

REB 2006

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. 25

No. 3

SEPTIEMBRE 2006

COMITÉ EDITORIAL

EDITOR EN JEFE

JOSÉ VÍCTOR CALDERÓN SALINAS

Departamento de Bioquímica
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

EDITORES

MARCO ANTONIO JUÁREZ OROPEZA

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

MINA KÖNIGSBERG FAINSTEIN

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

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-Xochimilco

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

Departamento de Bioquímica
Instituto Nacional de Cardiología
"Dr. Ignacio Chávez"

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

ASISTENTE EDITORIAL

MARIVEL ROJAS GARCÍA

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

CORRESPONSALES

ROCÍO SALCEDA SACANELLES

Coordinadora
Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

MARÍA DE LOS ANGELES BOFFILL CÁRDENAS

Facultad de Ciencias Médicas
Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara, Cuba

CARLOS CERVANTES VEGA

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

JOSÉ CARLOS GARCÍA PIÑEIRO

Facultad de Ciencias Básicas "Victoria de Girón"
Instituto Superior de Ciencias Médicas. La Habana, Cuba

ALEJANDRO MARTÍNEZ MARTÍNEZ

Instituto de Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Chihuahua

SERGIO SÁNCHEZ-ARMÁSS ACUÑA

Departamento de Fisiología y Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Publicación incluida por el Centro de Información Científica y Humanística de la Universidad Nacional Autónoma de México en la base de datos Periódica, Iresie y Latindex.

REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA (REB), publicación trimestral. La presentación y disposición en conjunto y de cada página de la Revista de Educación Bioquímica son propiedad del editor. Derechos reservados © Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. Queda estrictamente prohibida la reproducción parcial o total por cualquier sistema o método mecánico o electrónico sin autorización por escrito del editor. Certificados de: Licitud de Título: 12000; Licitud de Contenido: 8397, expediente No. 1/432"2"/15792; Reserva al título en Derechos de Autor No. 04-2002-030616225500-102. (ISSN: 1665-1995); Reserva de título en Derechos de Autor para publicación electrónica No. 04-2005-092612014100-203 (ISSN: 187-3690). 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-Departamento de Bioquímica y Facultad de Medicina. Distribución electrónica: Programa Universitario de Investigación en Salud (PUIS), UNAM (<http://computo.sid.unam.mx/Bioquimica> o bien <http://www.puis.unam.mx>). Correspondencia: Comité Editorial, Apartado Postal 70-281, Coyoacán, C. P. 04510, México, D. F. Correo electrónico reb@bq.unam.mx.

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

CONTENIDO

COMITÉ EDITORIAL

EDITORIAL

¿Y LA EDUCACIÓN BÁSICA?

José Víctor Calderón Salinas.....69

ARTÍCULOS

LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y OMEGA-6:
NUTRICIÓN, BIOQUÍMICA Y SALUD

Martha Coronado Herrera, Salvador Vega y León,
Rey Gutiérrez Tolentino, Beatriz García Fernández y
Gilberto Díaz González.....72

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN QUE PARTICIPAN
EN LA REGULACIÓN DE LA LIPÓLISIS EN
ADIPOCITOS

Brenda Sánchez Salazar.....80

ERIPTOSIS, LA APOPTOSIS DEL ERITROCITO

Martha Angelica Quintanar Escorza y
José Víctor Calderón Salinas.....85

OTRAS COMUNICACIONES

PROBLEMA BIOQUÍMICO
CINÉTICA DE ENZIMAS COOPERATIVAS

Rafael Moreno Sánchez y
Esther Aguilar.....90

CRUCIBIOQ
OXIDANTES Y ANTIOXIDANTES

Yolanda Saldaña Balmori.....91

RESPUESTA AL PROBLEMA BIOQUÍMICO

Rafael Moreno Sánchez y
Esther Aguilar.....94

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ

Yolanda Saldaña Balmori.....96

INFORME DEL XIV CONGRESO DE LA
ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES
DE BIOQUÍMICA, A. C. (2006)

Yolanda Saldaña Balmori,
Rocío Salceda Sacanelles y
Celia Virginia Sánchez Meza.....97

CONVOCATORIAS

INSTRUCCIONES PARA LOS
COLABORADORES DE LA REVISTA DE
EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....98

EDITORIAL

¿Y LA EDUCACIÓN BÁSICA?

Según diferentes exámenes para el ingreso al posgrado y la opinión de un buen número de profesores involucrados, es evidente que en general, los alumnos que recibimos llegan con menor preparación académica, en particular, con serias deficiencias en el manejo del lenguaje oral y peor aun en el escrito, un rudimentario conocimiento de las matemáticas básicas, muy pocos conceptos elementales de biología, de física y de química, así como grandes dificultades para establecer razonamientos lógicos, no solo por falta de conocimientos que sustenten las premisas, sino además con fallas graves en la estructura lógica. Esta somera y desalentadora descripción no es motivada por el clásico y muchas veces cierto, lugar común que afirma "los tiempos pasados fueron mejores"; es un problema que desafortunadamente enfrentamos continuamente con los alumnos de licenciatura, el ingreso al posgrado y su evolución en los programas de maestría y doctorado, lo cual afecta las eficiencias terminales, el óptimo desarrollo de los estudios y grandes dificultades para la titulación de los alumnos.

