La DT2 tiene un origen complejo y multifactorial, asociándose principalmente con obesidad, concentración elevada de

triacilglicérols, baja concentración de colesterol-HDL y resistencia a la acción de la insulina (1).

La participación de factores genéticos relacionados con la susceptibilidad a padecer la DT2, se asocian fuertemente cuando existen antecedentes heredo-familiares de diabetes (1).

\*Recibido: 15 de mayo de 2005 Aceptado: 13 de septiembre de 2005

<sup>1</sup>Unidad de Investigación Médica en Bioquímica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI). México, D.F. C.P. 06720. México, D.F. Correo E: [mcruzl@yahoo.com](mailto:mcruzl@yahoo.com) <sup>2</sup>Departamento de Genética y Biología Molecular, CINVESTAV-IPN. <sup>3</sup>Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital de Especialidades, CMN SXXI.

La morbo-mortalidad y la incapacidad laboral temprana generada por la DT2 es la causa más importante de demanda de atención médica. El costo médico en Servicios de Salud por complicaciones en pacientes con DT2 es uno de los más altos. En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el costo de atención de los pacientes con DT2 en el año 2000 fue de 552 millones de pesos, de los cuales el 47% del total se aplicó en costos directos y 23% en el tratamiento de la insuficiencia renal por nefropatía diabética (2).

### **ENFERMEDADES GENÉTICAS COMPLEJAS: EL RETO DE LA ASOCIACIÓN Y LA CAUSALIDAD**

Las enfermedades denominadas hereditarias son la consecuencia de las alteraciones a nivel genético que se transmiten de generación en generación. Entre las enfermedades monogénicas el fenotipo del individuo es clínicamente aparente y detectable, facilitando la relación gen-mutación-patología. En las enfermedades multigénicas, las mutaciones se localizan en más de un gen y por lo tanto la afección se presenta como el resultado del conjunto de alteraciones en cada uno de ellos, convirtiéndola en una enfermedad compleja y multifactorial. Los estudios de asociación gen-enfermedad se basan en las características fenotípicas observables en una enfermedad o síndrome, es decir, de la manifestación de las interacciones entre el genotipo del individuo y los factores ambientales. Los retos en el estudio de asociación genética en humanos implican los siguientes puntos: en primer lugar el diagnóstico adecuado de la enfermedad para evitar un error de clasificación de los sujetos seleccionados como sanos o enfermos; en segundo lugar la elección adecuada de ambos grupos a estudiar, que deben ser com-

parables en cuanto a edad, sexo, grupo étnico, nivel socio-económico e incluso nivel de escolaridad. En tercer lugar está el tamaño de la muestra y la población a estudiar, es decir, si se va a realizar un análisis basado en población abierta, un estudio de casos vs controles o una aproximación por el estudio de familias (3).

La aplicación de las técnicas de biología molecular ha propiciado la búsqueda de marcadores genéticos asociados a diversas enfermedades y síndromes para un diagnóstico y tratamiento oportuno. Sin embargo, el factor limitante a la fecha ha sido la disponibilidad de verdaderos marcadores genéticos de causalidad para las distintas enfermedades multigénicas como la DT2. Con la información de la secuencia completa del genoma humano ha sido posible realizar genotipificaciones empleando los denominados polimorfismos de un solo nucleótido o SNP (“single-nucleotide polymorphisms”) para realizar a gran escala estudios de asociación con la enfermedad (4).

Posterior a la identificación de los SNP, es necesario identificar el gen asociado a la DT2. Esta tarea puede ser laboriosa debido a que la distancia entre SNP suele ser tan grande que incluye hasta 10 genes. Una vez que el mapeo fino ha revelado el gen asociado al padecimiento, se busca la funcionalidad analizando el nivel de expresión del gen en el tejido específico y el análisis de la proteína correspondiente en el paciente. El estudio de asociación permite efectuar una clara discriminación acerca de su contribución directa (causalidad) a la patología o su asociación.

Hasta el momento se han reportado casi 3 millones de SNP en el genoma humano y de éstos solamente el 25% están asociados a una patología. Estas asociaciones a su vez están bajo la influencia de la región geográfica y de la mezcla poblacional.

Estas asociaciones a su vez están bajo la influencia de la región geográfica y de la mezcla poblacional. La presencia de una asociación gen-enfermedad estadísticamente significativa facilita la detección de estas variantes moleculares en poblaciones con mayor riesgo para desarrollar cierta enfermedad, pudiendo ser empleadas como marcadores de riesgo o susceptibilidad (4).

### **GENES CANDIDATOS Y DT2**

En contraste con la diabetes tipo 1 que tiene una estrecha relación con los genes del sistema HLA, en la DT2 no ha sido posible establecer un gen único involucrado con la enfermedad (3). A la fecha se ha demostrado la participación de diversos alelos en las regiones cromosómicas 1q25.3, 2q37.3, 3p24.1, 3q28, 10q26.13, 12q24.31, y 18p11.22 con una asociación significativa y se han descrito más de 250 genes relacionados con la DT2. Entre éstos destacan los genes que codifican para las proteínas involucradas en la señalización de la insulina, en el transporte de la glucosa, en la síntesis del glucógeno, en la síntesis y absorción de los ácidos grasos y en la diferenciación de los adipocitos. En la Tabla I se mencionan los genes con mayor probabilidad para ser marcadores de susceptibilidad. A continuación se describen los polimorfismos más frecuentemente asociados con la DT2.

#### **A) CALPAÍNA 10 (CAPN10)**

Aunque sólo se conocen algunas repercusiones de los polimorfismos en la funcionalidad del gen CAPN10, en la actualidad es uno de los pocos genes que parece estar asociado no sólo al riesgo de padecerla, si no también a la causalidad de la DT2, al demostrarse que es una parte importante del sistema de secreción de la insulina (5).

Se han demostrado varios polimorfismos en el gen de la CAPN10,

TABLA I

## GENES CANDIDATOS ASOCIADOS A DIABETES TIPO 2

Gene	Alias	Localización cromosómica	Cambios asociados a DT2	Función del gene/fenotipo asociado
CAPN10	CAPN10 o GPR35 dada su cercanía.	cromosoma 2q37.3, tamaño de 51.86 kb, de 241238803 a 241290665 (NCBI gi:13279049)	SNP43, Ins/del 19, SNP63	Sus diferentes productos se localizan en la membrana celular o en el citoplasma. Tiene actividad enzimática intracelular tipo cistein-proteasa. Pertenece al grupo de las peptidasas de las calpaínas.
PPAR- $\gamma$ 2	PPARG1, PPARG2, HUMPPARG, NR1C3	cromosoma 3p25, tamaño de 146.97 kb, de 12303887 a 12450855 (NCBI gi:62865854)	Pro12Ala	Proteína nuclear involucrada en rutas metabólicas principalmente en la vía de los ácidos grasos. Presenta una actividad de receptor nuclear dependiente de ligando similar a los receptores para hormonas esteroides.
PPARGC1A	PGC1, PGC1A, PPARGC1, PGC-1(alpha),	cromosoma 4p15.1, tamaño de 107.30 kb, de 23577210 al 23469908 (NCBI gi:29570796 )	Gly482Ser	Se localiza en el núcleo y en el citoplasma. Está involucrado en el procesamiento del ARNm, en la diferenciación del adipocito, en la gluconeogénesis, en la oxidación de los ácidos grasos, en la termorregulación, como receptor nuclear y como cofactor transcripcional.
UCP-1	SLC25A7	cromosoma 4q28-q31, tamaño de 9.15 kb, del 141847612 a 141838461 (NCBI gi:13259544)	-3826 A/G	Se localiza en la membrana de las mitocondrias del tejido adiposo café en mamíferos. Participa en el transporte de protones.
UCP-2	UCPH, SLC25A8	cromosoma 11q13, tamaño de 9.01 kb, del 73372000 al 73362992 (NCBI gi:13259540)	Gly866Ala	Se encuentra presente en la membrana interna de la mitocondria. Esta involucrada en la unión y en el transporte de protones. Tiene relación con el desarrollo de la obesidad.
UCP-3	SLC25A9, sermeeby	cromosoma 11q13, tamaño de 8.81 kb, del 73397788 al 73388974 (NCBI gi:13259545)	Cys55Thr	Se encuentra presente en la membrana de la mitocondria. Está involucrada en el metabolismo de los lípidos y el intercambio gaseoso durante la respiración, así como en el transporte de protones.
UCP-3	SLC25A9, sermeeby	cromosoma 11q13, tamaño de 8.81 kb, del 73397788 al 73388974 (NCBI gi:13259545)	Cys55Thr	Se encuentra presente en la membrana de la mitocondria. Está involucrada en el metabolismo de los lípidos y el intercambio gaseoso durante la respiración, así como en el transporte de protones.
IRS-1	HIRS-1	cromosoma 2q36, tamaño de 64.74 kb, del 227490001 al 227425262 (NCBI gi:5031804)	Gly972Arg	Es una proteína citoplasmática que se une al receptor de la insulina y activa la cascada de señalización de la glucosa.
SUR1	SUR, PHHI, SUR1, ABCC8, ABC36	cromosoma 11p15.1, tamaño de 84.02 kb, del 17455025 al 17371008 (NCBI gi:25777631)	Glu23Lys	Es un miembro de la superfamilia de proteínas ABC que unen ATP y transportan varias moléculas intra y extra membrana. Algunas mutaciones se han asociado con diabetes tipo 2.
GRELINA	GHRL, MTLRP	cromosoma 3p26-p25, tamaño de 5.22 kb, del 10307598 al 10302378 (NCBI gi:49574538)	Arg51Gln Gly274Ala Leu72Met	Es un ligando endógeno para el receptor de la hormona del crecimiento (GH) y regula la secreción de la GH. Está involucrada en la señalización célula a célula acoplado a proteínas G.
ADIPO	ACDC, APM1, GBP28, ACRP30, ADIPOQ	cromosoma 3q27, tamaño de 15.80 kb, del 188043165 al 188058961 (NCBI gi:44890057)	Thr45Gly Gly276Thr	Es una proteína integral que se expresa exclusivamente en el tejido adiposo. Es una hormona secretada por los adipocitos que regula la homeostasis de la glucosa y el metabolismo de los lípidos.

asociados con el riesgo a padecer DT2, particularmente el SNP43, el 19 (inserción/delección 19) y el 63, siendo el polimorfismo SNP43 el que se asocia con un riesgo tres veces mayor de padecer diabetes en sujetos México-americanos y en poblaciones del norte de Europa. Sin embargo, este hallazgo ha arrojado resultados variables en otras poblaciones con el genotipo G/G o el genotipo G/A + A/A (6). Al parecer estos polimorfismos están asociados con una disminución de los mensajeros para la CAPN10 a nivel de músculo y en estados de resistencia a la insulina.

### **B) RECEPTOR ACTIVADOR DE LOS PEROXISOMAS (PPAR)**

Los PPARs son factores de transcripción que pertenecen a la subfamilia de receptores a hormonas nucleares. Los PPARs forman heterodímeros con los receptores X de los retinoides (RXRs) y regulan la transcripción de varios genes. Existen varios subtipos como el PPAR-alfa, el PPAR-delta y el PPAR-gamma. El PPAR- $\gamma$  2 participa en la regulación del almacenamiento de los ácidos grasos en el adipocito y se expresa principalmente en el tejido adiposo blanco y en menor cantidad en el tejido adiposo café y en el músculo. El polimorfismo Pro12Ala se ha asociado con mayor riesgo de obesidad y con mayor índice de cintura-cadera (ICC) (7). Varios estudios lo han relacionado con bajo índice de masa corporal (IMC), con una mejor sensibilidad a la insulina y una reducción en la frecuencia a padecer DT2 (8).

### **C) COACTIVADOR-1 DEL PPAR-g 2 (PGC-1)**

El PGC-1 es una proteína nuclear involucrada en el metabolismo oxidativo en la mitocondria. Se han identificado dos subtipos el *a* y el *b*.

El subtipo *a* se descubrió como un gen termorregulador en el tejido adiposo café y posteriormente se demostró que interviene en múltiples etapas de diversos procesos metabólicos como la biogénesis mitocondrial, la oxidación de ácidos grasos y la gluconeogénesis. El PGC-1 participa en la expresión de los transportadores de glucosa (GLUT-4) y en la gluconeogénesis hepática (9). Recientemente se ha descrito que el polimorfismo Gly482Ser también tiene relación con el riesgo de padecer DT2 (9).

### **D) PROTEÍNAS DESACOPLADORAS (UCP) Y RECEPTOR b3 ADRENERGICO (ADR b3)**

Las UCP2, UCP3 y el receptor  $\beta$ 3 adrenérgico (ADR B3) son proteínas involucradas en regulación del balance de energía controlando negativamente la secreción de la insulina con una disminución del ATP generado en el metabolismo de la glucosa. Recientemente se demostró que el polimorfismo Gly866Ala contribuye a la variación en los niveles de secreción de la insulina en plasma (10). Asimismo, se ha demostrado que el polimorfismo Cys55Thr de UCP3 se asocia con obesidad y DT2 en sujetos caucásicos franceses (10).

### **E) SUSTRATO DEL RECEPTOR DE LA INSULINA-1 (IRS-1)**

EL IRS-1 es una proteína citosólica, se expresa en casi todo los tejidos y tiene varios sitios de fosforilación, uno al receptor de insulina y el otro al dominio SH2 de la fosfatidil inositol 3 cinasa (PI-3 cinasa) para la activación y translocación de los transportadores de glucosa. La variante Gly972Arg del IRS-1 es la más frecuente en pacientes con DT2. Diversos datos sugieren que este polimorfismo, esta relacionado con un defecto en la interacción entre la PI-3 cinasa lo cual afecta el control de la glucosa (11). Los por-

tadores de G972R muestran características similares a los sujetos con síndrome de resistencia a la insulina como niveles altos de triacilglicérols, de ácidos grasos libres, de la relación colesterol total/C-HDL (colesterol de la lipoproteínas de alta densidad), de la presión sanguínea sistólica, microalbuminuria y en el grosor de la íntima-media, así como niveles muy bajos de insulina. Esta variante contribuye al riesgo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica asociada con la DT2 produciendo anormalidades metabólicas relacionadas a la resistencia a la insulina (11). El polimorfismo Thr608Arg al parecer contribuye a la resistencia a la insulina por daño en la señalización metabólica a través de las vías dependientes de la PI-3 cinasa (12).

### **F) RECEPTOR DE LA SULFONILUREA [“CASSETTE” QUE UNE ATP, SUBFAMILIA C, MIEMBRO 8 (ABCC8)] / (SUR1)**

Las sulfonilureas son fármacos ampliamente usadas como hipoglucemiantes orales que promueven la secreción de insulina en los pacientes con DT2 e interactúan con el receptor de sulfonilureas de las células beta pancreáticas e inhiben la conductancia del canal de potasio dependiente de ATP (K(ATP)). El ABCC8 o SUR1 es un miembro de la superfamilia de ATPasas de tráfico o “cassettes” que unen ATP (13). El polimorfismo G/A en el nucleótido 9, cosegrega con el fenotipo de la hipoglucemia hiperinsulinémica persistente infantil. El polimorfismo Glu506Lys reportado en pacientes filandeses con hiperinsulinemia congénita autosómica dominante y produce una reducción, aunque no la pérdida completa, de la actividad del K(ATP) con pérdida de la capacidad secretora de la insulina en la etapa temprana adulta (13).

**G) GRELINA**

La grelina es el ligando endógeno del receptor para la hormona de crecimiento (GHSR) y se relaciona con la regulación de la liberación de la hormona de crecimiento (GH) de la pituitaria y de la hormona liberadora de la hormona de crecimiento hipotalámica (GHRH). En este gen se han reportado diversos polimorfismos en niños altos y obesos, donde las variantes Leu72Met y Arg51Gln se asocian con una baja secreción de la insulina inducida por glucosa y con un alto índice de masa corporal (14).

**H) ADIPONECTINA**

La adiponectina (Acrp30) es una hormona secretada por los adipocitos que regula la homeostasis de la glucosa y el metabolismo de los lípidos. Controla el metabolismo del peso corporal, a través de la acción de la insulina en el músculo e hígado, incrementando la oxidación de los ácidos grasos en el músculo. El polimorfismo Arg112Cys se asocia con altos niveles de adiponectina en plasma. Se han reportado también 12 SNPs en el gen de la adiponectina (apM1) siendo el SNP10 el más frecuente en sujetos obesos (15).

**PERSPECTIVA DE LA MEDICINA GENÓMICA PARA DEFINICIÓN DE GENES ASOCIADOS A FACTORES DE RIESGO Y COMPLICACIONES DE LA DT2**

La DT2 es un problema prioritario de salud en México relacionado con el cambio del estilo de vida y los factores genéticos que contribuyen a la patogénesis de la enfermedad. Es importante resaltar que los mexicanos tenemos alto riesgo para el desarrollo de la DT2. Las consecuencias son evidentes ya que la diabetes es ahora una de las principales causas de muerte en el país. Por esta razón es relevante indagar los mecanismos que hace a los mexicanos más susceptibles a este padecimiento. Indudablemente las costumbres alimenticias actuales y la falta de actividad física tienen un papel preponderante. Para el clínico es indispensable indagar los factores de riesgo conocidos para la DT2, pero para el investigador es fundamental indagar cuáles son los genes asociados con la susceptibilidad. El análisis de los genes estudiados en otras poblaciones podría ser un punto de partida. En la población mexicana existen pocos trabajos encaminados a conocer el perfil genético de la población y su relación en individuos

sanos y las complicaciones que presenta el paciente con DT2 durante el curso de la enfermedad.

Los avances son promisorios en términos de asociación con la DT2, sin embargo, no existen evidencias suficientes que permitan usar a los SNP como un diagnóstico molecular. Sería deseable iniciar el estudio de genes candidatos a largo plazo tanto en los pacientes con DT2 como en los individuos sanos. Al mismo tiempo tener la historia clínica de los participantes, los estudios de gabinete y bioquímicos que permitan conocer el estado de salud y/o enfermedad al momento del estudio. Sabemos que el paciente con DT2 desarrolla complicaciones durante la evolución de la enfermedad. Con este enfoque de gen-tiempo-complicaciones, se podría llegar a conocer que papel tienen los polimorfismos como marcadores de riesgo en el diagnóstico molecular de la DT2. Sin embargo, dada la baja asociación de los SNPs con la DT2, es necesario continuar con el mapeo fino para encontrar otras variantes alélicas y su relación entre los genes que permitan entender como los genes-medio ambiente, desencadenan las alteraciones metabólicas en el desarrollo de la DT2.

**REFERENCIAS**

1. American Diabetes Association (2005) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 28: S37-S42.
2. Aguirre H, Báez B, Soto M, Galindo R y Wacher N (2000) Demanda de atención médica en el IMSS por derechohabientes de 65 años y mayores. Análisis epidemiológico. *Rev Med IMSS* 38: 39-52.
3. Cardon L R y Bell J I (2001) Association study designs for complex disease. *Nat Rev Genet* 2: 91-99.
4. Florez J C, Hirschhorn J y Altshuler D (2003) The inherited basis of diabetes mellitus: implications for the genetic analysis of complex traits. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 4: 257-291.
5. Horikawa Y, Oda N, Cox N J, Li X, Orho-Melander M, Hara M, Hinokio Y, Lindner T H, Mashima H, Schwarz P E, del Bosque-Plata L, Horikawa Y, Oda Y, Yoshiuchi I, Colilla S, Polonsky K S, Wei S, Concannon P, Iwasaki N, Schulze J, Baier L J, Bogardus C, Groop L, Boerwinkle E, Hanis C L y Bell G I (2000) Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 26: 163-175.