Muchas de las causas de los problemas anteriormente descritos son debidos a la propia enseñanza en la licenciatura y el posgrado, sin embargo, la educación básica y los estudios de secundaria en particular, frecuentemente son ignorados o desestimados cuando gran parte de los problemas inician, se conforman y se fijan a partir de ese punto, es por ello que le debemos de prestar más atención, vigilar y exigir que esta etapa educativa cumpla su función como generadora de educandos con las capacidades necesarias para realizar los estudios de licenciatura y posgrado.

La mala preparación de los alumnos no es solo el resultado de una deficiencia cultural congénita o de fallas nutricionales de los educandos, entre otras causas, que alguna vez se han invocado como factores irremediables que aunados a otros igualmente asociados a desgracias divinas o debidas al subdesarrollo eterno de nuestro país, se mantienen en nuestra conciencia colectiva como los grandes responsables de estos y otros problemas nacionales, explicaciones siempre útiles, sin duda, para apaciguar la conciencia y eludir la responsabilidad de todos los involucrados directamente en la educación y razones siempre fáciles para justificar el no poder alcanzar las metas

en la miope visión de corto plazo de los diferentes actores del proceso educativo.

Lo anterior nos hace repetir en ciclos, que aparentan ser infinitos, las grandes promesas del inicio de una gestión a cualquier nivel y la explicación a los grandes fracasos al termino de la misma, todo ello invocando los demonios del subdesarrollo, de la inexorable forma de ser del mexicano o la forma como llegan los alumnos, todas estas como salidas honrosas fácilmente aceptables y además maravillosa y convenientemente invencibles. Eso sí, en actos plenamente esquizofrénicos, justificaciones de la falta del avance global, siempre son aderezadas de grandes estadísticas de las innegables mejoras, que muestran el rotundo éxito de las medidas tomadas en la administración en turno, aunque las mismas no soporten un análisis externo y que de vez en vez evaluaciones internacionales nos griten que el retroceso es dolorosamente continuo y aparentemente sin remedio.

Es cierto, no es posible soslayar la influencia de la nutrición, la idiosincrasia, los hábitos, la educación familiar, la falta de cultura, la televisión, los costos de la educación, la falta de preparación de los maestros, sin embargo, esos factores están presentes desde hace muchos años y la pendiente de caída de la mala preparación y la falta de resultados educativos es cada vez mas evidente y aguda. Los factores administrativos, políticos, de desarrollo estratégico, los planes educativos, la capacitación y actualización de profesores y una evaluación real, objetiva y honesta, son elementos que han deteriorado y precipitado la caída de la educación del país con la indiferencia, la tolerancia y hasta la complicidad de todos los integrantes de los sistemas educativos.

Anteriormente, a los alumnos les daba pánico una mala calificación y había una profunda preocupación por reprobado, actualmente no es fácil conocer a estudiantes de primaria y secundaria que por razones académicas reprobaban varios cursos y tengan que recursar un año y las malas calificaciones ya no son razón de angustia, tal vez por que el alumno sabe que ese será un evento pasajero y que ante las múltiples oportunidades de aprobar se tratará de un accidente que no afectará el producto final, la sola obtención del certificado. Yo no se si el evitar que los alumnos reprobaban o no puedan salir de los cursos sea

una consigna para lograr resultados inmejorables en la tasa de aprobación o si los profesores toman esa opción para no enfrentar una burocracia que los califica y los penaliza por los exámenes extraordinarios o por reducir la eficiencia terminal de la escuela, pero es innegable el efecto negativo que para los siguientes niveles educativos tendrán estas medidas, las cuales impactarán no sólo en la preparación del alumno, sino también en su forma de enfrentar los exámenes, las materias y sus deficiencias en los siguientes retos, llevándolo a actitudes conscientes o inconscientes por sentirse un producto del sistema, que como tal es requerido y del que no puede prescindirse y que por lo tanto su sola presencia y una participación mínima lo debe de llevar con éxito al final del proceso, ya que sería suicida para el sistema no obtener productos.

El terrible panorama planteado anteriormente se recudece si analizamos los recientes cambios en los programas de estudio de la educación secundaria. Una somera y casi ingenua revisión de los mismos nos indican que estos se han basado en la reducción de la cantidad, calidad y profundidad de materias como física, química, biología, geografía e historia, entre las materias más importantes, englobando a las tres primeras en la asignatura llamada "ciencia y tecnología" y aclarando que solo se dará énfasis en cada uno de los tres años en alguna de las tres materias por año, de las cuales se impartirá un total de 6 horas por semana. Por otro lado y a pesar de un incremento de las materias de español, inglés y matemáticas, el objetivo de las mismas no parece estar dirigido a realizar estudios superiores, sino más bien a lograr habilidades técnicas elementales para poder realizar y analizar documentos técnicos y comunicarse correctamente de manera casi telegráfica. Sin ninguna aspiración a utilizar el estudio de estas áreas del conocimiento en generar elementos literarios, entender el idioma, estimular la imaginación o promover la lectura de los clásicos. Con el lenguaje matemático es aun peor, no hay orientación al desarrollo de habilidades de la lógica matemática o la preparación para la resolución de problemas complejos y la sola preparación para tener habilidades elementales necesarias para realizar actividades técnicas son los objetivos primordiales.