6. Horikawa Y, Oda N, Yu L, Imamura S, Fujiwara K, Makino M, Seino Y, Itoh M y Takeda J (2003) Genetic variations in calpain-10 gene are not a major factor in the occurrence of type 2 diabetes in Japanese. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 244-247.
7. Kersten S, Desvergne B y Wahli W (2000) Roles of PPARs in health and disease. *Nature* 405: 421-424.
8. Doney A, Fischer B, Frew D, Cumming A, Flavell DM, World M, Montgomery H E, Boyle D, Morris A y Palmer C N (2002) Haplotype analysis of the PPARgamma Pro12Ala and C1431T variants reveals opposing associations with body weight. *BMC Genet* 13: 3-21.
9. Attie A D y Kendziorki, C M (2003) PGC-1alpha at the crossroads of type 2 diabetes. *Nat Genet* 34: 244-245.
10. Sesti G, Cardellini M, Marini MA, Frontoni S, D'Adamo M, Del Guerra S, Lauro D, De Nicolais P, Sbraccia P, Del Prato S, Gambardella S, Federici M, Marchetti P y Lauro R. (2003) A common polymorphism in the promoter of UCP2 contributes to the variation in insulin secretion in glucose-tolerant subjects. *Diabetes* 52: 1280-1283.
11. Marini M A, Frontoni S, Mineo D, Bracaglia D, Cardellini M, De Nicolais P, Baroni A, D'Alfonso R, Perna M, Lauro D, Federici M, Gambardella S, Lauro R y Sesti G (2003) The Arg972 variant in insulin receptor substrate-1 is associated with an atherogenic profile in offspring of type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3368-3371.
12. Esposito D L, Li Y, Vanni C, Mammarella S, Veschi S, Della Loggia F, Mariani-Costantini R, Battista P, Quon M J y Cama A (2003) A novel T608R missense mutation in insulin receptor substrate-1 identified in a subject with type 2 diabetes impairs metabolic insulin signaling. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1468-1475.
13. Huopio H, Otonkoski T, Vauhkonen I, Reimann F, Ashcroft F M y Laakso M (2003) A new subtype of autosomal dominant diabetes attributable to a mutation in the gene for sulfonyleurea receptor 1. *Lancet* 361: 301-307.
14. Korbonits M, Gueorguiev M, O'Grady E, Lecoeur C, Swan D C, Mein CA, Weill J, Grossman A B y Froguel P (2002) A variation in the ghrelin gene increases weight and decreases insulin secretion in tall, obese children. *J Clin Endocrinol Metab*. 87: 4005-4008.
15. Wong G W, Wang J, Hug C, Tsao T S y Lodish H F (2004) A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 101: 10302-10307.

# LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN NOTCH Y EL DESARROLLO EMBRIONARIO ANIMAL\*

Alejandro Bravo Patiño y Víctor M. Baizabal Aguirre

## RESUMEN

El desarrollo y mantenimiento de las funciones en un metazoario son procesos regulados por las vías de transducción de señales. Se ha demostrado que la vía de transducción de señales Notch, presente en insectos y mamíferos, es fundamental porque participa en la generación de los distintos linajes celulares, regulando con ello el desarrollo embrionario. Además, se encarga de mantener un funcionamiento correcto de las células diferenciadas, tanto en la etapa de feto como en la de adulto. El objetivo de esta revisión es describir la estructura de las principales proteínas que constituyen la vía Notch, el mecanismo de transducción y su participación en el desarrollo de un organismo pluricelular.

**PALABRAS CLAVE:** Vía Notch, diferenciación celular, desarrollo embrionario, somitas.

## ABSTRACT

The development and function maintenance in metazoarian are process regulated by signal transduction pathways. It has been demonstrated that Notch signaling transduction pathway, present in mammals as well as in insects, is fundamental for regulating the embryo development because of its participation in the generation of the different cell lineages. Furthermore, this signaling transduction pathway is involved in the appropriate physiological function of differentiated cells from fetus to adult. This review describes the molecular structure of proteins involved in the Notch pathway, the signaling mechanism, and how this pathway is involved in the development of a pluricellular organism.

**KEY WORDS:** Notch pathway, cellular differentiation, embryo development, somites.

## INTRODUCCIÓN

Las vías de transducción de señales regulan las actividades de las diversas células que constituyen un organismo multicelular. La transducción de señales es un proceso complicado, en el cual participan una variedad de proteínas que forman uno o más complejos multiproteicos o transduccisomas (1). Estas vías se activan ya sea cuando un agente estimulante (ligando) se une a receptores localizados en la membrana plasmática de la célula o

cuando el ligando penetra al citoplasma y se une a receptores intracelulares. Los complejos ligando-receptor formados transfieren el estímulo inicial por medio de una serie de eventos finamente controlados y acoplados que generan una respuesta, tanto en el metabolismo como en la expresión de genes en la célula estimulada.

El desarrollo de un organismo pluricelular después de la fusión de los gametos y de la aparición de las tres capas germinales del embrión, está

controlado por la vía de transducción de señales Notch, la cual se encuentra evolutivamente conservada en los metazoarios. La activación de esta vía se inicia cuando ciertas proteínas de membrana de dos células adyacentes interactúan. Se ha demostrado que esta interacción coordina una amplia variedad de procesos durante el desarrollo temprano y tardío del embrión, principalmente en la citodiferenciación y la organogénesis (2), tales procesos dan origen a un organismo complejo

\*Recibido: 5 de octubre de 2005    Aceptado: 22 de noviembre de 2005

Centro Multidisciplinario de Estudios en Biotecnología (CMEB) de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Posta Veterinaria, Km. 9.5 Carretera Morelia-Zinapécuaro. Apdo. Postal 53, Admón. Chapultepec. C. P. 58262 Morelia, Mich. Teléfono y Fax: (443) 295-80-29. Correo E: [abravo@zeus.umich.mx](mailto:abravo@zeus.umich.mx)

y funcional con células altamente especializadas. Además, Notch participa en el funcionamiento fisiológico adecuado del organismo, desde la etapa de feto hasta la de adulto (3, 4), coordinando las funciones de las células diferenciadas. Esto sugiere que la respuesta celular mediada por Notch depende del entorno celular en que se recibe el estímulo (5).

Esta revisión describe la vía Notch y su importancia en la regulación de la diferenciación celular del embrión. En la primera parte se presentan los elementos que la constituyen, mientras que la segunda parte está dedicada a describir la vía y su participación durante el desarrollo embrionario con énfasis en el mesodermo.

## ELEMENTOS DE LA VÍA DE DIFERENCIACIÓN CELULAR NOTCH

Las proteínas que componen la vía Notch se pueden separar en dos grupos (Tabla I). En el primero, se ubica a las proteínas que funcionan como ligandos, receptores, represores, co-represores y factores de la transcripción, las cuales constituyen el núcleo de la vía y son las que transducen la señal. En el segundo grupo, se incluye a las proteínas reguladoras que modulan la respuesta celular e influyen en la duración de la señal recibida, modificando de manera directa a las proteínas integrantes del primer grupo por medio de las actividades de las enzimas glucosiltransferasa, proteasa, metaloproteasa y ubiquitina-ligasa (5, 6). A continuación, se describe la estructura y función de las proteínas más importantes de ambos grupos.

**Familia Delta-Serrate-Lag-2.** Las proteínas de este grupo se caracterizan por tener un solo cruce transmembranal, localizarse en células de decisión primaria y funcionar como ligandos, es decir son las encargadas de transmitir el estímulo a las

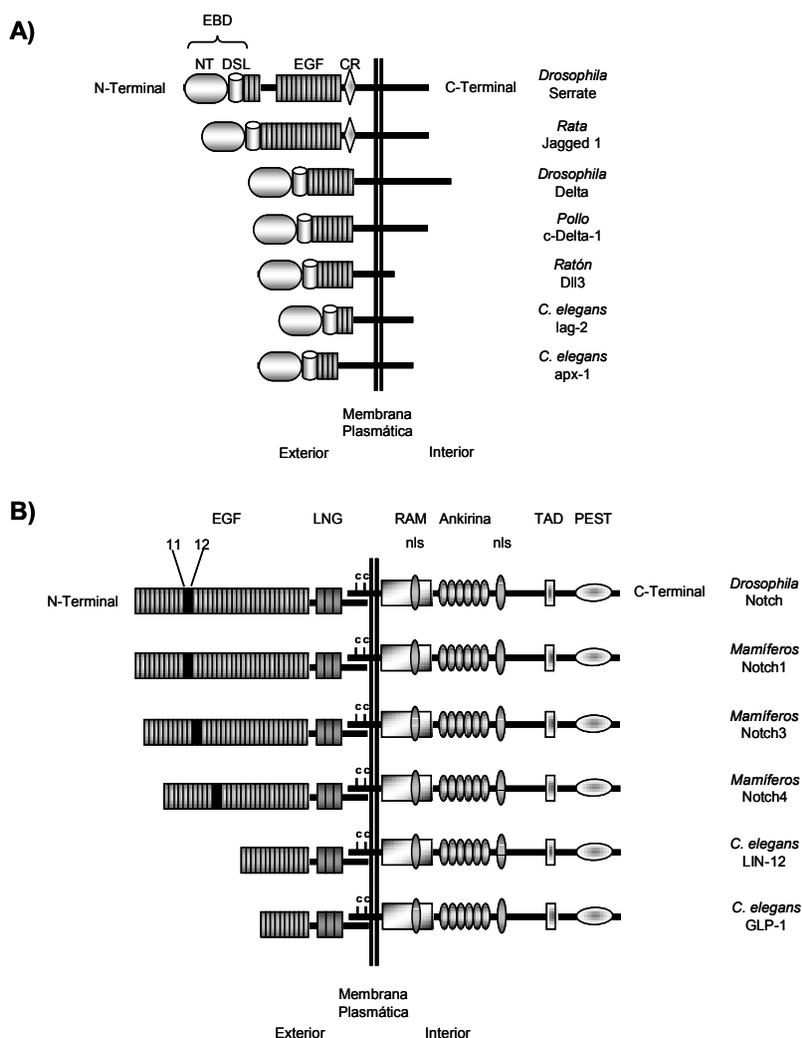
**TABLA I**  
GENES INVOLUCRADOS EN LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN NOTCH

Gen	Organismo	Proteína	Homólogo en mamíferos
<b>Grupo I</b>			
<b>A. Ligandos</b>			
<i>apx-1</i>	<i>C. elegans</i>	Familia DSL ( <u>D</u> elta- <u>S</u> errate- <u>L</u> ag-2)	Delta 1, 2, 3 <sup>(8)</sup> Jagged 1, 2
<i>lag-2</i>	<i>C. elegans</i>		
<i>Delta</i>	<i>Drosophila</i>		
<i>Serrate</i>	<i>Drosophila</i>		
<b>B. Receptores</b>			
<i>lin-12</i>	<i>C. elegans</i>	Familia LIN-12/Notch	Notch1, 2, 3, 4
<i>Notch</i>	<i>Drosophila</i>		
<i>glp-1</i>	<i>C. elegans</i>		
<b>C. Represores y co-represores.</b>			
<i>Hairless</i>	<i>Drosophila</i>	Enlaza a Su(H)	TLE
<i>Groucho</i>	<i>Drosophila</i>	Co-represor	
<i>CtBP</i>	<i>Drosophila</i>	Co-represor	
<b>D. Factores de la transcripción.</b>			
<i>Suppressor of Hairless</i>	<i>Drosophila</i>	Factor de transcripción	CBF1 (RBPJκ)
<i>lag-1</i>	<i>C. elegans</i>	Relacionada a la proteína de control de la cromatina en levadura.	D79984
<i>emb-5</i>	<i>C. elegans</i>		
Complejo <i>E(spl)</i>	<i>Drosophila</i>	Factores de transcripción	Hairy/ <i>E(spl)</i> (HES)
Complejo <i>a-c</i>	<i>Drosophila</i>	bHLH	MASH
<i>CBF1</i>	<i>Xenopus</i>	Factores de transcripción bHLH	
		Factor de transcripción	
<b>Grupo II</b>			
<b>A. Glucosiltransferasas.</b>			
<i>fringe</i>	<i>Drosophila</i>	Glucosiltransferasa <sup>(8)</sup>	Manic, Radical, Lunatic, Fringe
<i>O-Fuct-1</i> <sup>(8)</sup>	<i>Drosophila</i>	Glucosiltransferasa <sup>(8)</sup>	POFUT1 <sup>(8)</sup>
<i>C15C7.1</i> <sup>(8)</sup>	<i>C. elegans</i>	Glucosiltransferasa	
<b>B. Proteasas y metaloproteasas.</b>			
<i>Nrap</i>	<i>Xenopus</i> <sup>(5)</sup>	Proteasa <sup>(5)</sup>	ADAM10 (TACE) <sup>(6)</sup>
<i>kuz</i>	<i>Drosophila</i>	Metaloproteasa	
<i>sip-17</i>	<i>C. elegans</i>	Proteína transmembranal de paso múltiple <i>Drosophila</i>	Presenilina 1,2
<i>sel-12</i>	<i>C. elegans</i>		
<i>hop-1</i>	<i>C. elegans</i>		
<b>C. Ubiquitinligasas.</b>			
<i>sel-1</i>	<i>C. elegans</i>	Similar a HRD3 en levadura	IBD2
<i>sel-10</i>	<i>C. elegans</i>	Caja F/repetido WD40	SEL-10
<i>neuralized</i>	<i>Drosophila</i> <sup>(5)</sup>	Ubiquitinligasa clase E3 <sup>(5)</sup>	Itch
<i>deltex</i>	<i>Drosophila</i> <sup>(5)</sup>	Ubiquitinligasa clase E3 <sup>(5)</sup>	
<i>Suppressor of deltex</i>	<i>Drosophila</i>	Ubiquitinligasa clase E3	

Los superíndices entre paréntesis indican las referencias. (Modificada de referencia 12).

células receptoras, las cuales responden siguiendo un destino celular alterno (Fig. 1 A). Estos ligandos poseen un péptido señal hacia la región N-terminal necesario para su transporte a través de la membrana citoplásmica, seguido de un dominio extracelular (NT) de 100-165 aminoácidos (aa). En seguida, se encuentra el dominio común a los miembros de esta familia, por lo que su nombre es dominio DSL (Delta-Serrate-Lag-2), de ~45 aa homólogo al factor de crecimiento epidérmico (EGF), excepto por la ausen-

cia de los seis residuos de cisteína que caracterizan a EGF. Los dominios NT y DSL conforman el dominio de enlace con el motivo EGF de Notch (EBD), cuya función es interactuar con el receptor Notch e iniciar el proceso de especialización celular que conduce a la célula receptora estimulada a un destino celular determinado (5, 7). Se han identificado de 2 a 16 dominios EGF completos adyacentes a DSL, un dominio transmembranal y un domino intracelular poco conservado en estas proteínas. En algunos



**Figura 1.** Representación esquemática de los elementos estructurales que caracterizan a los ligandos y receptores transmembranales de la vía Notch. **A)** Ligandos de la familia Delta-Serrate-Lag-2. **B)** Receptores de la familia LIN-12/Notch. EBD, dominio de enlace a EGF; NT, dominio extracelular; DSL, dominio modificado común en los miembros de la familia Delta-Serrate-Lag-2; EGF, factor epidérmico de crecimiento; CR, región rica en cisteína; LNG, zonas CR de los receptores; C, residuo de cisteína; RAM, región de interacción con factores transcripcionales; nls, señal de localización nuclear; TAD, dominio activador de la transcripción; PEST, región rica en prolina, glutamato, serina y treonina. Los EGF en posición 11 y 12 (color blanco) constituyen la región de interacción con los ligandos. (Modificada de referencias 4 y 7).

casos se puede identificar una región rica en cisteína (CR), localizada entre los elementos repetidos EGF y el dominio transmembranal (Fig. 1 A) (7).

**Familia LIN-12/Notch.** Está constituida por una familia de proteínas conservadas de ~300 kilodaltones (kDa) que atraviesan una sola vez la membrana citoplásmica (Fig. 1 B) y que tienen la función de servir como re-

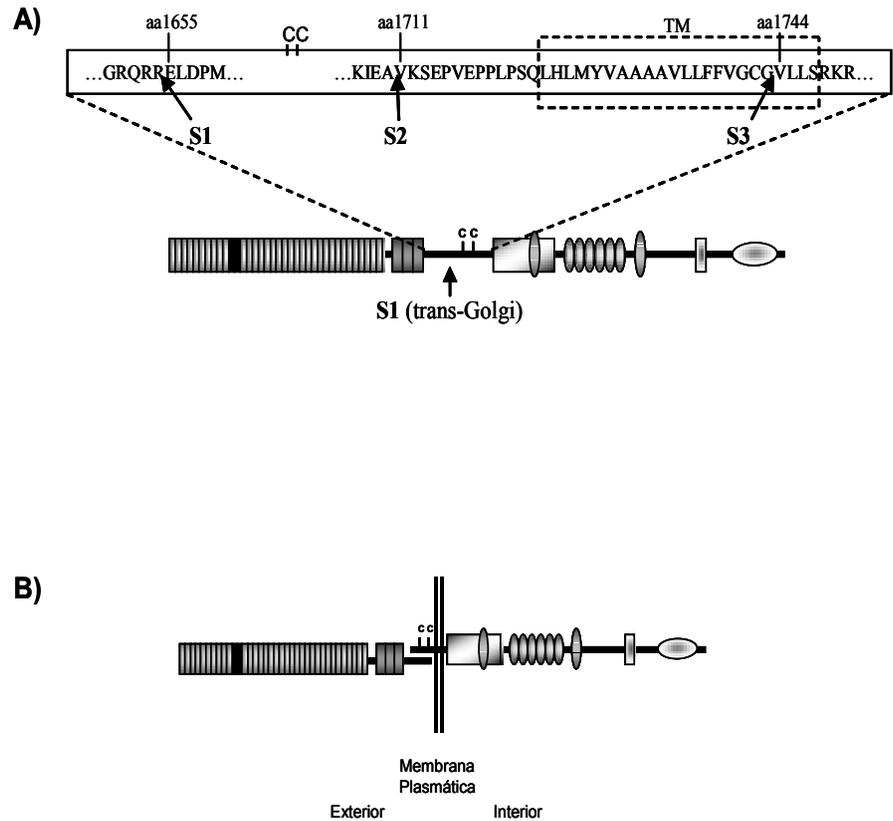
ceptores de los ligandos (i.e. Delta). La región extracelular contiene de 10 a 36 elementos repetidos EGF, que presentan mayor identidad entre elementos repetidos en posiciones equivalentes de moléculas homólogas que entre elementos repetidos en una misma molécula. Esto ha servido para determinar que los elementos repetidos EGF en posiciones 11 y 12 de Notch en *Drosophila* y mamíferos constitu-

yen el núcleo primario de interacción con el ligando. Además, la *O*-glucosilación de los elementos repetidos EGF en posiciones 24, 25 y 26 (Fig. 1 B) confiere niveles de regulación adicionales tejido-específicos, es decir, la activación de la vía puede generar señales intracelulares diferentes que determinen el uso preferencial de cualquiera de los mecanismos, mediante los cuales se establece la ruta de diferenciación (5, 6, 8). LIN-12 y GLP-1 de *Caenorhabditis elegans* no contienen los elementos repetidos EGF en las posiciones 11 y 12, lo cual sugiere que la interacción ligando-receptor es diferente en este nemátodo. Los otros elementos repetidos EGF se encargan de modificar la actividad de Notch, potenciando o inhibiendo la interacción con los ligandos, así como de estabilizar la estructura del receptor. Adyacentes a estos elementos repetidos hay tres zonas CR conocidas como secuencias repetidas LNG (por estar conservadas en las proteínas LIN-12, Notch y GLP-1), esenciales para la estabilidad y la correcta conformación del dominio extracelular. Entre las secuencias repetidas LNG y el dominio transmembranal, existen dos residuos de cisteína importantes para el ensamble de la forma de estas proteínas (7).