Si juntamos los cambios parece que la reforma educativa esta dirigida a formar técnicos en corto plazo y reducir la cantidad de educandos que van a licenciaturas y menos aun a posgrados; por decir lo menos, se ha reducido la atención al objetivo de sentar bases para lograr una adecuada preparación y alcanzar licenciaturas y posgrados y se ha priorizado que los alumnos obtengan habilidades para realizar actividades técnicas, contrastando con la

presión y el discurso oficial y la exigencia a las instituciones de educación superior y de posgrado para incrementar el egreso del posgrado nacional, sin importar que el sistema educativo no alimente con los recursos humanos con la preparación indispensable. Este plan de privilegiar lo técnico sobre las ciencias y las humanidades se expresa también en el florecimiento casi explosivo de las universidades tecnológicas, que tienen alumnos que egresan hasta en 2 años, con habilidades netamente técnicas y una política mas restrictiva a instituciones que se encargan de formar profesionales que egresan en 5 años.

Según expertos en la materia (<http://168.96.200.17/ar/libros/mollis/Aboites.pdf>) y lo que puede observarse en la presentación del plan que se encuentra en las paginas de Internet de la Secretaria de Educación Publica (www.consultaries.sep.gob.mx/), los recientes cambios al programa de estudios de secundaria, que inicio su entrada en vigor en septiembre del 2005 son motivados por lo que arbitrariamente he reunido en cuatro puntos: 1) Los malos resultados del programa anterior, modificado en 1993 y que, a decir de las autoridades, tenia una carga académica excesiva que hacia imposible la consecución de objetivos y que no podía ser cubierto por los profesores en los tiempos establecidos. 2) La adecuación de los planes de estudio a las necesidades actuales del país, el avance de las ciencias didácticas que han encontrado cómo aprenden los estudiantes y la forma de prepararlos ante los nuevos retos que impone el desarrollo tecnológico del mundo. 3) La evaluación de organismos internacionales, una de ellas por parte de la OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos) en un informe de educación internacional y en particular a los resultados del programa PISA (Programa Internacional de Evaluación de Estudiantes) que es una evaluación estandarizada internacionalmente, en el que participan los 28 países miembros de la OCDE. 4) Finalmente, los cambios también responden a una presión de diferentes agrupaciones empresariales para adecuar los objetivos educativos a las necesidades de la iniciativa privada y la industria del país.

La dos primeras motivaciones nos deja en claro la falta de planeación a largo plazo de la que siempre ha carecido nuestro país, posiblemente la imposición de la visión de los integrantes del poder político y administrativo del momento, y la ausencia de un desarrollo institucional sólido, que permita la toma de decisiones colegiadas con visión de futuro, con coherencia a largo plazo y sin acciones puntuales, circunstanciales, coyunturales y hasta caprichosas e influidas por visiones parciales. Seguramente, sin el concurso de un desarrollo institucional que aparte las decisiones de los vaivenes de la política o de la

administración en turno, la presente reforma corre el riesgo de salir del escenario en unos cuantos años según el capricho de otro dirigente. Un adecuado manejo institucional permitiría no solo responder a las necesidades actuales y a los retos nacientes, sino incluso permitiría adelantarse a la inminencia de los mismos.

La tercera motivación muestra la dependencia y preocupación de las autoridades por las evaluaciones externas y el qué decir internacional, cuando el discurso interno es de optimismo y hasta de euforia por los grandes resultados de sus avances. Esta respuesta que podría ser positiva se pierde cuando el diseño trata de responder a las necesidades sobreimpuestas por organismos internacionales que de manera velada o abierta expresan su convicción de ver a nuestro país como un país maquilador, donde sus integrantes deben de dirigir sus esfuerzos a prepararse técnicamente en niveles bajos o intermedios y solo un pequeño número de ellos pueda y deba aspirar a niveles de mandos intermedios y menos aun a mandos superiores que no son requeridos para maquiladoras que se manejan desde otros países.

La cuarta motivación responde a la necesidad de inyectar a la industria personal capacitado, lo cual en primera instancia es de evidente importancia, se hace dudosa cuando vemos que el desarrollo industrial se realiza en función de bajos sueldos, con pobres aportes científicos y tecnológicos originales, que se basa en la aplicación de la tecnología desarrollada en otros países, una ambiciosa obtención de ganancias en todos los rubros, con la menor inversión posible en el desarrollo humano y el descuido del ambiente; todo lo cual lleva a que las necesidades de que la formación de obreros supere en mucho, en muchísimo, la necesidad de formación de profesionales altamente calificados y menos aun con posgrados.

En tal sentido no hay mas camino sino hacer eco a las protestas de varios expertos que indican que la educación esta buscando tener educandos con baja capacidad racional, pero con habilidades para leer correctamente un manual o usar una computadora o llevar los libros de supervisión o medir el pH de una solución o manejar una maquina embotelladora, en lugar de generar profesionistas que desarrollen y modifiquen procesos, que generen programas, que analicen sistemas y que generen los manuales.

Tal vez estemos viendo el cambio a una generación de lectores y analistas de manuales técnicos diseñados desde la educación básica, educandos que puedan realizar ta-

reas repetitivas y sin grandes retos intelectuales, que aprendan a leer y sepan seguir instrucciones sin hacer un análisis de la información, que puedan establecer tareas sin necesidad de desarrollar criterios lógicos, que sepan obedecer sin generar sus propias decisiones. Todo esto en franco detrimento del acceso a programas que le permitan tener una formación superior.

Si con estos cambios y programas nos encaminamos hacia un diseño de población eminentemente maquiladora, de jardineros para exportación o de mano de obra barata para la industria, como han declarado los discursos oficiales; qué pasará con los que desean alcanzar otras opciones, el diseño estará hecho para estas supuestas necesidades desde muy temprano en el sistema ¿y sólo los privilegiados de estar en sistemas que generen empresarios podrán acceder a otras oportunidades? ¿Qué haremos con las licenciaturas y los posgrados? ¿Nos seguiremos conformando con aquellos aspirantes que logran salir adelante por iniciativa propia y como mutantes del sistema? ¿Seguiremos sufriendo por re-preparar y re-educar a nuestros aspirantes y tapando huecos en la educación, al tiempo que tratamos de prepararlos para pensar, analizar, dirigir y crear? ¿Eventualmente entraremos al juego y titularemos sin los requerimientos, exigiremos cada vez menos, nos conformaremos con aspirantes superespecializados y sin visión general? ¿Atenderemos a padrones de excelencia de algunas instituciones con cuyos egresados si estemos conformes, mientras, que el resto serán eliminados *a priori*? ¿Aceptaremos que el diseño del país implica que solo unos cuantos pueden aspirar a la licenciatura y al posgrado y que como tal, no es necesario una inversión en la secundaria y que desde ahí se debe de tratar a los aspirantes como mayoritariamente maquiladores?

Mi respuesta mas optimista parece indicarme que sí y algunos brotes de tales circunstancias ya los tenemos *de facto* y el marco filosófico que lo justifica ya esta floreciendo en los motivos de varios de nosotros y no parece que hagamos nada para impedirlo. Sin embargo, debemos de reconocer que las victimas de tales acciones seremos todos, incluyéndonos a nosotros mismos, pero el mas afectado, sin duda alguna será..., aunque recurra al muy trillado lugar común, "el futuro de nuestro país".

José Víctor Calderón Salinas
Editor en Jefe

LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y OMEGA-6: NUTRICIÓN, BIOQUÍMICA Y SALUD*

Martha Coronado Herrera¹, Salvador Vega y León¹, Rey Gutiérrez Tolentino¹,
Beatriz García Fernández² y Gilberto Díaz González¹

RESUMEN

Los ácidos grasos omega-3: α -linolénico, eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) y omega-6: linoleico y araquidónico pueden formar parte de los triacilgliceroles que se consumen a través de la dieta. Sin embargo, si no se ingieren (EPA y DHA) pueden sintetizarse a través de reacciones bioquímicas ya conocidas. Los ácidos omega-3 y omega-6 forman parte de las membranas de la célula y por eso influyen en su permeabilidad. El DHA contribuye en la función sináptica, su bajo contenido en las membranas de las neuronas, propicia descenso de la transmisión de impulsos nerviosos. Usando modelos animales se ha podido demostrar que la ausencia de ácidos omega-3 está asociada a procesos inflamatorios diversos y al desarrollo precario de neuronas en pacientes humanos con depresión. Se reconocen también efectos benéficos de los ácidos omega-3 sobre enfermedades cardiovasculares como hipertensión o isquemia. En este trabajo se revisan aspectos bioquímicos estructurales, de regulación y en relación con la salud, involucrados con estos componentes lipídicos cuyo estudio en la actualidad ha cobrado relevancia.

PALABRAS CLAVE: Ácidos grasos omega-3, ácidos grasos omega-6, nutrición, bioquímica, salud.

INTRODUCCIÓN

Desde 1929 George y Mildred Burr descubrieron los ácidos grasos indispensables. En principio, experimentaron con animales y más tarde demostraron que la falta de estos ácidos grasos en la dieta produce alteraciones en la salud humana. Además de

problemas externos (resequedad de la piel y descamación), también hay daño a los órganos internos y progresión hasta la muerte.

Después, en 1956, Hugh Sinclair apuntó otros padecimientos asociados con el metabolismo de los lípidos a los que denominó enfermedades de la ci-

vilización (cardiovasculares, cáncer y diabetes, entre otras). En ese momento, surgió la relación con el tipo de dieta consumida en occidente. Como indica Simopoulos, las poblaciones actuales, respecto a las de hace unos 10,000 años, han incorporado mayor cantidad de calorías a la dieta y me-

ABSTRACT

Omega-3 fatty acids: α -linolenic acid, eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), and omega-6 fatty acids: linoleic acid and arachidonic acid, are part of the triacylglycerols that are consumed in the diet. However, if EPA and DHA are not ingested, they can be synthesized throughout well known biochemical reactions. Omega-3 and omega-6 acids are part of cellular membranes, and therefore they regulate their permeability. DHA contributes to the synaptic function, its low content in neuronal membranes induces a reduction in nervous impulses transmission. Using animal models it has been established that the lack of omega-3 acids is associated to several inflammation processes and to precarious neuronal development in human patients with depression. Beneficial effects of omega-3 have also been recognized in relation to cardiovascular diseases like hypertension and ischemia. Since these lipid components have lately become very important, this work is a review about structural and biochemical aspects of omega acids regulation, and their significance in health.