El dominio intracelular de todas las proteínas de la familia LIN-12/Notch está evolutivamente conservado (Fig. 1 B). Cerca del dominio transmembranal y hacia el N-terminal de un residuo de valina ocurre el procesamiento proteolítico, el cual permite la liberación de Notch intracelular activo ( $N^{IC}$ ). Los seis elementos repetidos de anquirina se encuentran flanqueados por la región de interacción con factores transcripcionales (RAM), mediante la cual  $N^{IC}$  interactúa con los factores activadores de la transcripción CBF1, Supresor de Hairless [Su(H)] y Lag-1 (grupo CSL, Tabla I), que le sirve de

punteo a N<sup>IC</sup> para interactuar con el ADN (Fig. 3). Además, RAM y los elementos repetidos de anquirina de N<sup>IC</sup> regulan la expresión de proteínas que presentan una estructura común de hélice-lazo-hélice (proteínas bHLH), las cuales actúan como factores transcripcionales para la expresión de los genes cuyos productos dirigirán a la célula a un destino celular diferente al de la célula que emitió el estímulo (5, 6). Hacia la región C-terminal de los elementos repetidos de anquirina, se encuentra el dominio activador de la transcripción (TAD), cuya función es reclutar acetilasas de histonas para generar una conformación abierta de la cromatina en la doble cadena del ADN. Cerca de TAD se encuentra una región rica en prolina (P), glutamato (E), serina (S) y treonina (T) (PEST), que es esencial para la degradación, previa ubiquitinación, de N<sup>IC</sup>. Finalmente, existen dos señales de localización nuclear (nls), una dentro del dominio RAM y la otra entre los elementos repetidos de anquirina y el dominio TAD, que le permiten a N<sup>IC</sup> entrar al núcleo de la célula (2, 7).

**Proteasas.** La actividad biológica del receptor Notch depende del procesamiento proteolítico secuencial, catalizado por tres proteasas diferentes en sitios específicos (Fig. 2). Sobre el sitio S1 actúa una convertasa, generando dos fragmentos de 120 y 180 kDa (dominios intra y extracelular, respectivamente) que permanecen unidos de forma no covalente; ambos fragmentos atraviesan la membrana plásmica y estructuran al receptor funcional (6). La exposición del sitio S2 en Notch se produce después de su interacción con el ligando. En este sitio actúa alguna de las metaloproteasas Kuzbanian (Kuz), dependiendo del tipo celular y de cuánto tiempo necesita durar el estímulo (9). Finalmente, ocurre un proceso llamado proteólisis



**Figura 2.** Procesamiento proteolítico de Notch1 de ratón. **A)** Notch inactivo. El rectángulo con línea continua muestra la secuencia de aminoácidos de la región donde ocurre el proceso proteolítico de Notch. Se señalan con flechas los tres sitios de corte, S1, S2 y S3. El rectángulo con línea discontinua indica la zona transmembranal (TM) de la proteína. El corte en el sitio S1 ocurre en la cisterna trans del complejo de Golgi para generar la forma activa de la proteína. **B)** Notch transmembranal maduro. Los cortes en S2 y S3 se producen de manera secuencial cuando un ligando interactúa con Notch. Los elementos estructurales están descritos en la figura 1. (Modificada de referencia 4).

regulada intramembranalmente (RIP, por sus siglas en inglés) en el sitio S3 catalizado por la  $\gamma$ -secretasa presenilina; esta última reacción libera N<sup>IC</sup>, el cual se dirige al núcleo de la célula receptora (Fig. 2) (4, 6). En ciertos casos puede ocurrir una regulación negativa por ubiquitinación y degradación de la presenilina, lo que evita que N<sup>IC</sup> sea liberado (5).

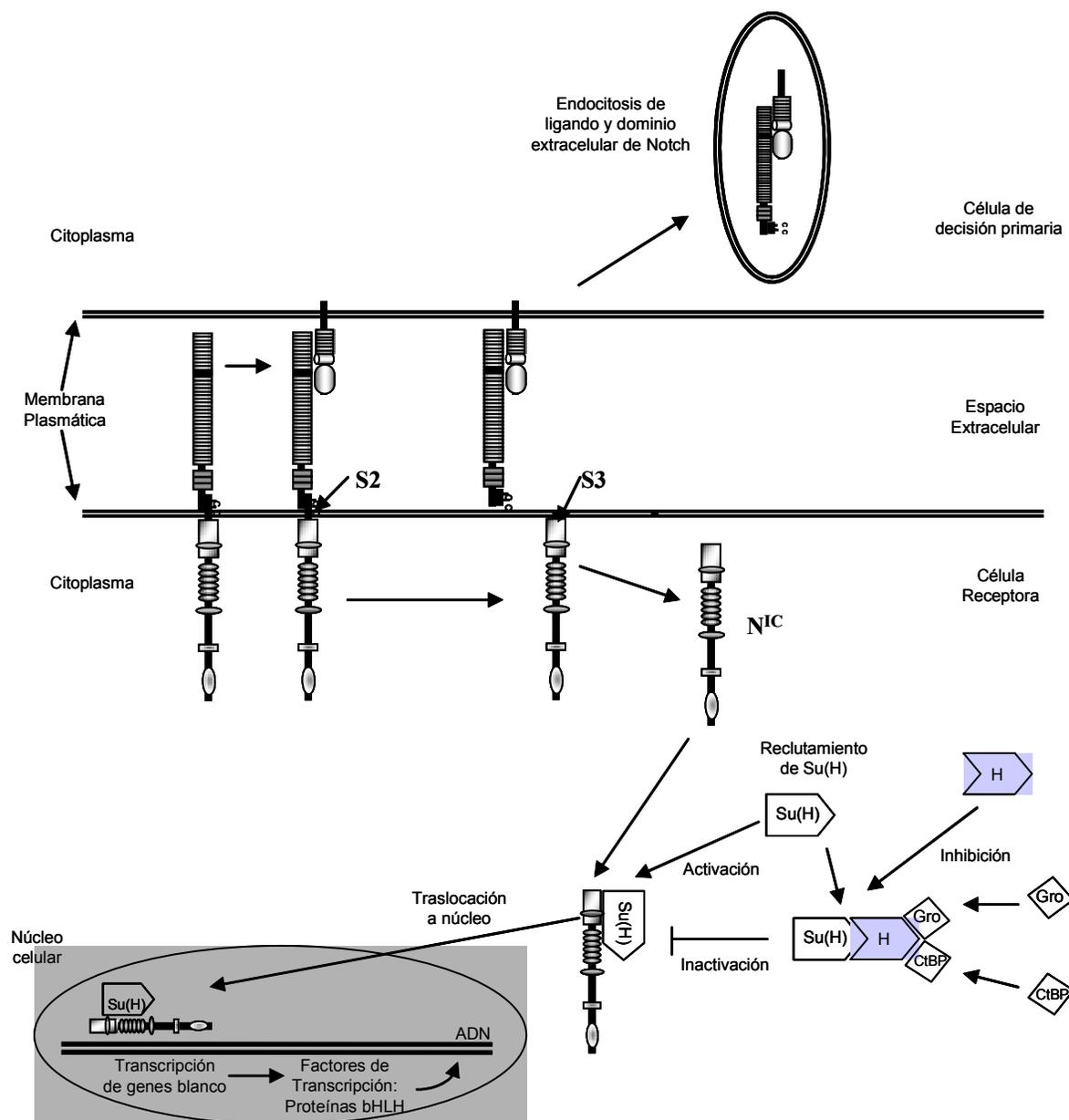
**Reguladores.** La proteína Hairless (H) actúa como un potente antagonista de la vía Notch y se requiere para la especificación de varios destinos celulares (2, 4, 5). El gen *Hairless* ha sido identificado únicamente en tres miembros del orden Díptera: *Drosophila melanogaster*, *D. hydei* y en el mos-

quito *Anopheles gambiae*. A diferencia de los demás integrantes de esta vía, el gen *Hairless* está poco conservado entre estas tres especies: comparte un 63% de identidad entre *D. melanogaster* y *D. Hydei*, y un 33% entre drosófilidos y *Anopheles* (10). La manera tan rápida en que este gen diverge, ha permitido identificar pequeñas zonas conservadas de aminoácidos y que presumiblemente son importantes en su función. Una de estas regiones se localiza en la zona de interacción con la proteína Su(H). Otra región es el motivo YSIXLLG (donde X es cualquier aa), que se conserva perfectamente en drosófilidos y *Anopheles* y que constituye el sitio de unión de la proteína co-represora Groucho (Gro). La región

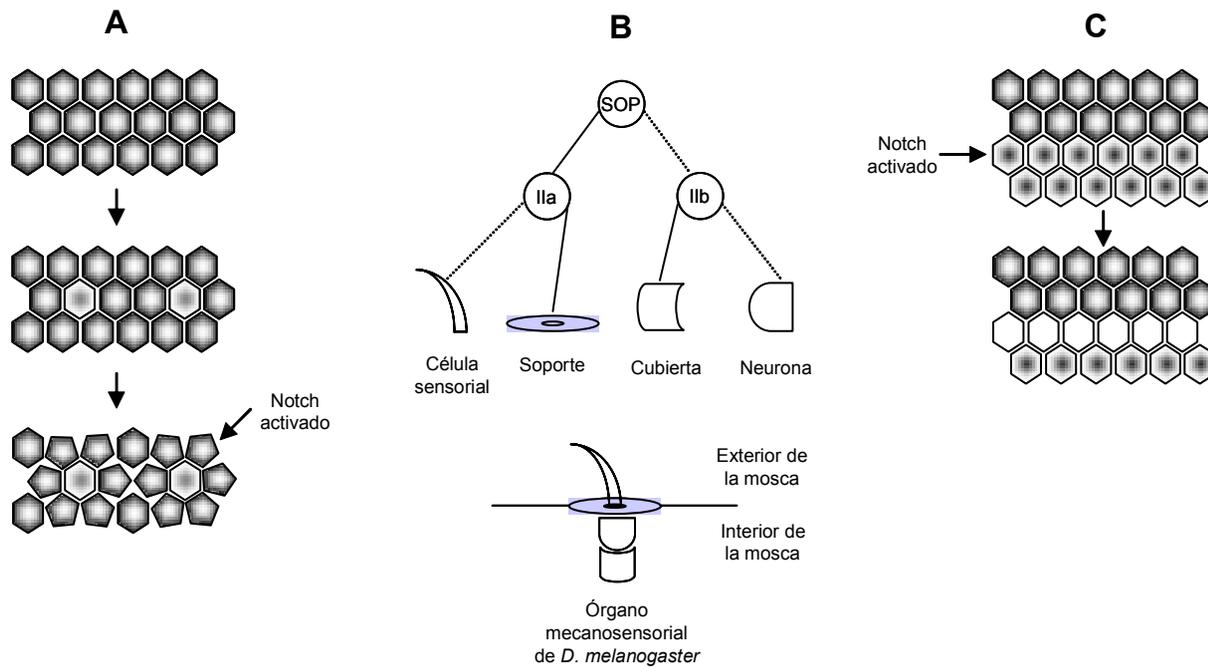
C-terminal de H posee el motivo PLNLSKH, el cual también se encuentra conservado y constituye la región de unión a otro co-represor llamado proteína de unión a C-terminal (CtBP). La proteína H de *D. melanogaster* contiene además tres dominios ricos en

alanina, los cuales actúan como represores de la transcripción. Sin embargo, estos dominios contienen un menor número de alaninas o están ausentes en H de *D. hydei* y *A. gambiae*, lo que sugiere que no son esenciales para su función (10). Ade-

más, se han observado dos isoformas de la proteína, H<sup>p120</sup> y H<sup>p150</sup>, con una mayor actividad *in vivo* como heterodímeros que en su forma monomérica, lo que implica que ambas son necesarias para su actividad máxima (11).



**Figura 3.** Activación y regulación de la vía Notch. El ligando de la célula de decisión primaria activa a Notch en la célula receptora adyacente lo que induce los cortes secuenciales en S2 y S3 que liberan a N<sup>IC</sup>. En la célula de decisión primaria se forma una vesícula endocítica que introduce a su interior tanto al ligando como al dominio extracelular de Notch. En la célula receptora N<sup>IC</sup> forma un complejo con el factor de transcripción Supresor de Hairless (Su(H)), que se transloca al núcleo donde activa la expresión de otros factores transcripcionales (proteínas bHLH). Estos factores inducirán la transcripción de otros genes, cuya función es dirigir a la célula a un destino celular distinto al de la célula que envió el estímulo. La actividad de Notch se bloquea cuando la proteína antagonista Hairless (H), que recluta a los co-represores Groucho (Gro) y la proteína de enlace a C-terminal (CtBP), interactúa con Su(H) impidiendo la formación del complejo N<sup>IC</sup>-Su(H). Los elementos estructurales están descritos en la figura 1. (Modificada de referencia 8).



**Figura 4.** Mecanismos de diferenciación celular mediados por Notch. **A)** Inhibición lateral: en un grupo de células precursoras con estados de diferenciación equivalentes (hexágonos oscuros), dos de ellas (hexágonos claros) activan al receptor Notch localizado en las células vecinas con lo que evitan que tomen el mismo destino celular y, por tanto, adquieren un destino celular diferente (pentágonos oscuros). **B)** División asimétrica o decisión de linaje: Notch se activa en las dos células hijas después de cada división celular; sin embargo, en una de estas células (líneas discontinuas), N<sup>IC</sup> es atrapado en vesículas, evitando que llegue al núcleo. Esto trae como consecuencia los destinos celulares diferentes. SOP, célula precursora de órganos sensoriales. **C)** Señalización inductiva: un grupo de células (hexágonos oscuros) induce a las células vecinas (hexágonos claros) a diferenciarse para crear una interfase entre ambas (hexágonos blancos). (Modificado de referencias 3 y 8).

## MECANISMO DE LA VÍA DE DIFERENCIACIÓN CELULAR NOTCH

La activación de la vía Notch se esquematiza en la figura 3 y puede describirse de la siguiente manera: el ligando presente en una célula de decisión primaria activa al receptor transmembranal Notch de la célula receptora adyacente. Después de la interacción del ligando (i.e. Dll3) en la célula de decisión primaria con el receptor Notch en la célula receptora, se forma una vesícula endocítica que atrapa en su interior al dominio extracelular de Notch (por acción directa de una proteína llamada dinamina) en la célula de decisión primaria (Fig. 3). Como consecuencia de esta interacción, se libera N<sup>IC</sup> y se forma un heterodímero con el factor de transcripción Su(H). Este complejo migra hacia el núcleo donde convier-

te un complejo represor de la transcripción en uno activador, con lo cual se induce la expresión de genes específicos primarios en la célula receptora estimulada. Los factores de transcripción bHLH producidos por la expresión de estos genes primarios activan a su vez la expresión de genes cuya función es dirigir a la célula receptora estimulada a una diferenciación distinta a la de la célula de decisión primaria (2, 4). Cuando H se encuentra presente, recluta a los co-represores Gro y CtBP; el complejo resultante atrapa a Su(H), causando una represión transcripcional de los genes inducidos por Notch. Esta vía controla el destino de las células que se encuentran en proceso de diferenciación mediante tres mecanismos diferentes:

1) *Inhibición lateral*. Una célula ubicada dentro de un grupo de células en estados de desarrollo y especiali-

zación equivalentes y con una localización específica, actúa como célula de decisión primaria y evita que sus vecinas sigan la misma ruta de diferenciación (Fig. 4 A). Un ejemplo de esta inhibición lo presentan las células ordenadas en líneas muy delgadas y localizadas en posiciones precisas a lo largo del ala en formación de *Drosophila*, las cuales se diferencian en células formadoras de las venas de las alas. Las células que las rodean siguen proliferando para organizar la estructura del ala de la mosca (8, 12, 13).

2) *División asimétrica o decisión de linaje*. Este mecanismo se caracteriza porque después de cada división celular, cada una de las dos células hijas es inducida a adquirir una especialización diferente (Fig. 4 B). Esto ocurre porque N<sup>IC</sup> es funcional sólo en una de ellas. En la otra célula, N<sup>IC</sup> es capturado en vesículas, evitando que

llegue al núcleo y active la transcripción de proteínas bHLH. Por ejemplo, las células precursoras de órganos sensoriales (SOP) de *Drosophila*, que conforman su sistema nervioso periférico, experimentan un primer proceso de división para dar origen a los tipos celulares IIa (N<sup>IC</sup> activo) y IIb (N<sup>IC</sup> inactivo). A su vez, IIa da origen a la célula sensorial (N<sup>IC</sup> inactivo) y soporte (N<sup>IC</sup> activo), mientras que IIb da origen al par celular neurona (N<sup>IC</sup> inactivo) y cubierta (N<sup>IC</sup> activo) (2, 12).

3) *Señalización inductiva*. Cuando dos poblaciones celulares diferenciadas coexisten, se necesita la formación de una interfase entre ellas que permita separarlas y distinguirlas (Fig. 4 C). Por ejemplo, en las alas de *Drosophila* en desarrollo, las células del compartimiento dorsal estimulan al receptor Notch en las células adyacentes del compartimiento ventral mediante el ligando Serrate (Tabla I). Esta interacción causa que las células ventrales sinteticen los ligandos Delta o Serrate, que estimulan al receptor Notch localizado en las células dorsales. Como resultado, las células que existen entre la zona ventral y dorsal se diferencian y forman una interfase que funciona como un centro organizador director del crecimiento y posición correcta de las células estructurales de un ala madura funcional (2, 5, 13).

## IMPORTANCIA DE LA VÍA NOTCH EN EL DESARROLLO DEL EMBRIÓN

La vía de diferenciación celular Notch tiene un papel importante en el desarrollo del embrión porque coordina una amplia variedad de procesos que dan lugar también a la organogénesis, así como al funcionamiento fisiológico, tanto del feto como de los organismos jóvenes y adultos (2, 4). Después de la formación del cigoto por la fusión del ovocito y espermatozoide, se inicia una serie de divisiones celulares que dan como resultado la estruc-

tura denominada mórula (16 células o blastómeros). En la etapa de mórula, el embrión se deposita en la cavidad uterina. El primer evento de diferenciación ocurre cuando la mórula se convierte en blástula, resultando dos grupos celulares definidos: los embrioblastos, que conformarán la masa celular interna (MCI) y los trofoblastos, que son las células que rodean al blastocele (una cavidad en el blastocisto) y cuya función es asegurar la implantación del embrión en el útero (Fig. 5 A).

El segundo evento de diferenciación ocurre en la transición de blástula a gástrula y se caracteriza porque al proseguir la división de los blastómeros y su reacomodo espacial, aparecen dos capas celulares superpuestas conocidas como epiblasto e hipoblasto en la MCI. La primera de ellas da origen al epiblasto embrionario y al ectodermo amniótico, en tanto que la segunda origina al endodermo extraembrionario y al saco embrionario (Fig. 5 B).

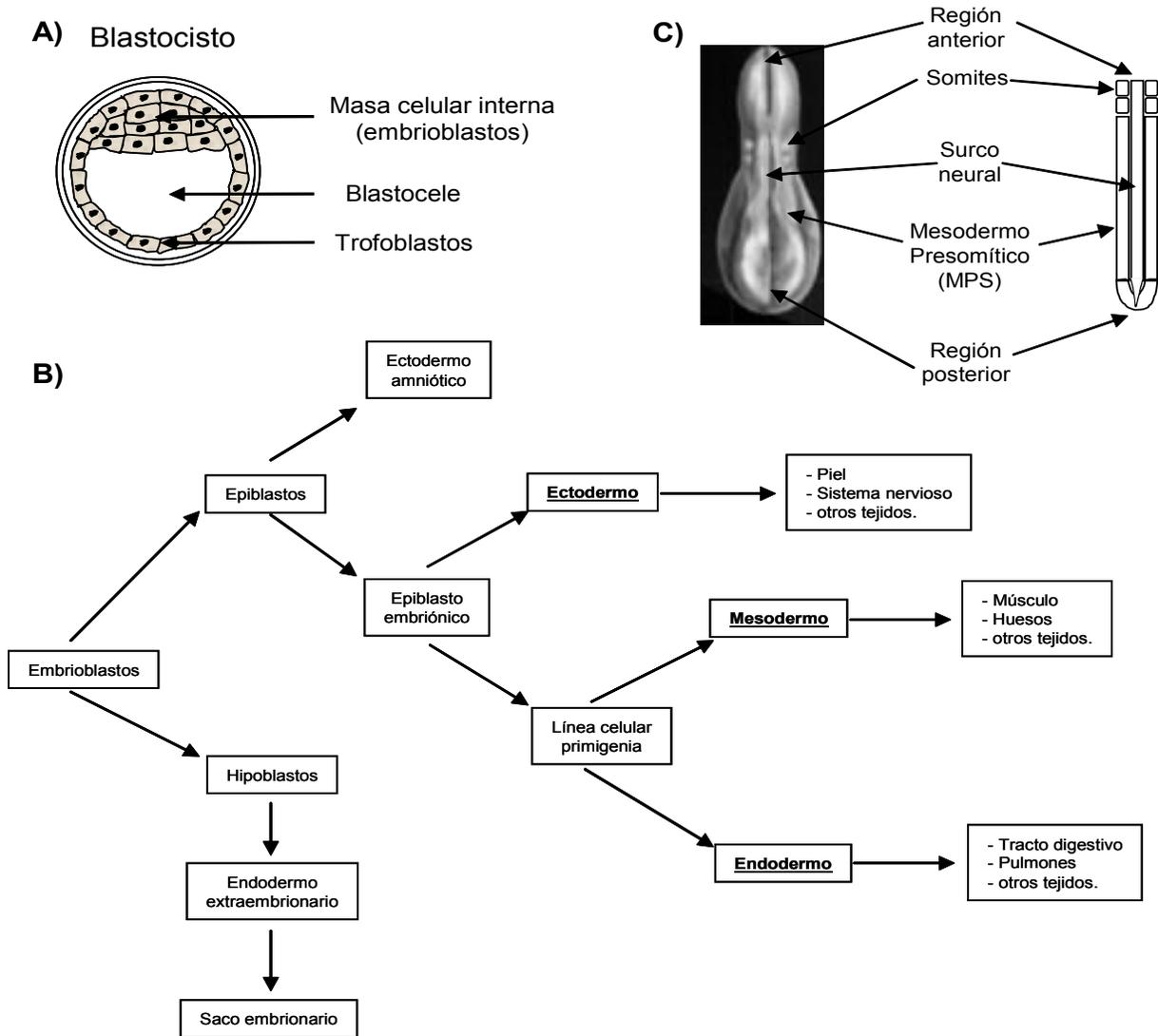
De manera simultánea, en el epiblasto embrionario ocurren varias especializaciones celulares que dan origen a una bicapa celular compuesta por el ectodermo y la línea celular primigenia, la cual a su vez origina al mesodermo y endodermo. Con este proceso se completa la aparición de las tres capas germinales del embrión, precursoras de los diferentes tipos celulares altamente especializados con que se estructura un organismo multicelular (Fig. 5 B).

A partir de la aparición de las tres capas germinales del embrión, éste tiene un desarrollo casi exponencial, siendo el sistema nervioso el primer tejido que se define. El sistema nervioso deriva del ectodermo, mediante la estructuración del surco neural (SN), seguido de la organización por pares de los somitas (condensaciones de células del mesodermo) que se alinean sobre el eje antero-posterior (AP) del

SN (Fig. 5 C). Esto da inicio a procesos de diferenciación celular, donde la vía de señalización Notch es fundamental para que las capas germinales den origen a los tejidos que constituyen un organismo multicelular (14, 15).

Un ejemplo sobre la participación de la vía de señalización Notch lo constituye la segmentación diferencial del mesodermo en los metazoarios. Se ha observado que en los embriones de peces, reptiles, aves y mamíferos, existe una zona de crecimiento generadora de células que entran al mesodermo pre-somítico (MPS). Después, estas células se dirigen a la parte anterior del MPS y se produce la segmentación, mediante la adhesión y compactación de las células del MPS. Posteriormente, estas células son recubiertas con epitelio y separadas por divisiones individuales, con el fin de formar las somitas. Esto implica que la formación de los pares ordenados de somitas se caracteriza porque aparecen en una orientación rostro-caudal en un número y tiempo característicos para cada especie y porque su aparición se encuentra acoplada de manera espacial y temporal con otros procesos durante la morfogénesis del embrión (16).

Con el fin de explicar la regulación de la segmentación del mesodermo, Cooke y Zeeman (citados en (14)) propusieron el modelo de "reloj y oleada" (Figura 6), en el cual plantean la existencia de un reloj u oscilador bioquímico dentro de las células del MPS. Este reloj tiene la función de coordinar y preparar a las células para que respondan a la oleada de señales de cambio celular, que proviene de la parte anterior del MPS. En este contexto, se sabe que Notch es la vía de transducción de señales encargada de dirigir la diferenciación y especialización celular en un organismo en formación. Sin embargo, Notch se activa por la acción combinada de dos vías de transducción: la vía Wnt (llamada



**Figura 5.** Organización celular del blastocisto y el origen de los linajes celulares. **A)** Corte transversal de un blastocisto donde se muestran las partes que lo componen. **B)** Especialización celular durante el desarrollo de un embrión, a partir de los embrioblastos. Se indica el origen de los diferentes linajes celulares altamente especializados, a partir de las tres capas de células germinales del embrión (en negritas y subrayadas), que estructuran los tejidos de un organismo maduro y funcional. **C)** Embrión de humano a los 19-21 días post-ovulación visto desde arriba y una representación esquemática a la derecha, donde se indican sus componentes principales (17).

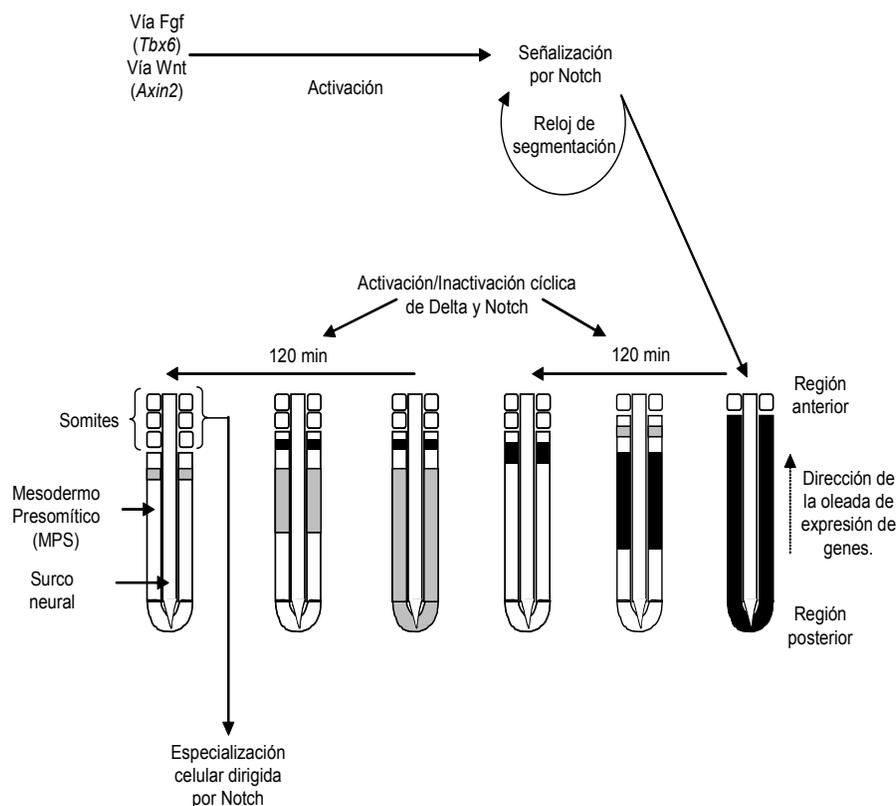
así por ser la contracción de *Wingless*, una mutante sin alas de *Drosophila* e *Int* una línea celular de ratón transformada con el virus Maloney) que emplea a la  $\beta$ -catenina como intermediario clave y la vía FGF (factor de crecimiento fibroblástico), constituida por polipéptidos que se unen de manera específica a los receptores con función de tirosina-cinasa.

Wnt se ve involucrado porque el gen *Axin2* codifica una proteína cinasa que regula de manera ectópica y ne-

gativa al gen *Lunatic fringe* (*Lfng*) (Tabla I). Por su parte, FGF activa a la familia de genes T-box (*Tbx*) que codifican factores reguladores de la transcripción. Un ejemplo es el factor *Tbx6*, que ejerce una regulación positiva sobre el gen *Dll-1* e induce una expresión adecuada del ligando Delta-1. Además, *Tbx24* es esencial para determinar los límites de cada somite, con lo que se logra su maduración (14, 15). Las células organizadas en los dominios anteriores y posteriores de

los somitas expresan grupos específicos de proteínas bHLH para localizar y precisar grupos celulares que darán origen a diversos linajes celulares altamente especializados (14, 15).

La naturaleza propia de todo reloj u oscilador bioquímico implica que éste regrese al punto de equilibrio de donde partió. En el caso del reloj de segmentación, la coordinación de la activación periódica de la vía Notch durante las rondas sucesivas de la formación de somitas ocurre por el



**Figura 6.** Funcionamiento del reloj de segmentación en el mesodermo presomítico (MPS) del embrión de ratón. La acción combinada de las vías Wnt y Fgf activa la vía Notch, lo cual propicia que en las células receptoras estimuladas se inicie la expresión de factores de transcripción específicos. Estos factores llevarán a las células a un destino celular determinado, por medio de cualquiera de los tres mecanismos por los que funciona la vía descritos en la figura 4. La especialización celular está dirigida por la expresión continua y en oleadas de estos factores de transcripción, lo cual ocurre desde la región posterior del MPS. La señal se debilita conforme alcanza la región anterior del MPS (representado en negro y gris). La expresión cíclica causa la formación de los somites con una periodicidad aproximada de dos horas (13).

mecanismo de retroalimentación transcripcional negativa, el cual funciona de la manera siguiente: el complejo  $N^{IC}$ -Su(H), con la ayuda del co-represor Gro, induce la expresión de reguladores transcripcionales necesarios para que el gen *Delta* se exprese y alcance concentraciones relativamente altas (6, 16). En este punto, la ubiquitinación de  $N^{IC}$  y la autoinhibición de los reguladores transcripcionales, causa la inhibición de la expresión de *Delta*. En ratón la oscilación en los niveles del ligando ocurre cada dos horas, lo cual coincide con el tiempo de formación de los somites en este mamífero (Fig. 6) (15).

En aves y mamíferos se ha observado que  $N^{IC}$  se une al grupo de facto-

res transcripcionales CSL para potenciar la expresión de la proteína reguladora Lfng (Tabla I), que al glucosilar directamente a Notch, regula de manera negativa la separación de  $N^{IC}$  de la membrana plasmática de la célula receptora. Se ha observado que la disminución de la concentración de Lfng resulta en un incremento de la actividad de  $N^{IC}$  (15). Esta activación-inhibición cíclica de Notch coincide con la del ligando Delta, lo cual ayuda a sincronizar adecuadamente todos los eventos de especialización que ocurren en la formación de cada somite (Fig. 6). Se ha reportado también que la actividad de Lfng promueve el mecanismo de señalización inductiva

(Fig. 4), lo cual resulta lógico porque este proceso es necesario para que aparezcan límites precisos entre grupos de células que ya han definido su linaje (2, 5, 8, 15).

## CONSIDERACIONES FINALES

El desarrollo de los metazoarios depende de la actividad reiterada de la vía de diferenciación celular Notch, de tal manera que la célula sea capaz de responder adecuadamente a la variedad de señales, amplificando y adquiriendo la actividad genética y molecular que determina su destino. La capacidad que tiene esta vía de influir sobre un número importante de aspectos específicos del desarrollo, predice que la adecuada manipulación de los elementos que la componen resultaría en aplicaciones médicas, por medio de terapias celulares y/o génicas.

Con la modulación de la vía Notch en puntos específicos, empleando modelos tanto *in vitro*, originando líneas celulares específicas, como *in vivo*, produciendo animales "knock out", se lograría una mejor comprensión de los aspectos moleculares de la biología del desarrollo y de ciertas enfermedades. La regulación de la vía Notch ofrece específicamente puntos susceptibles de intervención con fines terapéuticos, puesto que al actuar como un controlador maestro del destino celular, de la proliferación, diferenciación y muerte, implica que su conocimiento integral ayudaría a comprender mejor algunos aspectos de la inmunología, la neurobiología y la biología tumoral.

**Agradecimientos.** Los autores agradecen al Dr. Carlos Cervantes Vega por sus comentarios, a la Coordinación de la Investigación Científica de la UMSNH y a PROMEP por el apoyo para realizar este trabajo mediante los proyectos 14.13-2004 y PTC-49.

## REFERENCIAS

1. Zentella-Dehesa A y Alcántara-Hernández R (2003) Importancia de los dominios de interacción proteica en la formación de complejos en los sistemas de transducción. *REB* 22:117-129.
2. Artavanis-Tsakonas S, Rand M D y Lake R J (1999) Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. *Science* 284:770-776.
3. Gerhart J (1999) Signaling pathways in development. *Teratology* 60:226-239.
4. Mumm J S y Kopan R (2000) Notch signaling: from the outside in. *Dev Biol* 228:151-165.
5. Baron M, Aslam H, Flasz M, Fostier M, Higgs J E, Mazaleyrat S L y Wilkin M B (2002) Multiple levels of Notch signal regulation. *Molec Membrane Biol* 19:27-38.
6. Baron M (2003) An overview of the Notch signaling pathway. *Sem Cell Devel Biol* 14:113-119.
7. Fleming R J (1998) Structural conservation of Notch receptors and ligands. *Sem Cell Devel Biol* 9:599-607.
8. Haines N e Irvine K D (2003) Glycosylation regulates Notch signalling. *Nature Rev Molec Cell Biol* 4:786-797.
9. Lieber T, Kidd S y Young M W (2002) Kuzbanian-mediated cleavage of *Drosophila* Notch. *Genes Devel* 16:209-221.
10. Barolo S, Stone T, Bang A G y Posakony J W (2002) Default repression and Notch signaling: Hairless acts as an adaptor to recruit the corepressors Groucho and dCtBP to Suppressor of Hairless. *Genes Devel* 16:1964-1976.
11. Maier D, Nagel A C y Preiss A (2002) Two isoforms of the Notch antagonist Hairless are produced by differential translation initiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 15480–15485.
12. Greenwald I (1998) LIN-12/Notch signaling: lessons from worms and flies. *Genes Devel* 12:1751-1762.
13. De Celis, J F, Bray S y Garcia Bellido A (1997) Notch signaling regulates veinlet expression and establishes boundaries between veins and interveins in the *Drosophila* wing. *Development* 124:1919-1928.
14. Pourquie O (2001) Vertebrate somitogenesis. *Ann Rev Cell Dev Biol* 17:311-350.
15. Rida P C G, Minh N L y Jiang Y J (2003) A Notch feeling of somite segmentation and beyond. *Develop Biol* 265:2-22.
16. Dale J K, Maroto M, Dequeant M L, Malapert P, McGrew M y Pourquie O (2003) Periodic Notch inhibition by Lunatic Fringe underlies the chick segmentation clock. *Nature* 421:275-278.
17. [www.visembryo.com/baby/stage9.html](http://www.visembryo.com/baby/stage9.html)

# PAPEL DE LAS CADHERINAS EN LA METÁSTASIS \*

Luis Sánchez Sánchez<sup>1</sup>, J M Vicente Hernández Vázquez<sup>1</sup> y Rebeca López Marure<sup>2</sup>

## RESUMEN

La adhesión entre las células y la matriz extracelular son fundamentales para mantener la organización estructural y funcional de los tejidos. Las cadherinas son un grupo de proteínas que participan en la adhesión celular y se clasifican en cinco grupos basados en la estructura de la cadherina E. Su estudio en células y tejidos ha desencadenado su relación directa con el proceso metastático de los tumores, generando información sobre su papel en el desarrollo de la metástasis.

**PALABRAS CLAVE:** Adhesión, cadherinas, metástasis.

## ABSTRACT

The cellular adhesion and the extracellular matrix are fundamental to maintain the structural and functional organization of the tissues. Cadherins are a group of proteins that participate in the cellular adhesion, and they are classified in five groups according to the structure of the cadherin E. The study of cadherins in the cells and tissues has been important to suggest a direct relation with the metastatic process of the tumors, generating information about their role in the development of the metastasis.

**KEY WORDS:** Adhesion, cadherins, metastatic process.

## INTRODUCCIÓN

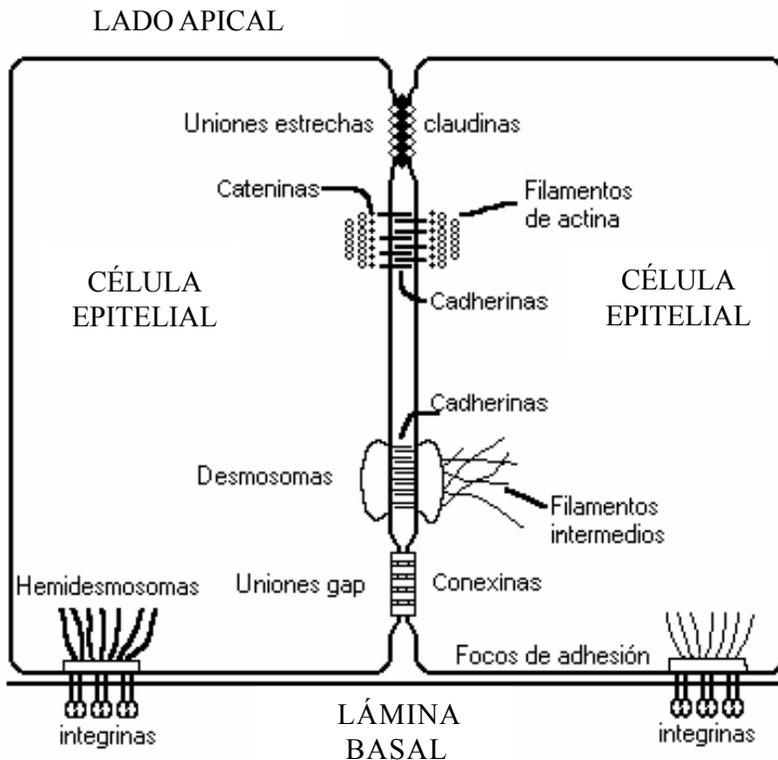
La metástasis se refiere a la transferencia de células tumorales desde un órgano o parte de él hacia otro no directamente relacionado por contigüidad y constituye la más grave complicación y principal causa de muerte en pacientes con cáncer. El proceso de metástasis inicia con la disrupción de la interacción local célula-célula, alterando la membrana basal, invadiendo e infiltrando tejido circunvecino, alcanzando y penetrando al interior de los vasos sanguíneos o linfáticos (intravasación), con la consecuente transportación de estas células

neoplásicas por el torrente sanguíneo. El proceso metastático continúa con una supervivencia en la circulación, la detención en terminaciones capilares de órganos distantes y el escape de estos vasos (extravasación), para el establecimiento y ulterior desarrollo de tumores secundarios (1). En este proceso, es crucial la interacción célula-célula, la cual en individuos sanos permite una estructura organizada que tiene como fin que los órganos funcionen adecuadamente y de esta manera el individuo mantenga su estructura y función. Esta estructura celular ordenada implica que las células deben,

como condición básica, estar comunicadas y mantenerse en contacto para llevar a cabo sus propósitos. La unión celular no sólo es el que dos células se encuentren estrechamente juntas, sino que, es un mecanismo de unión más complejo, con la participación de moléculas de adhesión propias de las células, su interacción con la matriz extracelular, el citoesqueleto y su estado metabólico, que en conjunto responden a los estímulos presentes en el medio extracelular. Las células se adhieren entre sí y a la matriz extracelular a través de proteínas de superficie celular llamadas moléculas de adhesión

\*Recibido: 14 de junio de 2005 Aceptado: 22 de noviembre de 2005

<sup>1</sup>Laboratorio de Biología Celular y Molecular del Cáncer, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Batalla 5 de Mayo s/n esquina Fuerte de Loreto, Colonia Ejercito de Oriente. 09230, México D. F. Correo electrónico: [luisss@servidor.unam.mx](mailto:luisss@servidor.unam.mx) <sup>2</sup>Departamento de Biología Celular, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" Tlalpan, México.