KEY WORDS: Omega-3 fatty acids, omega-6 fatty acids, nutrition, biochemistry, health.

*Recibido: 21 de noviembre de 2005 Aceptado: 4 de julio de 2006

¹Departamento de Producción Agrícola y Animal. ²Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco (UAM-X). Calz. Del Hueso 1100, Col. Villa Quietud, CP. 04960. México, D.F. Tel/Fax: 5483-7581, Correo E: bgarciaf@correo.xoc.uam.mx

nos gasto de éstas, más ácidos grasos *trans*, grasas saturadas y más ácidos grasos omega-6, frente a un menor consumo de ácidos grasos omega-3 y menos hidratos de carbono ya sea fibra o frutas y hortalizas. Paralelamente ha habido una disminución en la ingesta de proteínas, antioxidantes y calcio. En este panorama también la relación de ácidos grasos omega-6: omega-3 (2:1) ha perdido su equilibrio porque el consumo de omega-6 ha aumentado y no corresponde a esta proporción que se recomienda desde el punto de vista nutricional.

El grupo de los Siete Países (Estados Unidos, Finlandia, Países Bajos, Italia, Yugoslavia, Japón y Grecia) encontró que en Creta se presenta la menor tasa de enfermedades cardiovasculares y cáncer, igual que en Japón; la misma observación se ha señalado, con estudios, entre los esquimales en Groenlandia. El hallazgo anterior coincide con un mayor consumo de aceite de oliva y pescado y menos grasas saturadas, además de un consumo alto de hortalizas, frutas, plantas silvestres, nueces, panes fermentados, menos leche, más queso (sobre todo de cabra) y consumo moderado de vino. Además de los macronutrientes (proteínas, grasas e hidratos de carbono) los alimentos consumidos aportan sustancias protectoras como el selenio, glutatión, fitoestrógenos, folatos, antioxidantes como el resveratrol presente en el vino y polifenoles del aceite de oliva y otros fotoquímicos. También aportan vitaminas E, C y β -carotenos. Esta dieta ha acuñado el término de dieta mediterránea, independientemente de los factores regionales, religiosos y culturales de aquella zona, su uso plantea una disminución en las tasas de las llamadas enfermedades de occidente, antes apuntadas.

En este marco, si bien el ser humano en la actualidad es un sujeto del siglo XXI, en su conformación biológica particularmente genética y en con-

secuencia bioquímica, todavía permanece en una época ancestral que se remonta a la era paleolítica. Por ello la interacción entre genética, ambiente, naturaleza y nutrición fundamentan la relación salud:enfermedad que hoy requiere de una revisión cuidadosa de los componentes nutrimentales de la dieta occidental, entre éstos los ácidos grasos omega-3 y omega-6, objetivo de este trabajo.

¿CÓMO SE CARACTERIZA LA ESTRUCTURA MOLECULAR DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y OMEGA-6?

Por la importancia que tienen en la dieta en principio se incluyen a los monoinsaturados. La denominación se hace, indicando el número de carbonos y el sitio donde se encuentra el doble enlace. Así, 16:1 corresponde al ácido palmítoleico y 18:1, es el ácido oleico (omega-9 presente en el aceite de oliva).

De los ácidos grasos poliinsaturados se tiene al ácido linoleico 18:2 $\Delta^{9,12}$ o ácido octadecadienoico y es un omega-6; al ácido α -linolénico 18:3 $\Delta^{9,12,15}$ que es uno de los dos ácidos octadecatrienoicos y es un omega-3; al ácido γ -linolénico 18:3 $\Delta^{6,9,12}$ que es el otro ácido octadecatrienoico, y es un omega-6 y finalmente al ácido araquidónico 20:4 $\Delta^{5,8,11,14}$ o ácido eicosatetraenoico y es un omega-6

(1). La figura 1, presenta la estructura molecular de estos ácidos grasos.

La identificación de las estructuras de los ácidos grasos omega-3 y omega-6 se denominan de acuerdo con la ubicación de la primera doble ligadura a partir del metilo terminal (CH_3). En los primeros, esta doble ligadura se observa en el carbono 3 (C3-C4) y se pueden identificar también como n-3. En los segundos, la doble ligadura se encuentra en el carbono 6 (C6-C7) y se conocen como n-6.

De estos ácidos grasos, el linoleico (LA omega-6), α -linolénico (ALA omega-3) y araquidónico (ARA omega-6) son considerados indispensables ya que no pueden ser biosintetizados en el organismo humano, de ahí la importancia de incluirlos en la dieta.