**Figura 1.** Representación esquemática de uniones celulares que permiten a las células mantenerse adheridas unas con otras.

celular (CAM). Las CAM pueden ser moléculas de adhesión célula-célula o moléculas de adhesión matriz extracelular-célula. Ciertos componentes de la matriz extracelular (MEC), incluyendo fibronectina, laminina y colágena, tienen capacidad para enlazarse a receptores celulares. Algunas CAM son dependientes de  $\text{Ca}^{2+}$ , mientras otras son independientes de este catión. Las CAM dependientes de  $\text{Ca}^{2+}$  son responsables de la adhesión entre células del mismo tejido. Las CAM fueron inicialmente identificadas usando anticuerpos contra moléculas de superficie celular, los cuales inhibieron la adhesión célula-célula al ser probados en un tubo de ensayo que contenía células del mismo órgano que tienden a adherirse entre ellas. Estos anticuerpos que inhiben la adhesión fueron usados para caracterizar y aislar las moléculas de adhesión. A la fecha se reconocen diferentes tipos de moléculas que permiten

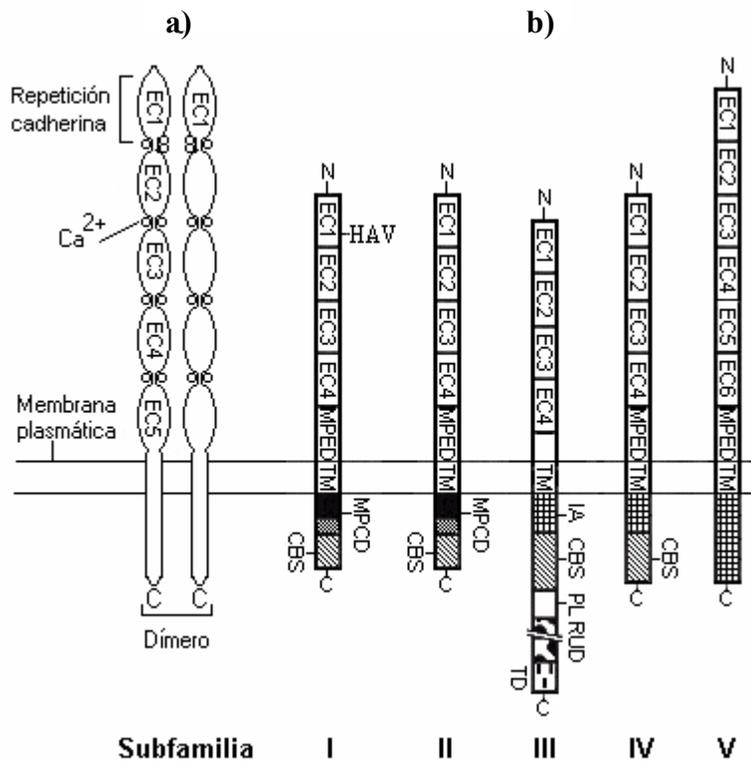
la unión entre células y de células con la matriz extracelular (2). Entre las primeras se tienen a las claudinas y las ocludinas presentes en las uniones estrechas, las cadherinas en las uniones adherentes, las desmogleinas (una subfamilia de cadherinas) en desmosomas y conexinas en las uniones gap. En el segundo tipo de uniones, las integrinas en los hemidesmosomas y adhesiones focales median la interacción célula-matriz extracelular (Fig. 1). Un tipo de molécula que participa en la unión entre células son las cadherinas, las cuales son el tema central de este trabajo.

### CADHERINAS: CLASIFICACIÓN

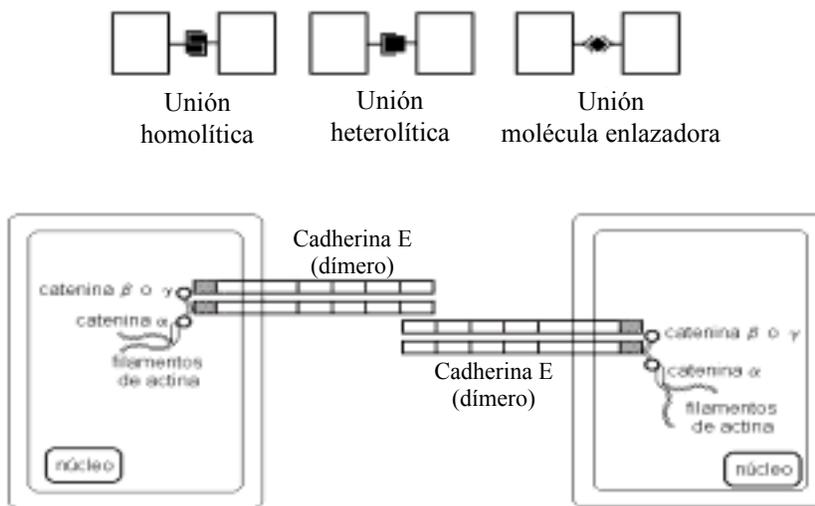
Las cadherinas son las principales moléculas que forman parte de las CAM y son responsables de la adhesión célula-célula dependiente de  $\text{Ca}^{2+}$  en tejidos de vertebrados (Fig. 2 a).

Las cadherinas son una superfamilia de moléculas de adhesión que inter-

vienen en el reconocimiento celular, la morfogénesis del tejido (3) y la supresión de tumores (4, 5). Las cadherinas se clasifican en cinco subfamilias de acuerdo a la estructura base de sus dominios y organización genómica. Las cadherinas tipo I, también denominadas clásicas, presentan un 68-78 % de similitud en el dominio extracelular cadherina 1 (EC1), con respecto a cadherina E, además comparten una secuencia de tres aminoácidos His-Ala-Val (HAV) en EC1. También tienen en su región citoplasmática un dominio proximal a membrana conservado (MPCD) y la secuencia de unión a cateninas (CBS) (Fig. 2 b). Las cadherinas tipo II o atípicas (no clásicas), no presentan la secuencia HAV en el dominio EC1 y tan solo tienen una similitud del 43-50 % en esta región con respecto a la cadherina E, sin embargo presentan alta similitud de EC1 con respecto a cadherina 11, cadherina prototipo de esta subfamilia. La región citoplasmática es codificada por un solo exón y presenta dos intrones más en la región codificante del dominio extracelular. En las cadherinas tipo III, desmogleinas, se presenta un dominio citoplasmático más extendido en el cual están contenidos una secuencia CBS, un subdominio de anclaje intracelular (IA), un conector rico en prolina (PL), un dominio de unidad repetida (RUD) y un dominio terminal (TD). Las cadherinas tipo IV, desmocolininas, en contraste a las desmogleinas presentan un dominio citoplasmático mucho más corto y solo presentan la secuencia CBS. La subfamilia tipo V, proteínas relacionadas a las cadherinas, presentan menos del 44 % de similitud con la cadherina E, presentan de 6 a 34 dominios EC; un subgrupo de esta familia presenta de 6-7 EC, además contienen un dominio extracelular próximo a membrana conservado (MPED), una región rica en cisteína



**Figura 2.** EC: Dominio extracelular cadherina, TM: Región transmembranal, MPCD: Dominio citoplásmico proximal de membrana conservado, CBS: Sitio de unión a catenina, MPED: Dominio extracelular proximal de membrana conservado, IA: Dominio de anclaje intracelular, PL: Unión rica en prolina, RUD: Dominio de unidad repetida, TD: Dominio terminal.



**Figura 3.** Representación esquemática de la unión entre dos células a través de la cadherina E.

superficie celular se unen a otras moléculas del mismo tipo) a las cadherinas sobre una célula adyacente. La cadherina E es el miembro típico de estas moléculas de adhesión dependientes de  $Ca^{2+}$  que median la adhesión célula-célula (2) (Fig. 3). Las cadherinas clásicas son diferencialmente expresadas durante el desarrollo embrionario normal, es decir, presentan funciones distintas, relacionadas y no relacionadas con su capacidad adhesiva. Las cadherinas E y P se encuentran en epitelio promoviendo uniones adherentes célula-célula. En contraste, la cadherina N se encuentra inicialmente en tejido neural y fibroblastos, donde se ha propuesto que median una adhesión célula-célula de forma más dinámica y menos estable. Al parecer la interacción adhesiva de las cadherinas entre las células, se inicia a través de la dimerización de dos cadherinas sobre la misma superficie celular, que resulta en una fuerza adhesiva célula-célula particularmente fuerte y estable (6) (Fig. 3). Las cadherinas también tienen un dominio transmembranal y un dominio citoplásmico que está altamente conservado entre la mayoría de los miembros de la familia de las cadherinas. El dominio citoplásmico CBS interacciona con moléculas intracelulares denominadas cateninas, las cuales unen el dominio citoplásmico de las cadherinas con las fibras de actina del citoesqueleto (7) (Fig. 3). La unión de las cadherinas al citoesqueleto es necesaria para la adhesión célula-célula, de tal manera que una mutación en la cadherina E o en las cateninas, trae como consecuencia una disfuncionalidad que impide la formación del complejo cadherina-cateninas, eliminando la adhesión celular (7).

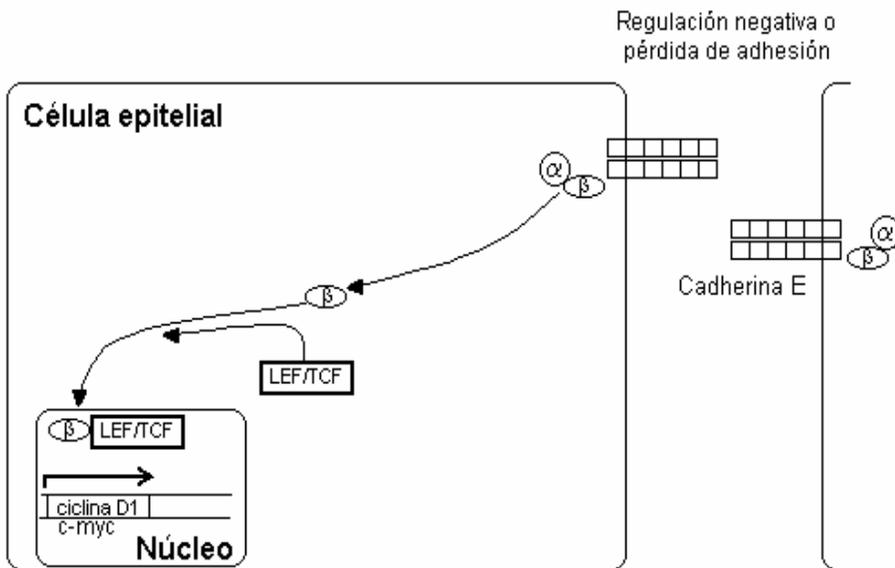
(CRR), una secuencia semejante al factor de crecimiento epidermal (EL) y un dominio de homología de repetición de G de laminina A (LAG) (6) (Fig. 2 b).

**CADHERINAS Y ADHESIÓN CELULAR**

Las cadherinas tienen un dominio extracelular largo, que une de manera homofílica (moléculas presentes en la

**CADHERINAS Y METÁSTASIS**

Los cambios en la expresión de las cadherinas juegan un papel crítico durante la progresión del tumor; tales cambios pueden ser concomitantes o



**Figura 4** Ruta de señalización después de presentarse una señal negativa o al perderse la adhesión célula-célula, la catenina β es almacenada en el citoplasma en donde puede ser fosforilada para su degradación o bien dimerizarse con el factor de transcripción LEF/TCF para la activación de genes como Ciclina D1 o c-myc.

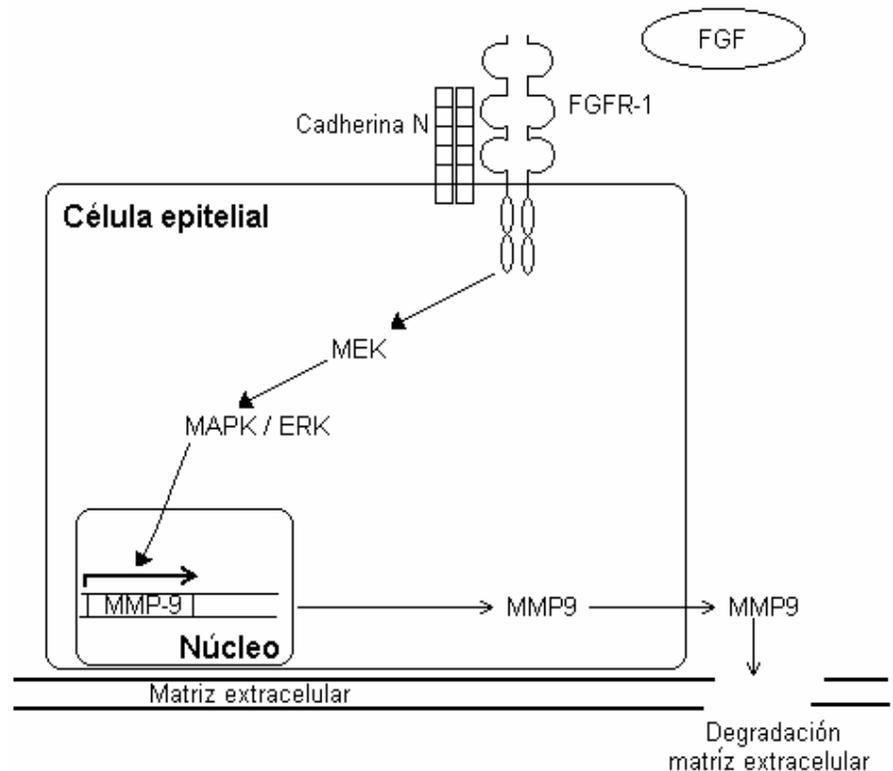
el resultado de la conversión de células tumorales nacientes de un fenotipo epitelial a un fenotipo mesenquimal. La pérdida de expresión o función de la cadherina E en carcinomas epiteliales ha sido considerada como la razón principal para la ruptura del contacto estrecho célula-célula del tejido epitelial, conduciendo a la progresión de tumores a un estado invasivo-metastático (8). De hecho, la función de la cadherina E está ausente en muchos cánceres epiteliales debido a: a) inactivación mutacional de cadherina E o de genes de cateninas, b) represión transcripcional o c) proteólisis del dominio extracelular. Lo anterior indica que estas moléculas juegan un importante papel supresivo en la tumorigénesis epitelial. La inhibición de la cadherina E por anticuerpos que bloquean su función, desintegran las monocapas de células epiteliales *in vitro* e inducen un cambio fenotípico epitelioide a un fenotipo diseminado. Similarmente, el rompimiento de la cadherina E por la expresión dirigida de estromelina 1, una metaloproteína de la matriz extracelular, en la glándula

mamaria, promovió la transformación de un fenotipo epitelioide a un fenotipo mesenquimal y estimuló la carcinogénesis de mama *in vivo*. Contrariamente, la expresión forzada de cadherina E en cultivos de células tumorales y en un modelo de carcinogénesis en ratones transgénicos afectó la invasividad de las células tumorales. Se ha considerado que la pérdida de la cadherina E, además de reducir la adhesividad célula-célula, proporciona un estímulo oncogénico por la liberación de la β-catenina de la membrana, donde ésta puede viajar al núcleo y activar genes regulados por el factor de incremento linfóide/factor de células T (LEF/TCF), tales como c-myc, ciclina D1, fibronectina, y matrilisina (9), las cuales son esenciales en la proliferación e invasión tumoral (Fig. 4). Nuevas evidencias, sin embargo, sugieren que lo anterior no siempre ocurre, dado que la transfección de cadherina E dentro de líneas tumorales de carcinoma de mama MDA-MB-231 y de próstata Tsu.Pr-1, inhibió la invasión celular sin suprimir la actividad transcripcional

mediada por LEF/TCF. También, la inactivación negativa dominante de señales LEF/TCF no suprimió la invasividad de las células (10). Interesantemente, este estudio también mostró que la adhesión mediada por cadherina E podría no ser necesaria, ni suficiente para bloquear la invasividad y, que la función supresiva de cadherina E reside en la región de unión a la catenina-β del dominio citoplásmico. Además, la cadherina E sirve como un supresor de invasión y crecimiento de cánceres epiteliales y su eliminación funcional representa un paso clave en la adquisición del fenotipo invasivo. Hallazgos recientes indican, que en adición a la pérdida del supresor de invasión cadherina E, la cadherina N se sobre expresa en líneas tumorales invasivas y tejidos de mama, próstata y melanomas. La transfección de la cadherina N induce pérdida de adherencia, dando como consecuencia la invasión y migración de las células MCF-7 o BT 20 de tumor escamoso de mama inoculadas en ratones desnudos (11). La acción proinvasiva de la cadherina N persistió aún en presencia de cadherina E, estableciendo que la cadherina N tuvo un efecto dominante sobre la cadherina E. Esto sugiere que la pérdida de la cadherina E no es el evento más crucial para la progresión del tumor y que los cambios tempranos en la adhesividad, tales como la pérdida de cadherina H en células tumorales nacientes (12), podrían jugar también un papel importante. La cadherina H es una proteína que une GPI y se expresa en epitelio ductual, sin embargo, también se expresa en un estado extremadamente temprano durante la carcinogénesis de mama. En el carcinoma *in situ*, previo a la invasión fuera del ducto epitelial, se detectó a la cadherina H. Muchos cánceres de mama no expresan esta molécula, sin embargo, la expresión génica de ésta se encuentra silenciada por metilación aberrante en cánceres

res como: colorectal, de mama y pulmón (13). Interesantemente, la expresión de la cadherina H, pero no de la cadherina E, en la línea celular de mama MDA-MB-435 altamente invasiva, la cual expresa cadherina N, fue suficiente para inhibir la tumorigenicidad e invasividad. Además, es posible que la pérdida temprana de cadherina H induzca los subsecuentes cambios moleculares que son cruciales para la adquisición de un fenotipo invasivo.

La actividad invasiva de la cadherina N resulta en parte, de una interacción funcional con el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) en la superficie celular. La cadherina N forma un complejo extracelular con el FGFR-1 involucrando su dominio Ig 1 y 2 sobre FGFR-1 (14). La estabilización de este complejo por la cadherina N causó una activación sostenida de la vía de señalización de la proteína cinasa activada por mitógeno/cinasa regulada por señal extracelular (MAPK/ERK), lo cual indujo un incremento en la transcripción de la enzima metaloproteasa que degrada matriz extracelular (MMP-9) y por lo tanto, un incremento en la invasividad celular (Fig. 5). El FGFR-1 interactúa con el cuarto dominio extracelular (EC4) de la cadherina N y al transplantar EC4 de la cadherina N en la cadherina E, se reconstituye la función invasiva de la cadherina N. El bloqueo de la vía MAPK/ERK por el fármaco PD90859, inhibidor de la proteína cinasa de MAPK (MEK1) un dominante negativo, resultó en la inhibición total de la invasión estimulada por el FGF-2 en células MCF-7-N-cad a través de filtros cubiertos con matrigel. Sin embargo, este bloqueo no afectó la movilidad celular estimulada por FGF-2 a través de filtros no cubiertos. Estos resultados demuestran que la invasión celular, la expresión de la enzima MMP-9 y la movilidad celular estimulada por la señalización cadherina N/



**Figura 5.** La estabilización del FGFR-1 provocada por la cadherina N desencadena la vía de señalización MAPK/ERK con la consecuente activación del gen MMP-9.

FGFR, son gobernados por al menos dos vías de señalización intracelulares distintas.

Varias líneas celulares de mama, melanoma y próstata coexpresan cadherina-N y FGFR-1, mostrando complejos de ambas moléculas y respondiendo con una fosforilación sostenida de ERK1/2 para el estímulo con FGF-2, abriendo la posibilidad que la vía de señalización inducida por cadherina N/FGFR es una ruta general para la metástasis. En la línea celular de carcinoma de próstata TSU.Pr1 por ejemplo, la activación sostenida de MAPK/ERK por FGF-2 indujo una producción de MMP-9 y ambas, invasión y MMP-9 pudieron ser bloqueadas por la inhibición de ERK1/2 (14). Este es exactamente el mismo patrón de expresión de MMP-9 e invasión inducida por FGF-2 que se observaron en células MCF-7 transfectadas con N-cadherina. En resumen, la señalización cadherina N/FGFR parece

ser una vía prominente por la cual algunos tumores epiteliales presentan metástasis. Sin embargo, parece que vías adicionales de señalización, distintas de la MAPK/ERK, activadas por cadherina N/FGFR, son responsables de la actividad migratoria de las células.

Por otro lado, prevalece una hipótesis que establece que las células tumorales podrían perder la función de la cadherina E para invadir o presentar metástasis. Sin embargo, existen evidencias que indican que esto podría no siempre ser el caso. Por ejemplo, la expresión forzada de cadherina N dentro de las líneas celulares de cáncer de mama BT-20 y MCF-7 positivas a cadherina E, no redujo la expresión de cadherina E y sí causó que las células presentaran mayor movilidad y uniformemente más invasividad y metástasis en ratones desnudos (11). Contrariamente, la expresión exógena de cadherina E dentro de la línea ce-

lular MDA-MB-435 las cuales expresan cadherina N, no disminuyeron los niveles de cadherina N ni decreció su potencial invasivo. Además, la metástasis derivada de las células tumorales MCF-7 expresando cadherina N en ratones desnudos, aún mantuvo la expresión de cadherina E y N. Este hallazgo demuestra que la cadherina N puede promover su efecto metastático aún en la presencia de cadherina E. Sin embargo, no es claro cómo la cadherina N convierte el efecto supresivo de la cadherina E en un cáncer invasivo. Es claro que en células MCF-7, la cadherina N no perjudica la función adhesiva de la cadherina E, ya que ambas cadherinas fueron capaces de mediar la congregación de células MCF-7, con células L que expresaron cadherina E o cadherina N. No es claro si la actividad supresiva de cadherina E puede ser inhabilitada por la cadherina N en el contexto de FGFR-1. Podría especularse que el aumento en la señalización del FGFR-1 por la cadherina N, podría llevar a la inactivación de la adhesión basada en la cadherina E. Esto podría deberse a la fosforilación de la  $\beta$ -catenina, en residuos de tirosina, induciendo disociación del complejo cadherina E/catenina del citoesqueleto de actina y pérdida de adhesión célula-célula.

Además de la señalización para desarrollar metástasis vía receptor FGF, la cadherina N puede habilitar a las células tumorales a permear tejidos secundarios usando un mecanismo de adhesión homofílico. Normalmente es concebible que las interacciones homofílicas de la cadherina N, entre las células tumorales y los tejidos expresando cadherina N, tales como el estroma y el endotelio, facilite el tránsito y sobrevivencia de células tumorales en órganos distantes. En apoyo de esta opinión, la cadherina N facilitó la transmigración de células de melanoma a través de la vasculatura.

Este proceso involucra la disolución de las uniones basadas en la cadherina VE, causando retracción de células endoteliales, permitiendo el paso de células de melanoma a través de las uniones celulares y la reunión del endotelio. Debido a los contactos heterotípicos ricos en cadherina N encontrados en las uniones, entre el endotelio y las células de melanoma, se cree que la cadherina N sirve como un anclaje para las células de melanoma que expresan cadherina N, que les permite detenerse en el endotelio vascular. Es posible que las asociaciones de las células tumorales con fibroblastos y/o células endoteliales, mediadas por cadherina N, proporciona un mecanismo yuxtacrino en el cual las células normales pueden ser inducidas por las células tumorales a producir factores de crecimiento y/o proteasas que focalmente apoyan el crecimiento e invasión de las células tumorales (15, 16). Además, el subtipo de cadherina regulada (encendida o apagada), ya sea la cadherina E o N en los tumores, no únicamente activa un programa de señalización que promueve la capacidad de sobrevivencia e invasividad de las células tumorales, sino también, promueve la cooperación entre las células tumorales y el microambiente circundante, un evento crítico en la progresión de la metástasis.

### OTRAS CADHERINAS

No obstante la participación de las cadherinas E o N, existen otras como la cadherina 11 (cadherina tipo II), relacionadas con la agresividad del cáncer de mama, próstata y de otros carcinomas, éstas coinciden con una mayor invasividad y un pobre pronóstico clínico. Se cree que la expresión de la cadherina 11 en células tumorales regula la interacción con fibroblastos u osteoblastos, además de facilitar la invasión de células tumorales a través del estroma y el hueso. Ambas,

cadherina N y 11 están co-expresadas en tumores, sugiriendo quizás, un papel no redundante de estas cadherinas en la progresión del tumor. Esto se presta para especular que la cadherina N y la cadherina 11 juegan un papel diferencial en la migración y el establecimiento de células tumorales a órganos distantes. Por ejemplo, mientras la expresión *de novo* de la cadherina 11 o N podrían permitir que las células tumorales permeen el estroma, la expresión de la cadherina 11 en las células tumorales podría conferir habilidad para establecerse en el hueso, mientras que en la cadherina N preferentemente confiere establecimiento en la vasculatura.

### CONCLUSIÓN

Aparentemente la participación activa de las moléculas de adhesión en la capacidad metastática de las células tumorales es crucial y en particular la participación de las cadherinas, ya que su alteración en su expresión genera pérdida de la función del complejo de adhesión, comúnmente atribuido a la inactivación de la cadherina E o a la expresión o función de  $\alpha$ -catenina; a la aberrante formación o función del complejo cadherina-catenina debida al control de la expresión de cadherinas; la señalización celular alterada o la alteración en la expresión de genes blanco resultantes de la desregulación de  $\beta$ -cateninas y posiblemente  $\gamma$ -cateninas. El papel de las proteínas de señalización que se asocian con el complejo cadherinas-cateninas es un área importante para futuros estudios, particularmente con respecto a las alteraciones de señalización específicas vistas después de la disrupción del complejo de adhesión. El mecanismo y la importancia del control en la expresión de las cadherinas, también requieren de una mayor investigación.

El hallazgo que establece que en el brazo del cromosoma 16q contiene genes que codifican para diversos miembros de la familia de las

cadherinas, incluyendo las cadherinas E, P, H, 11 entre otras (17, 18), genera la interesante interrogante de si hay una regulación concertada de estos genes en el control de la expresión de las cadherinas. Finalmente, es concebible esperar que el entendimiento del papel de las moléculas de adhesión en su interacción global, ofrezca un panorama mas completo de los detalles moleculares y consecuencias de las alteraciones, permitiendo quizás que algunos de los componentes que intervienen en la adhesión celular, sean candidatos potenciales para ser considerados en el desarrollo de terapias que den solución a patologías relacionadas con estas moléculas.

## REFERENCIAS

1. Mayoral M A, Zenteno E, Espinosa B, Martínez S y Guevara J (2004) Enfoques moleculares de la metástasis tumoral. *REB* 23 (3): 117-122.
2. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K y Walter P (2002) *Molecular Biology of the Cell*. Fourth Edition. Garland Science. New York, NY, USA, p 1463.
3. Takeichi M (1990) Cadherins: a molecular family important in selective cell-cell adhesion. *Annu Rev Biochem* 59:237-252.
4. Takeichi M. (1993) Cadherins in cancer: implications for invasion and metastasis. *Curr Opin Cell Biol* 5: 806-811.
5. Birchmeier W y Behrens J (1994) Cadherin expression in carcinomas: role in the formation of cell junctions and the prevention of invasiveness. *Biochim Biophys Acta* 1198: 11-26.
6. Koch A W, Manzur K L y Shan W (2004) Structure-based models of cadherin-mediated cell adhesion: the evolution continues. *Cell Mol Life Sci* 61: 1884-1895.
7. Utsuki S, Oka H, Sato Y, Tsutiya B, Kondo K, Tanizaki Y, Tanaka S y Fujii K (2004) E, N-Cadherins and Beta-Catenin Expression in Medulloblastoma and Atypical Teratoid / Rhabdoid Tumor. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 44:402-407.
8. Hajra K M y Fearon E R (2002) Cadherin and Catenin Alteration in Human Cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 34:255-268.
9. Peifer M y Polakis P (2000) Wnt signaling in oncogenesis and embryogenesis: a look outside the nucleus. *Science* 287: 1606-1609.
10. Wong A S y Gumbiner B M (2003) Adhesion-independent mechanism for suppression of tumor cell invasion by E-cadherin. *J Cell Biol* 161: 1191-1203.
11. Nieman M T (1999) N-cadherin promotes motility in human breast cancer cells regardless of their E-cadherin expression. *J Cell Biol* 147: 631-644.
12. Lee SW (1998) H-cadherin expression inhibits in vitro invasiveness and tumor formation in vivo. *Carcinogenesis* 19: 1157-1159.
13. Toyooka S (2002) Aberrant methylation of the CDH13 (H-cadherin) promoter region in colorectal cancers and adenomas. *Cancer Res* 62: 3382-3386.
14. Suyama K (2002) A signaling pathway leading to metastasis is controlled by N-cadherin and the FGF receptor. *Cancer Cell* 2: 301-314.
15. Li G, Satyamoorthy K y Herlyn M (2002) Dynamics of cell interactions and communications during melanoma development. *Crit Rev Oral Biol Med* 13: 62-70.
16. Hsu M.Y, Meier F y Herlyn M (2002) Melanoma development and progression: a conspiracy between tumor and host. *Differentiation* 70: 522-536.
17. Lee S.W. (1996) H-cadherin, a novel cadherin with growth inhibitory functions and diminished expression in human breast cancer. *Nat Med* 2:776-782.
18. Kremmidiotis G, Baker E, Crawford J, Eyre H.J, Nahmias J y Callen D.F (1998) Localization of human cadherins genes to chromosome regions exhibiting cancer-related loss of heterozygosity. *Genomics* 49: 467-471.

## PROBLEMA BIOQUÍMICO

Norma Angélica Castro Guerrero y  
Rafael Moreno Sánchez

Correo E: normacastro2000@yahoo.com

### BIOENERGÉTICA. Cadenas respiratorias ramificadas

Entre las cadenas respiratorias menos complejas se encuentran las de mitocondrias de mamíferos, las cuales poseen 4 diferentes complejos enzimáticos: el complejo I (NADH oxidoreductasa) el complejo II (succinato deshidrogenasa), el complejo III (quinol-citocromo c oxidoreductasa) y el complejo IV (citocromo c oxidasa), los cuales transfieren electrones según la figura 1. Estas enzimas respiratorias son inhibidas por rotenona, malonato, antimicina o mixotiazol y cianuro, como se indica. Esta bien documentada la habilidad de los complejos I, III y IV en la translocación de protones.

En otros organismos como bacterias existen cadenas respiratorias ramificadas, en donde la presencia de oxidasas terminales alternativas al complejo IV permite mayor flexibilidad de supervivencia en ambientes hostiles. Se ha descrito para algunas bacterias la presencia de diferentes deshidrogenasas como las L- y D- lactato deshidrogenasas, las cuales oxidan a los isómeros de lactato para alimentar a la cadena respiratoria.

En mitocondrias de plantas, hongos y algas también existe una oxidasa terminal alterna que difiere de aquellas identificadas en bacterias.

En mitocondrias del protista de vida libre *Euglena gracilis* existe una cadena respiratoria compleja con componentes clásicos como los complejos I, II y IV, además de un complejo III que es sensible a antimicina pero atípicamente resistente a mixotiazol. Además, la poza de quinonas esta compuesta no solo por ubiquinona, sino también por rodoquinona. La participación de la rodoquinona en la cadena respiratoria de *Euglena* es incierta.

Para determinar la presencia de componentes alternativos y el orden de transferencia de electrones en este organismo se realizaron diversos tipos de experimentos.

En la Tabla I se muestran los resultados obtenidos al medir la respiración mitocondrial con succinato, D-lactato, L-lactato y NADH. También se muestra la relación P/O (la cantidad de ATP sintetizado por cada átomo de oxígeno consumido) obtenida con cada uno de ellos.

En la Tabla II se analizó el efecto de diferentes inhibidores respiratorios como cianuro ( $\text{CN}^-$ , inhibidor del complejo IV), antimicina y mixotiazol (inhibidores del complejo III en mamíferos), oligomicina (inhibidor de la ATP sintetasa), oxalato (inhibidor de lactato deshidrogenasas -LDH- bacterianas), n-propil galato (n-PG, inhibidor de las oxidasas terminales alternas en plantas) y oxido 2-n-heptil-4-hidroquinona (HQNO) un inhibidor de oxidasas terminales bacterianas. Además, se indican los resultados obtenidos al medir la velocidad de síntesis de ATP.

En la Tabla III se muestra la velocidad de reducción de citocromo c, medido con la citocromo c reductasa. El sustrato oxidable utilizado fue un análogo del ubiquinol, el decilbenzoquinol (DBH)  $60 \mu\text{M}$ . En estos experimentos se usaron inhibidores respiratorios del complejo III.

Por último, para evaluar la participación de la rodoquinona (RQ) en la cadena respiratoria de *Euglena*, se analizó la reducción de este compuesto (Fig. 2B) y de la ubiquinona (Fig. 2A) dependiente de la oxidación de varios sustratos, a diferentes concentraciones de oxalato (inhibidor de las LDH) y malonato (inhibidor de la succinato deshidrogenasa SDH), con el objetivo de bloquear gradualmente la transferencia de electrones a partir de la oxidación de succinato, L- o D- lactato hacia la poza de quinonas y por lo tanto disminuir el grado de reducción.

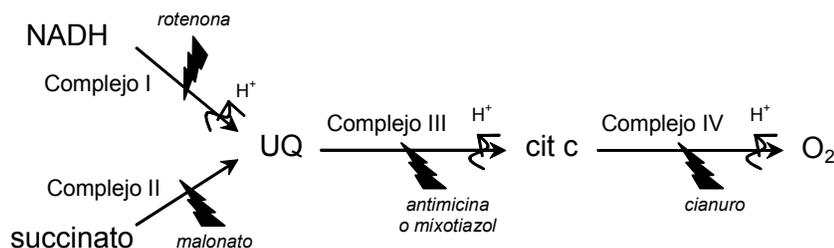


Figura 1.

**TABLA I**

Sustrato	Respiración (ng at O/min/mg)	P/O
NADH	135 ± 8	2.5
Succinato	63 ± 5	1.3
L-lactato	215 ± 15	1.2
D-lactato	260 ± 16	1.2

**TABLA II**

Adición	Respiración (ng at O/min/mg)	Síntesis de ATP (nmol/min/mg)	Efecto sobre el potencial de membrana
L-lactato	215	260	
+ CN <sup>-</sup>	28	4.2	++
+ antimicina	84	91	+
+ mixotiazol	130	195	-
+ oligomicina	10	2.5	
+ oxalato	2	2	++
+ n-PG	160	198	-
+ CN <sup>-</sup> + n-PG	2	2.5	++
+ CN <sup>-</sup> + HQNO	26	3.5	++

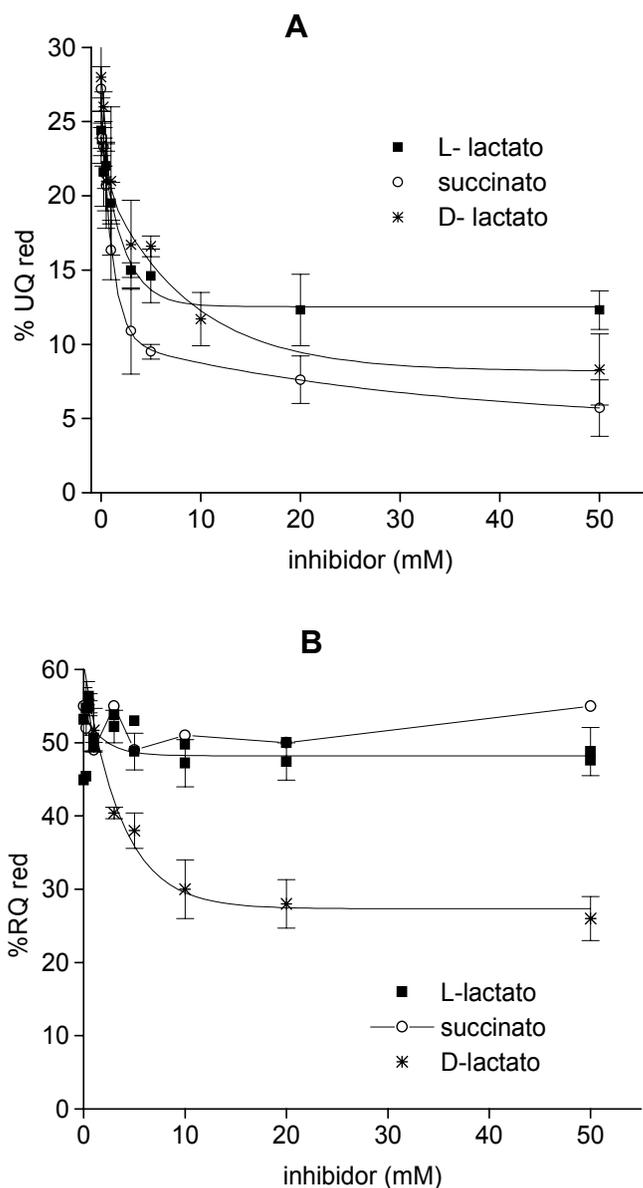
-: sin efecto; +: inhibición parcial; ++: inhibición total.

**TABLA III**

Adición	Citocromo c reductasa (nmol/min/mg)
DBH	96
+ antimicina	36
+ mixotiazol	57
+ antimicina + mixotiazol	4.3

**PROBLEMA**

- 1) Determinar el orden de transferencia de electrones.
- 2) Determinar la participación de los componentes en la fosforilación oxidativa.
- 3) Determinar la participación de la RQ en la cadena respiratoria.