Si se agrupan los ácidos grasos mencionados, se pueden integrar en cuatro familias mayores. El oleico (18:1 n-9) es el más abundante en la naturaleza que se puede biosintetizar a partir del ácido esteárico (18:0). El ácido palmítoleico (16:1 n-7) puede sintetizarse a partir del ácido palmítico (16:0) que proviene de la dieta. Tanto el ácido oleico como el ácido palmítoleico no son ácidos grasos indispensables porque pueden biosintetizarse de precursores dietéticos. Sin embargo, el ácido α -linolénico (18:3 n-3) y el ácido linoleico (18:2 n-6) como se indicó antes, son indispensables porque el organismo no

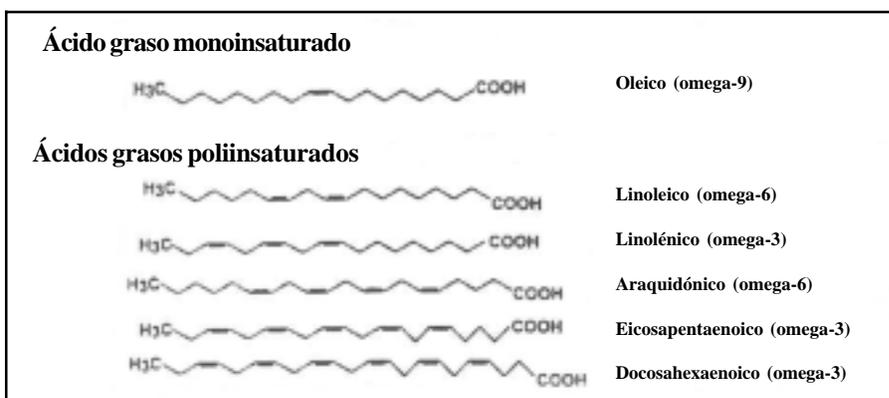


Figura 1. Estructura química de los principales ácidos grasos monoinsaturado y poliinsaturados (omegas 3, 6 y 9). (Modificada de la referencia 1).

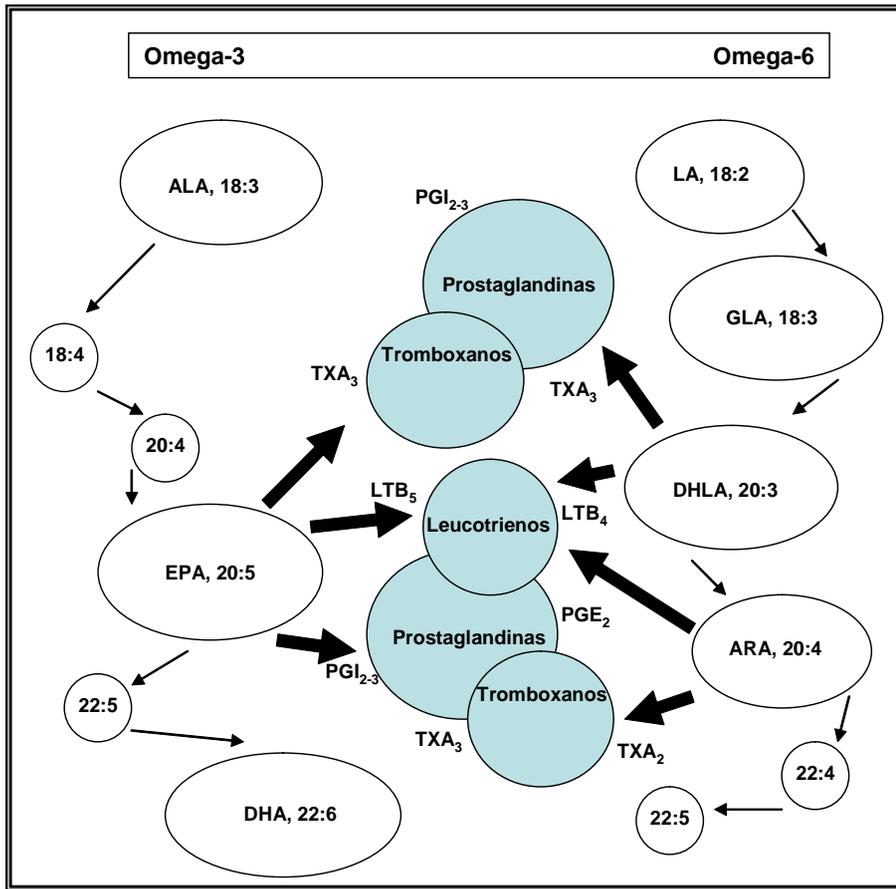


Figura 2. Metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados y los productos finales asociados con la salud. (Modificada de las referencias 2 y 3).

trombóticos porque alteran el equilibrio entre los diversos eicosanoides (2, 3).

¿CUÁLES SON ALGUNOS MECANISMOS DE REGULACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y OMEGA-6?

El conocimiento sobre la vía biosintética de los ácidos grasos de cadena larga, sean omega-3 u omega-6 es reciente, aunque su importancia tiene largo tiempo de haberse reconocido. Se plantea que en los humanos la biosíntesis de estos ácidos grasos, el eicosapentaenoico (EPA n-3), docosahexaenoico (DHA n-3) y el araquidónico (ARA n-6), se empieza a partir de los ácidos grasos de 18 carbonos (LA, 18:2Δ^{9,12} n-6) y ALA (18:3Δ^{9,12,15} n-3).