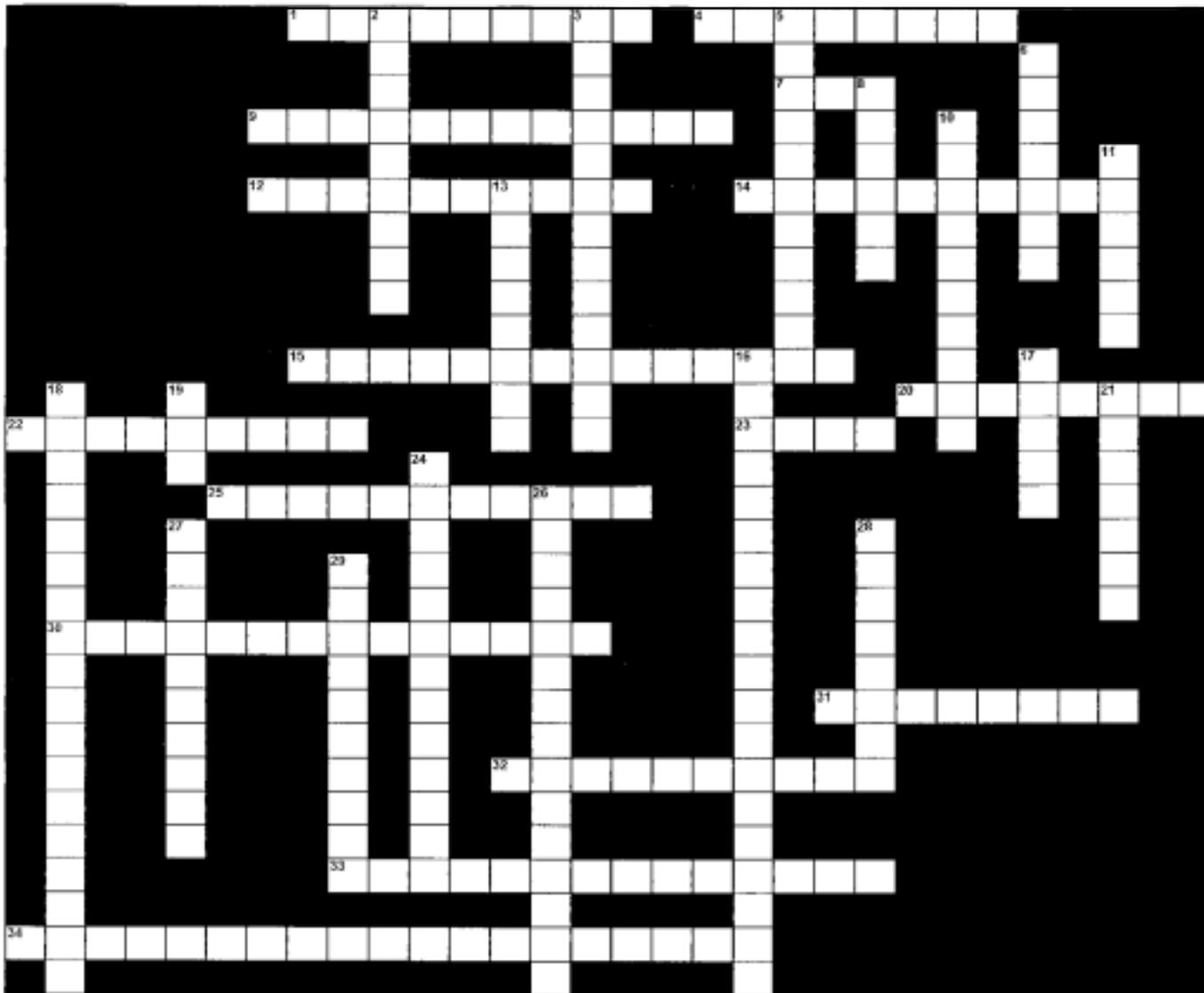


**Figura 2.**

# CRUCIBIOQ

## SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Yolanda Saldaña Balmori y  
Carlos Josué Solórzano Mata  
Correo E: balmori@laguna.fmedic.unam.mx



### HORIZONTALES

- 1 Nombre de la vía del complemento que se activa por la unión de ciertas proteínas a residuos de manosa, glicoproteínas o carbohidratos en la superficie de microorganismos como algunas cepas de *Salmonella* y *Neisseria*.
- 3 Proceso previo a la fagocitosis, consiste en la fijación de las opsoninas (IgG o fragmentos de complemento) a la superficie de los microorganismos.
- 6 Proteína que tiene la propiedad de reaccionar específicamente con un antígeno y es secretada por células plasmáticas.
- 7 Nombre de la vía del complemento que se activa generalmente por constituyentes de la superficie celu-

lar que son extraños al huésped. Los componentes de esta vía son C3, factor B, factor D y properdina.

- 9 Célula que tiene un papel importante en la depuración de complejos inmunitarios cubiertos con C3b al transportarlos al hígado y bazo para su eliminación.
- 10 Principal célula que sintetiza las proteínas y las glicoproteínas que componen el sistema del complemento, aunque en menor escala esta síntesis también ocurre en monocitos, histiocitos y células epiteliales de los aparatos digestivo y genitourinario.
- 13 Identificado como el \_\_\_\_\_ D, es una proteasa que se encuentra en circulación y que rompe al factor B.
- 14 ¿Cómo debe ser el organismo del que proviene el complemento para que la lisis de las células mediada por él, sea más eficaz y en el que el factor de restricción homólogo y el inhibidor de membrana de lisis reactiva ya no tienen efecto?
- 16 Efecto biológico que puede realizar el complemento sobre eritrocitos, plaquetas, linfocitos o bacterias ocasionando su destrucción.
- 20 Se le nombra así a los fragmentos que resultan de la segmentación del complemento, por ejemplo C3a, C4a y C5a.
- 22 Proteína sérica que estabiliza la C3 convertasa de la vía alternativa extendiendo la vida media de su actividad enzimática por 30 minutos.
- 23 Es el efecto biológico que se lleva a cabo cuando un anticuerpo fijador de complemento recubre una partícula viral, bloqueando la fijación del virus o microorganismos a las células blanco.
- 25 Familia a la que pertenece la proteína que inicia la cascada del complemento, es un complejo pentamolecular dependiente de  $Ca^{2+}$  formado por 1 molécula de C1q, 2 moléculas de C1r y 2 moléculas de C1s que une complejos antígeno-anticuerpo.
- 26 Enzima fibrinolítica, capaz de digerir C1 por proteólisis.
- 28 Nombre que reciben las enzimas cuando se encuentran en una forma funcional inactiva; en este estado se encuentran la mayoría de los componentes del complemento en suero.
- 30 Naturaleza química del factor acelerador de la descomposición (DAF) que se une a un glicolípido de la membrana celular y que tiene la capacidad de disociar la convertasa de C3, tanto en la vía alternativa como en la clásica.
- 32 Científico que ideó el término complemento y lo definió como “la actividad del suero sanguíneo que completa la acción del anticuerpo”.
- 33 Célula fagocítica mononuclear que desempeña papeles accesorios en la inmunidad celular, entre otras, es responsable de la eliminación de complejos inmunes en hígado y bazo a través del receptor CR1.
- 34 Alteración de la función hepática en la que es frecuente la disminución del complemento total o de algunos de sus componentes (C4, C2 y C3); la etiología puede ser: cirrosis alcohólica o no alcohólica, hepatitis crónica, hepatitis viral, etc.
- 35 Es el aumento en la concentración de C3, C4 y C9, puede relacionarse con la estimulación de células del sistema retículo endotelial como los macrófagos y acompaña a la mayor parte de las enfermedades inflamatorias, infecciosas y malignas.

## VERTICALES

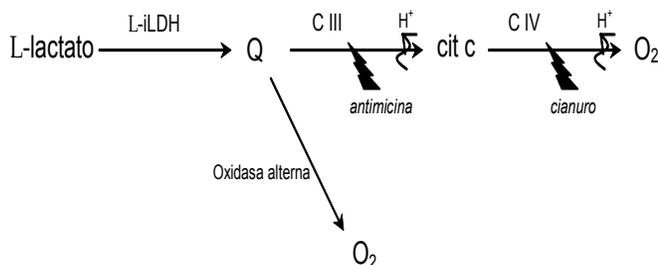
- 2 Enzima \_\_\_\_\_ C4b2a que en las vías clásica segmenta a C3 en C3a y C3b.
- 4 Componente de la pared celular de las bacterias gram negativas que impide la inserción del MAC en la membrana interna de estos microorganismos, por ejemplo *Streptococcus*.
- 5 Proteína que se une al complejo C5b-C7 e impide la inserción de MAC a la membrana del agente extraño.
- 8 Enfermedad debida a la deficiencia congénita de C1Inh, proteína reguladora del complemento. En vías respiratorias se manifiesta por obstrucción.
- 11 Sistema mediador humoral de la reacción antígeno-anticuerpo; constituido por más de 20 diferentes proteínas del suero que son capaces de interactuar entre sí, con el anticuerpo y con la membrana celular, además de controlar la inflamación.
- 12 Nombre de la vía del complemento que comienza con la formación de complejos antígeno-anticuerpo soluble o con la unión de anticuerpos a antígenos de un blanco conveniente, por ejemplo las bacterias.
- 15 Enzima secretada por algunas bacterias, inactiva a C3a y C5a, impidiendo que estos productos induzcan una reacción inflamatoria.
- 17 Efecto biológico que tiene el sistema del complemento sobre la célula blanco.
- 18 Agente que puede inducir una respuesta inmunitaria cuando se introduce a un organismo.
- 19 Es la disminución de los componentes C1q, C1r, C1s, C4 y C2. Frecuentemente esta condición se asocia a enfermedades por complejos inmunes como el lupus eritematoso sistémico, la glomerulonefritis y la vasculitis.
- 21 Siglas del complejo de ataque a membrana, el cual forma un conducto a través de la membrana de la

- célula blanco por el que difunden iones y agua lo que ocasiona inestabilidad osmótica.
- 24** Término genérico que engloba al conjunto de proteínas séricas que componen a los anticuerpos, se dividen en cinco clases IgG, IgA, IgM, IgD e IgE.
- 27** Célula que se encuentra en el tejido conectivo y que almacena gránulos mediadores de la inflamación (heparina, histamina, bradicinina, serotonina, etc.).
- 29** Siglas en inglés del factor de restricción homólogo, que al igual que el inhibidor de membrana de lisis reactiva, protege a las células de la lisis inespecífica mediada por complemento, se une a C8 e impide el ensamblaje de poli-C9 y su inserción en la membrana.
- 31** Apellido del investigador que en la década de 1890, identificó a la alexina que fue el inicio del estudio del sistema del complemento.

## RESPUESTA AL PROBLEMA BIOQUÍMICO

Las mitocondrias de *Euglena* oxidan preferencialmente L- y D-lactato (Tabla I). Mediante el análisis de los valores de P/O, se puede concluir lo siguiente: cuando se oxida NADH, existe una traslocación de protones en los tres sitios esperados (complejos I, III y IV) obteniéndose un valor de 2.5. Sin embargo, para succinato y los dos isómeros de lactato este valor es menor (1.3 y 1.2). Estos valores sugieren que al oxidar sustratos diferentes al NADH (D-, L-lactato, succinato), dos de los sitios de la cadena respiratoria que conservan la energía (complejo III y IV) continúan funcionando, mientras que la SDH, la L-lactato deshidrogenasa independiente de piridín nucleótido (L-iLDH) y al D-iLDH no translocan protones.

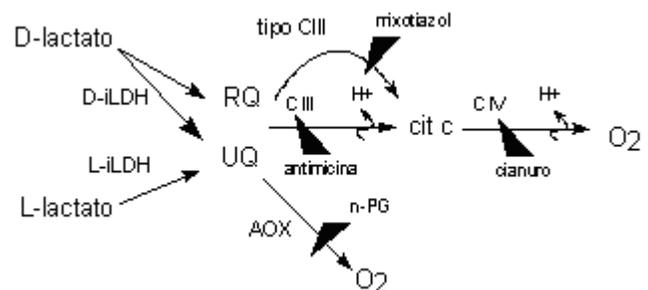
La oxidación de L-lactato se inhibió parcialmente por cianuro ( $\text{CN}^-$ ) en un 70%, y la respiración remanente fue sensible a n-PG y no a HQNO. Estos resultados sugieren la presencia de una oxidasa terminal alterna semejante a la presente en plantas y no a la de bacterias. Los valores obtenidos cuando se midió la síntesis de ATP muestran claramente que esta oxidasa alterna no participa tampoco en la fosforilación oxidativa, debido a que solo la adición de cianuro abate el potencial de membrana y la síntesis de ATP, mientras que, la adición de n-PG no altera los valores de síntesis de ATP ni afecta el potencial de membrana. Al ser alimentada con L-lactato, el sitio de ramificación debe encontrarse entonces antes del complejo III.



Resulta notoria la inhibición parcial de la respiración, de la síntesis de ATP y del potencial de membrana cuando se inhibe el complejo III con antimicina. La actividad remanente es sensible a mixotiazol, el otro inhibidor del complejo III en mamíferos. Los mismos resultados se observaron al analizar la reducción del citocromo c cuando se alimenta la reacción directamente con DBH, un

análogo de ubiquinol. Estos datos sugieren la presencia de otro componente alternativo, sensible a mixotiazol y resistente a antimicina, que reduce al citocromo c. El efecto del mixotiazol sobre el potencial de membrana sobre la síntesis de ATP indica que el componente alternativo tipo III no transloca protones, mientras que la síntesis de ATP obtenida con L-lactato en presencia de antimicina (inhibidor del complejo III) muestra claramente que este componente alternativo mantiene la translocación de protones a través del complejo IV.

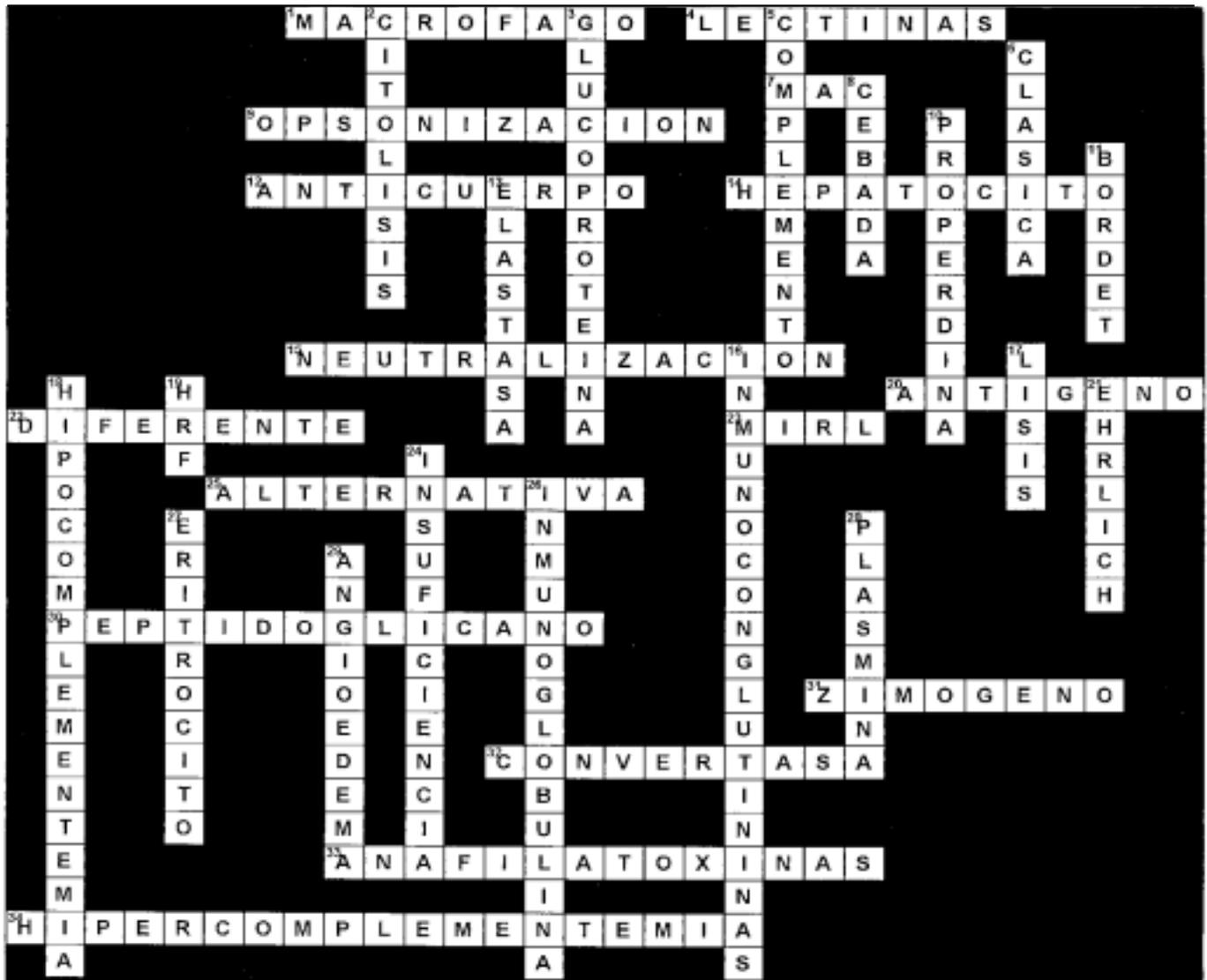
Finalmente el análisis de la reducción de ubiquinona y rodoquinona muestra lo siguiente: se modifica el estado de reducción de la ubiquinona cuando las mitocondrias oxidan succinato, L- y D-lactato. En contraste, la rodoquinona solo sufre variaciones cuando el D-lactato es oxidado. Estos resultados sugieren que la L-iLDH no interacciona con la rodoquinona y que hay una reacción específica donde la D-iLDH reduce a la rodoquinona.



### REFERENCIAS

1. Moreno-Sánchez R, Covián R, Jasso-Chávez R, Rodríguez-Enríquez S, Pacheco-Moisés F y Torres-Márquez ME (2000) Oxidative phosphorylation supported by an alternative respiratory pathway in mitochondria from *Euglena*, *Biochim. Biophys. Acta-Bioenergetics*. 1457: 200-210.
2. Castro-Guerrero NA, Krab K y Moreno-Sánchez R (2004) The alternative respiratory pathway of *Euglena* mitochondria, *J. Bioenerg. Biomembr.* 36: 459-469.

# SOLUCIÓN CRUCIBIOQ SISTEMA DEL COMPLEMENTO



# INFORME DE LA PRESIDENTA DE LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA, A. C. (2003-2005)

En la elección realizada el 16 de agosto de 2003, quedó como Presidenta de la Asociación la que suscribe, posteriormente constituyó la Mesa Directiva para el bienio 2003-2005 quedando como Vicepresidenta la Dra. Rocío Salceda Sacanelles del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM y como Secretaria-Tesorera la M. en C. Celia Virginia Sánchez Meza del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM.

Las actividades realizadas durante esta administración se orientaron en tres vertientes: Revista de Educación Bioquímica, Congreso Anual de la Asociación y otros.

## REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA

En lo relacionado a nuestro órgano de comunicación, la Revista de Educación Bioquímica (REB), se han logrado avances significativos gracias al trabajo realizado por el equipo Editorial encabezado por el Editor en Jefe Dr. J. Víctor Calderón Salinas, al apoyo generoso del Departamento de Bioquímica y la propia Dirección de la Facultad de Medicina de la UNAM, a la Sociedad Mexicana de Bioquímica y al Programa Universitario de Investigación en Salud, (PUIS), UNAM.

El Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina ha sido históricamente el principal patrocinador de la Revista, el actual Jefe del Departamento, Dr. Edgar Zenteno no ha escatimado la ayuda ya que como es usual la Revista se distribuye en forma gratuita; en los años que se informa se entregó trimestralmente a aproximadamente 700 direcciones; en esta ocasión a instancias del Departamento Jurídico de la Facultad se están realizando los trámites correspondientes para que el apoyo que nos ofrece tanto el Departamento como la propia Facultad de Medicina de la UNAM queden debidamente institucionalizados mediante un convenio.

Gracias al entusiasta interés del Dr. Jaime Mas Oliva, Director PUIS, UNAM se estableció un convenio con la UNAM y el PUIS integró en su página WEB la publicación electrónica de la REB, en la cual ya se pueden consultar en línea los volúmenes 22, 23 y parte de 24 correspondientes a los años 2003, 2004 y 2005 mediante el acceso a cualquiera de las siguientes direcciones electrónicas: [www.puis.unam.mx](http://www.puis.unam.mx) o <http://computo.sid.unam.mx/Bioquimica>

Adicionalmente se sigue contando con la Revista impresa además de la versión electrónica, se pretende que al cabo de un tiempo el tiraje impreso se disminuya para que así también disminuya la carga económica, además de que por vía electrónica podremos tener una mayor penetración en el ámbito nacional e internacional.

## CONGRESOS

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

El XII Congreso de la Asociación se realizó los días 9 y 10 de agosto de 2004 como actividad inicial de la “Semana de Educación Bioquímica 2004”, en la que como ha sido costumbre se realiza también el Taller de Actualización Bioquímica organizado por el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, UNAM.

Desde el Congreso de 2003 se eligió como tema central del mismo, “Diagnóstico de la Enseñanza de la Bioquímica en México” y dada la complejidad y extensión del tema durante el XII Congreso se continuó con el mismo tema, tomando en cuenta el compromiso de la Asociación con los bioquímicos del país para servir de vínculo de comunicación, en relación a la enseñanza de la bioquímica en las diferentes escuelas o facultades. Los tópicos a discutir son los relacionados con planes de estudio, contenidos, programas, enfoques, duración de los cursos, materiales de apoyo, criterios de evaluación, número de estudiantes, etc.