En principio, a partir del LA, una Δ6 desaturación, después una Δ6 elongación y al final una Δ5 desaturación dan lugar al 20:4Δ^{5,8,11,14} (ARA). Las mismas enzimas convierten el ALA en el 20:5Δ^{5,8,11,14,17} (EPA). Después ocurre una Δ5 elongación y se produce el 22:5Δ^{7,10,13,16,19} (DPA docosapentaenoico) el cual por una Δ4 desaturación se transforma en el 22:6Δ^{4,7,10,13,16,19} (DHA). En la figura 3, se esquematiza este proceso.

los puede biosintetizar. El ácido araquidónico (20:4 n-6) es derivado del linoleico por lo que sólo será indispensable si hay deficiencia de su precursor.

En la figura 2, se presenta el esquema del proceso metabólico de los ácidos grasos poliinsaturados y los productos finales involucrados, los cuales se asocian con la salud. El ácido araquidónico da lugar a la llamada serie 2 de prostaglandinas (PGE₂), prostaciclina (PGI₂), tromboxanos (TXA₂) y la serie 4 de leucotrienos (LTB₄). Por otra parte, los eicosapentaenoicos (EPA) omega-3, dan lugar a la serie 3 de los prostanoides (prostaglandina I₃ (PGI₃) y la serie 5 de leucotrienos (LTB₅), estos últimos productos son benéficos para la salud (1).

A partir del proceso enzimático los tromboxanos y las prostaglandinas se asocian con la regulación homeostática

y la vasomotilidad, por lo que una dieta alta en ácidos grasos omega-3 tiene efectos antihemostáticos y anti-

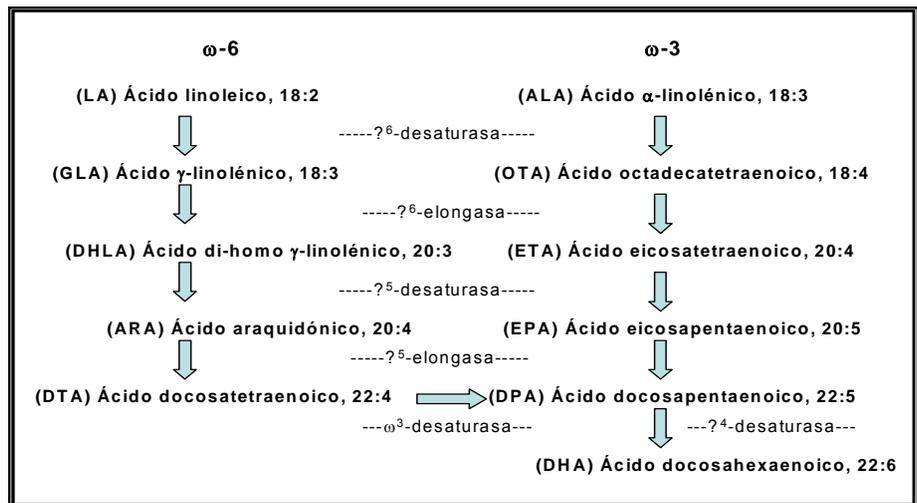


Figura 3. Proceso de biosíntesis de los ácidos grasos araquidónico, eicosapentaenoico y docosahexaenoico mediado por ciclos de desaturación y elongación. (Modificada de las referencias 4 y 5).

Esta biosíntesis es regulada por cambios en la dieta y por procesos hormonales y por esta razón puede ser limitada, por ello se estudian vías alternativas que ocurren en algunos organismos (plantas superiores, bacterias, etc.) para producir sobre todo el EPA y el DHA (omega-3). Es importante recordar que las fuentes proveedoras de estos ácidos grasos son los peces y sus aceites (salmón, trucha, etc) y plantas como la canola y la soya además de hortalizas verdes como verdolagas, espinacas, etc., nueces diversas y productos industrializados a los que se han adicionado los ácidos grasos en cuestión. Lo anterior ha impulsado el interés por obtener organismos transgénicos que logren una mayor biosíntesis de los ácidos grasos omega-3, lo cual podría inducirse a partir de oleaginosas. Ésta podría ser una vía más sustentable en lugar de cultivos de células de hongos o algas, organismos que son ricos en la producción de EPA o DHA por ser productores primarios eficientes. En la actualidad se discute este tipo de búsqueda por diversos grupos de investigación, debido al potencial que representa para la industria farmacéutica y la alimentaria, incluso se habla de diseño de aceites por medio de la transformación genética (6).

Por otra parte, todas las membranas celulares contienen bicapas lipídicas y son impermeables a las moléculas cargadas, de tal forma que para que ocurra la comunicación, entre células y compartimientos se requieren transportadores proteicos o receptores que estén embebidos en esta doble capa. Además, se observa un mecanismo de fluidez que propicia el movimiento lateral de las proteínas e invaginación que permite la endocitosis y la exocitosis. Esta fluidez requiere ácidos grasos de cadena larga que además tengan insaturaciones, porque los saturados disminuyen esta característica vital, más aun cuando las

proteínas tienen que colisionar con otras moléculas en diversos procesos bioquímicos. Por ejemplo, el papel que tiene la insulina de comunicar su señal durante el metabolismo de la glucosa en ratas se ve dañada cuando la alimentación proporciona más del 10% de calorías de la dieta proveniente de ácidos grasos saturados, lo cual se puede mejorar con la ingesta de ácidos grasos omega-3 (7).