El programa estuvo constituido de 5 conferencias magistrales, 22 ponencias orales, la presentación de 2 libros y una sesión educativa de visualización de moléculas en 3ª dimensión, esta última en la Dirección General de Cómputo Académico, UNAM.

El Dr. Raúl N Ondarza Vidaurreta de la Facultad de Medicina de la UNAM y del Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas de Instituto de Salud Pública impartió la conferencia: “El tripanotión y la tripanotión reductasa de *Entamoeba histolytica*: un nuevo blanco a drogas”; el Dr. Federico Martínez Montes de la Facultad de Medicina de la UNAM presentó “Estrategia de evaluación curricular en bioquímica”; la Dra. Graciela Meza Ruiz del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM ha-

bló sobre “Las mitocondrias en la herencia materna”; el Dr. Gregorio Pérez Palacios de la Facultad de Medicina de la UNAM disertó sobre “Andrógenos y progestinas sintéticas en cáncer de mama” y el Dr. Leopoldo de Meis del Instituto de Ciencia Biomédicas de la Universidad Federal de Río de Janeiro, Brasil impartió la conferencia “Ciencia y Educación: el conflicto humano-tecnológico”.

El contenido de las presentaciones cortas versó acerca de la planeación de los cursos, de problemas relacionados con la enseñanza aprendizaje, de tecnología y enfoques educativos en las escuelas y facultades universitarias: Facultad de Ciencias, UNAM; Facultades de Estudios Superiores Cuautitlán, Iztacala y Zaragoza las tres pertenecientes a la UNAM; Facultad de Medicina, UNAM; Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón” de La Habana, Cuba; Universidad Autónoma de Baja California Sur; Universidad Autónoma Chapingo y Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco.

Los libros que se presentaron fueron “Elementos químicos esenciales en el organismo: Conceptos y perspectivas” de Guadalupe Prado Flores y Kasuko Aoki Maki de la Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco y “Bioquímica Médica” de Daniel Pacheco Leal del Instituto Politécnico Nacional. Además se presentó un trabajo de estructura molecular, con el apoyo de la nueva tecnología educativa de visualización en tercera dimensión adquirido por DGAPA, UNAM.

En el XII Congreso se inscribieron 71 profesores, además se contó con la asistencia de profesores y estudiantes no inscritos. Se aceptó a 15 profesores como nuevos miembros de la Asociación: Yolanda Rosario Aguilar Badillo, Noé Alvarado Vázquez, Iris Zamiraha Cabrera Valencia, Hilda Flores Brito, Marina Gutiérrez Cárdenas, Lilian Hernández Mendoza, Rebeca Milán Chávez, Arcelia Ramírez Llamas, Ma. Esther Revuelta Miranda, Jorge Luis Rico Pérez, Juan Carlos Rodríguez Huerta, Frida Soria Puente, Virginia Esmeralda Urbieto Uvilla, Ma. Guadalupe Valdez Hernández, y Ma. Isabel Velásquez López. Por otro lado se hizo la invitación a diversas casas editoriales para participar durante el Congreso y en esta ocasión se contó con la presencia de Editorial Limusa y Reverté Ediciones.

### **XIII Congreso de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C.**

El XIII Congreso se realizó los días 11 y 12 de agosto de 2005 durante la “Semana de Educación Bioquímica 2005” en el Auditorio del Departamento de Psicología Médica de la Facultad de Medicina, UNAM. Una vez más el tema central del Congreso fue “Diagnóstico de

la Enseñanza de la Bioquímica en México” por las razones anteriormente mencionadas.

El programa estuvo constituido de 3 conferencias magistrales, un panel-foro en el que se presentaron 8 trabajos, 23 presentaciones orales, 13 en cartel y un Taller para diseñar exámenes de opción múltiple.

Los títulos de las 3 conferencias fueron: “Interacciones huésped-parásito. Aspectos bioquímicos y moleculares” impartida por el Dr. Gerardo Vasta del Instituto de Biotecnología de la Universidad de Maryland, Baltimore, MD, Estados Unidos de Norteamérica; “Factores de transcripción” por el Dr. Alejandro Zentella Dehesa del Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Dr. Salvador Zubirán; “Enigma de genes silenciosos” presentada por el Dr. Edmundo Calva Mercado del Instituto de Biotecnología de la UNAM en Cuernavaca, Morelos.

El XIII Congreso de la Asociación fue el anfitrión del Panel-Foro “Fomento a la enseñanza de la bioquímica en México”. En este Panel-Foro algunos de los participantes de un proyecto de investigación educativa apoyado por el Programa de Apoyo a Proyectos Institucionales para el Mejoramiento de la Enseñanza (PAPIME) de la UNAM, que tiene el mismo título que el Panel-Foro, presentaron avances de los trabajos realizados en su investigación en los salones de clase, tomando en cuenta que el objetivo principal del proyecto es ayudar a que se mejore el aprendizaje en los estudiantes, mediante la participación muy activa de su profesor al emplear diferentes técnicas didácticas para hacer llegar los conocimientos de una forma más o menos duradera a sus estudiantes. Los trabajos de este Panel-Foro fueron coordinados por la responsable del proyecto Dra. Yolanda Saldaña Balmori quien en su ponencia hizo la presentación del proyecto, las otras participaciones del Panel-Foro fueron: “Diagnóstico en bioquímica de sistemas en la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo de la FES-Cuautitlán, UNAM” de Ricardo Víctor Santiago Díaz y colaboradores de la Sección Bioquímica y Farmacología Humana de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM; “El estilo de aprendizaje en relación con el rendimiento académico obtenido en bioquímica” de Hilda Flores Brito y colaboradores de la Sección de Nutrición Animal del Departamento de Zootecnia, Universidad Autónoma Chapingo; “Propuesta para el estudio del fenómeno de óxido-reducción en los procesos biológicos” de Guadalupe Vélez Pratt y colaboradores de la Facultad de Química, UNAM; “Características del curso de bioquímica en la carrera de Biólogo Marino de la UABCS” trabajo realizado por Erika Torres Ochoa de la Escuela de Biología Marina, Universidad Autónoma de Baja California Sur, (UABCS); “Descripción de la práctica educativa en la asignatura de

bioquímica de la carrera de Médico Veterinario Zootecnista de la FES Cuautitlán, UNAM” con Jorge Luis Rico Pérez y colaboradores de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Cuautitlán, UNAM; “La enseñanza de la bioquímica en la División de Ciencias de la Salud de la Universidad de Monterrey (UDEM)” de Graciela Quintero Flores del Departamento de Ciencias Básicas de la División de Ciencias de la Salud, Universidad de Monterrey y “Aprender ... bioquímica de sistemas” con María Esther Revuelta Miranda y colaboradores de la Sección Bioquímica y Farmacología Humana de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.

En lo relacionado con las presentaciones del Congreso tanto orales como en los carteles se insistió en la planeación y organización de los cursos en las diferentes universidades, en los asuntos relacionados con la enseñanza-aprendizaje, de nuevas tecnologías educativas, del enfoque con el cual se aborda la enseñanza de la bioquímica en diferentes centros de enseñanza.

Por otro lado, el taller llamado “Método para diseñar exámenes de opción múltiple” fue impartido por la Dra. Rosa María Valle Gómez-Tagle, Directora General de Evaluación Educativa de la UNAM, en este taller se plantearon las características indispensables que debe tener el material con el que se evalúa el aprendizaje adquirido por los estudiantes.

En este Congreso se inscribieron 76 profesores y como es usual se contó con la asistencia de profesores y estudiantes no inscritos. Se entregaron constancias de membresía a los nuevos miembros de la Asociación. Se hizo la invitación a diversas casas editoriales para su participación durante el Congreso y se contó con la presencia de las casas editoriales Panamericana y Reverté.

Es importante mencionar que para la realización de estos Congresos se ha contado con el apoyo tanto de la Jefatura como del área administrativa del Departamento de Bioquímica, del Departamento de Psicología Médica,

de la propia Dirección de la Facultad de Medicina así como de PIHCSA MÉDICA S.A. de C.V. por este conducto quiero expresar nuestro agradecimiento y reconocer que su participación fue muy significativa.

## **OTROS**

Por gestiones iniciadas por el anterior Presidente de la Asociación el Dr. Marco Antonio Juárez Oropeza, la actual Presidenta de la Asociación, estableció un convenio de confidencialidad con el Registro Nacional de Instituciones y Empresas Científicas (REINECYT) de CONACYT, mediante el cual CONACYT, se compromete a verificar la información que la Asociación le da y avalar la calidad de la publicación de la Revista de Educación Bioquímica. El documento fue firmado por ambas partes el 30 de julio de 2004 y ratificado en 2005.

Como ya se menciona anteriormente, se estableció un convenio de colaboración con el Programa Universitario de Investigación en Salud PUIS, UNAM, con el fin de crear, diseñar y editar un sitio Web en Internet para la Revista de Educación Bioquímica, este convenio tendrá una duración de 5 años y fue firmado por los responsables autorizados de la UNAM y de la Asociación el 21 de septiembre de 2004.

Por otro lado la Presidenta de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C. representando a la misma, inicia los trámites de un convenio con la Facultad de Medicina de la UNAM con el fin de definir el apoyo que la Facultad de Medicina ofrezca a la AMPB, A C., este trámite se inició en septiembre de 2004, actualmente está en revisión por parte del abogado de la Facultad.

Dra. Yolanda Saldaña Balmori  
Presidenta

# ÍNDICE ANUAL DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA 2005

## AUTORES DE EDITORIALES

**Calderón Salinas J Víctor.** Ciencia y política. REB 24 (3,4): 73

**Juárez-Oropeza Marco Antonio, Díaz-Zagoya Juan C y Torres-Durán Patricia V.** Las estatinas y su amplio espectro de efectos benéficos. REB 24(2):37-38

**Reyes Méndez Jorge Joel.** El futuro de la educación bioquímica. REB 24(1):1-3

## AUTORES DE LOS ARTÍCULOS

**Bravo Patiño Alejandro y Baizabal Aguirre Víctor M.** La vía de señalización Notch y el desarrollo embrionario animal. REB 24(3,4): 87-96

**Cruz Miguel, García Mena Jaime, López Orduña Eduardo, Valladares Adán, Sánchez Reyna, Wachter-Rodarte Niels, Aguilar-Gaytán Rocío y Kumate Jesús.** Genes candidatos como posibles marcadores de susceptibilidad a Diabetes tipo 2. REB 24(3,4): 81-86

**Flores Vieyra Rodrigo, Raya-Pérez Juan Carlos y Torres-Márquez M Eugenia.** Proteínas cinasas dependientes de  $Ca^{2+}$ . REB 24(3,4): 74-80

**Garibay Escobar Adriana.** Defectos en la expresión de las proteínas de membrana que predisponen a una alta susceptibilidad a tuberculosis. REB 24(2):54-58

**Hernández Cruz Pedro, Pérez Campos Eduardo, Martínez Martínez Lucia, Ortiz Blanca y Martínez Gisela.** Las lectinas vegetales como modelo de estudio de las interacciones proteína-carbohidrato. REB 24(1):21-27

**López-Diazguerrero Norma Edith, Martínez Garduño Cintia Mayel y Königsberg Fainstein Mina.** La senescencia replicativa como una respuesta celular al estrés. REB 24(2):47-53

**Martínez Camacho José Luis y Calderón Salinas José Víctor.** La función y transporte de ácido L-málico en plantas: un dicarboxílico estrella. REB 24(2):39-46

**Oviedo Boyso Javier, Ochoa Zarzoza Alejandra, López Meza Joel E, Váldez Alarcón Juan J y Baizabal Aguirre Víctor M.** Interferencia molecular en la ruta de transducción de NF-kB por bacterias patógenas. REB 24(1):12-20

**Sánchez Luis, Vicente Hernández Vázquez J M y López Marure.** Papel de las cadherinas en la metástasis. REB 24(3,4): 97-103

**Saucedo García Mariana y Gavilanes Ruíz Marina.** Las MAP cinasas: elementos de señalización en la defensa de las plantas contra patógenos. REB 24(1): 4-11

## AUTORES DE OTRAS COMUNICACIONES

**Calderón Salinas J Víctor.** Recibe Premio en Tamaulipas la Dra. Yolanda Saldaña Balmori REB 24(2): 66

**Castro Guerrero Norma Angélica y Moreno Sánchez Rafael.** PROBLEMA BIOQUÍMICO y SU RESPUESTA. Cadenas respiratorias ramificadas. REB 24(3,4): 104-105 y 109

**Jasso Chávez Ricardo.** PROBLEMA BIOQUÍMICO y SU RESPUESTA. Cinética enzimática. Efecto del pH. REB 24 (2): 59 y 62-64

**Mendoza-Cózatl David G.** PROBLEMA BIOQUÍMICO y SU RESPUESTA. Control Metabólico. Estrategia para incrementar el flujo de una vía metabólica. REB 24(1):28 y 31-32

**Saldaña Balmori Yolanda.** CRUCIBIOQ y SU SOLUCIÓN. Membranas. REB 24(1): 29-30 y 33

**Saldaña Balmori Yolanda.** CRUCIBIOQ y SU SOLUCIÓN. Metabolismo de las hormonas. REB 24(2): 60-61 y 65

**Saldaña Balmori Yolanda, Sánchez Meza Virginia y Salceda Sacanelles Rocío.** Convocatoria al XIII Congreso de Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. REB 24(2): 67-69

**Saldaña Balmori Yolanda.** Informe de la Presidenta de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. (2003-2005). REB 24(3,4): 111-113

**Saldaña Balmori Yolanda y Solórzano Mata Carlos J.** CRUCIBIOQ y SU SOLUCIÓN. Sistema del Complemento. REB 24(3,4): 106-108 y 110

## TÍTULOS DE EDITORIALES

**Ciencia y Política.** Calderón Salinas J Víctor. REB 24(3,4):73

**Las estatinas y su amplio espectro de efectos benéficos.** Juárez-Oropeza Marco Antonio, Díaz-Zagoya Juan C y Torres-Durán Patricia V. REB 24(2):37-38

**El futuro de la educación bioquímica.** Reyes Méndez Jorge Joel. REB 24(1):1-3

## TÍTULOS DE LOS ARTÍCULOS

**Defectos en la expresión de las proteínas de membrana predisponen a una alta susceptibilidad a tuberculosis.** Garibay Escobar Adriana. REB 24(2): 54-58

**función y transporte de ácido L-málico en plantas: un dicarboxílico estrella.** La Martínez Camacho José Luis y Calderón Salinas José Víctor. REB 24(2): 39-46

**Genes candidatos como posibles marcadores de susceptibilidad a diabetes tipo 2.** Cruz Miguel, García Mena Jaime, López Orduña Eduardo, Valladares Adán, Sánchez Reyna, Wachter-Rodarte Niels, Aguilar-Gaytán Rocío y Kumate Jesús. REB 24(3,4): 81-86

**Interferencia molecular en la ruta de transducción de NF- $\kappa$ B, por bacterias patógenas.** Oviedo Boyso Javier, Ochoa Zarzosa Alejandra, López Meza Joel E, Váldez Alarcón Juan J y Baizabal Aguirre Víctor M. REB 24(1): 12-20

**lectinas vegetales como modelo de estudio de las interacciones proteína-carbohidrato.** Las Hernández Cruz Pedro, Pérez Campos Eduardo, Martínez Martínez Lucía, Ortiz Blanca y Martínez Gisela . REB 24(1): 21-27

**MAP cinasas elementos de señalización en la defensa de las plantas contra patógenos.** Las Saucedo García Mariana y Gavilanes Ruíz Marina. REB 24(1): 4-11

**Papel de las cadherinas en la metástasis.** Sánchez Luis, Vicente Hernández Vázquez J M y López Marure. REB 24(3,4): 97-103

**Proteínas Cinasas dependientes de Ca<sup>2+</sup>.** Flores Vieyra Rodrigo, Raya-Pérez Juan Carlos y Torres-Márquez M Eugenia. REB 24(3,4): 74-80

**senescencia replicativa como una respuesta celular al estrés.** La López-Diazguerrero Norma Edith, Martínez Garduño Cintia Mayel y Königsberg Fainstein Mina. REB 24(2):47-53

**vía de señalización Notch y el desarrollo embrionario animal.** La Bravo Patiño Alejandro y Baizabal Aguirre Victor M. REB 24(3,4): 87-96

## TÍTULOS DE OTRAS COMUNICACIONES

**Convocatoria al XIII Congreso de Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C.** Saldaña Balmori Yolanda, Sánchez Meza Virginia y Salceda Sacanelles Rocío. REB 24(2): 67-69

**CRUCIBIOQ y SU SOLUCIÓN. Membranas.** Saldaña Balmori Yolanda. REB 24(1): 29, 30 y 33

**CRUCIBIOQ y SU SOLUCIÓN. Metabolismo de las hormonas.** Saldaña Balmori Yolanda. REB 24(2): 60-61 y 65

**CRUCIBIOQ y SU SOLUCIÓN. Sistema del Complemento.** Saldaña Balmori Yolanda y Solórzano Mata Carlos J. REB 24(3,4): 106-108 y 110

**Informe de la Presidenta de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. (2003-2005).** Saldaña Balmori Yolanda. REB 24(3,4): 111-113

**Premio en Tamaulipas la Dra. Yolanda Saldaña Balmori. Recibe** Calderón Salinas J Víctor REB 24(2): 66

**PROBLEMA BIOQUÍMICO y SU RESPUESTA. Control Metabólico. Estrategia para incrementar el flujo de una vía metabólica.** Mendoza-Cózatl David G. REB 24(1): 28 y 31-32

**PROBLEMA BIOQUÍMICO y SU RESPUESTA. Cinética enzimática. Efecto del pH.** Jasso Chávez Ricardo. REB 24 (2): 59 y 62-64

**PROBLEMA BIOQUÍMICO y SU RESPUESTA. Cadenas respiratorias ramificadas.** Castro Guerrero Norma Angélica y Moreno Sánchez Rafael. REB 24(3,4): 104-105 y 109

# 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

- 1) El tema de las otras comunicaciones puede ser muy variado; desde resúmenes de artículos interesantes, relevantes o significativos, información de tipo general, avisos de reuniones académicas y cursos, bolsa de trabajo, comentarios o erratas de artículos publicados previamente, etcétera.
- 2) El contenido deberá ser desarrollado en forma resumida y de una manera explícita.
- 3) El trabajo deberá enviarse igual que como se especifica con el inciso I-1.
- 4) Se aceptará un máximo de dos referencias incluidas entre paréntesis en el texto según el inciso I-4. En caso de que se juzgue necesario se podrá incluir una figura o una tabla, de acuerdo con las características que se indican en el inciso I-5

**Los manuscritos serán leídos por tres revisores 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.**

# 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

## EDITOR EN JEFE

### JOSÉ VÍCTOR CALDERÓN SALINAS

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados  
Instituto Politécnico Nacional

## EDITORES

### CARLOS CERVANTES VEGA

Instituto de Investigaciones Químico Biológicas  
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

### MARCO ANTONIO JUÁREZ OROPEZA

Facultad de Medicina  
Universidad Nacional Autónoma de México

### GRACIELA MEZA RUIZ

Instituto de Fisiología Celular  
Universidad Nacional Autónoma de México

### JORGE JOEL REYES MÉNDEZ

División de Ciencias Biológicas y de la Salud  
Universidad Autónoma Metropolitana

### 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 Investigaciones Biomédicas, UNAM e  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
"Salvador Zubirán"

### ANA CECILIA ZAZUETA MENDIZÁBAL

Instituto Nacional de Cardiología  
"Dr. Ignacio Chávez"

## COORDINADORA 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

Facultad 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: Licitus 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: Celia Virginia  
Sánchez Meza; 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 responsabilidad de los autores  
y no reflejan necesariamente las del Comité Editorial.