Una proteína conocida como Receptor Activado de la Proliferación de Peroxisomas (PPAR del inglés Peroxisome Proliferator Activated Receptor) participa en la regulación que se expresa en los hepatocitos, cardiomiocitos y otros, esta proteína es requerida para que los ácidos grasos expresen su función en los procesos genéticos y participa en una extensa red de genes que regulan el metabolismo de lípidos, de la glucosa y en la diferenciación de los adipocitos. Se podría considerar que el receptor en mención es como un magno "switch" en la transcripción genética y su relación con los ácidos grasos indispensables está comprobada. En este caso, aunque los ácidos grasos omega-3 son agonistas débiles del receptor mencionado, cuando se comparan con agonistas farmacológicos, los omega-3 tienen efecto significativo en la sensibilidad a la insulina en varios tejidos sobre todo del músculo esquelético (1).

Hay varios tipos de estas PPAR: α , β y γ (5), la PPAR α se asocia al metabolismo de los ácidos grasos del hígado, riñón, corazón, músculo esquelético y tejido adiposo marrón. La PPAR γ se asocia más con el tejido adiposo de otro tipo. De hecho algunos medicamentos como fibratos y tiazolidinedionas actúan por activación de las PPAR.

Los efectos de estos receptores en el metabolismo van desde la proliferación peroxisomal, la oxidación aumentada de ácidos grasos, la disminución

de niveles de triacilgliceroles plasmáticos y el mejoramiento de la tolerancia a la glucosa (8). En este contexto, cabe recordar que los ácidos grasos son elementos energéticos del organismo, modulan su metabolismo, síntesis y oxidación, por medio de una acción enzimática alostérica. Así los ácidos grasos omega-3 regulan las enzimas lipogénicas, las oxidativas mitocondriales y las gluconeogénicas. Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga reducen la lipogénesis hepática y en consecuencia reducen la cantidad de enzimas involucradas en la síntesis lipídica, además, los ácidos grasos omega-3 modulan la adipogénesis.

Otro mecanismo de regulación se refiere a que los triacilgliceroles del tejido adiposo, son el almacén de una amplia gama de ácidos grasos que difieren por su estructura molecular. La salida de ácidos grasos del tejido adiposo de un sujeto es selectiva de acuerdo con el tamaño de la cadena y el grado de insaturación. Lo anterior se ha observado *in vitro*, en adipocitos de animales y de humanos (9).

Una de las observaciones importantes sobre los ácidos grasos es su participación en las funciones de fluidez, textura y propiedades de la fase lipídica, por la interacción lípidos-proteínas. Incluso algunos efectos de los ácidos eicosapentaenoicos dan lugar a cambios lipídicos y en consecuencia a la actividad proteica.

¿EXISTE RELACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y OMEGA-6 Y LA SALUD?

Para enriquecer la información de los datos presentados en la tabla 1, se agregan otros que se consideran relevantes.

A) Participación de los ácidos grasos omega-3 y omega-6 en la función cerebral

Los tejidos neuronales como el cerebro, la retina y las membranas

TABLA 1

Algunos efectos en la salud humana de la dieta con ácidos grasos omega-3

Relación con la salud	Estudio realizado	Resultados	Referencia
Cardiovascular	Estudio de Lyon. Seguimiento de 605 pacientes con enfermedad coronaria, por 46 meses. Consumo de menos colesterol (217mg/día) menos calorías de grasa (30.5%) más ácido oleico (13%) y tres veces más ALA y EPA (0.8%), más fibra (19 g/d)	Reducción del colesterol total (5%), LDL (7%) y triacilglicéridos (14%). HDL aumentó 10%. Se redujo el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiaca (73%). El estudio sugiere que se puede reducir la incidencia de enfermedades del corazón con este tratamiento.	10
Diabetes/cardiología (la diabetes se asocia frecuentemente con enfermedades cardíacas)	Estudio prospectivo a 18 años en 1503 mujeres con diabetes tipo 2. Dieta con pescado fuente de EPA y DHA. Se vigilaron las variables dietéticas (fibra, grasas con ácidos grasos <i>trans</i> , frutas, verduras, etc.).	Los ácidos grasos n-3 pueden reducir las enfermedades cardíacas (incidencia y mortalidad) en diabéticos, al disminuir los triacilglicéridos sanguíneos, agregación plaquetaria y los efectos antiarrítmicos. También se observó baja mortalidad por causas no cardíacas. No hubo efectos adversos en el control glicémico.	11
Cáncer	Estudio con 231 ratas en 10/grupo. Dieta con 5% ó 2% de aceite de maíz, más 3% de un producto con ácidos grasos n-3. Se midió la tumoración tres veces a la semana con un caliper, a partir del día 14 de iniciar la dieta y hasta los 46 días.	El análisis de regresión lineal mostró que los tumores de los animales alimentados con ácidos grasos n-3 fue significativamente menor que los de aquéllos alimentados sólo con aceite de maíz ($p < 0.05$)	12
Procesos inflamatorios	Estudio dietético y clínico. 15 sujetos sanos de 31-43 años. Dieta rica en ácidos grasos omega-3 y baja en omega-6 durante 4 semanas. Ingesta de 1.8 g/d de EPA + DHA y 9.0 g/d de ALA.	Los ácidos grasos n-3 aumentaron en plasma y los fosfolípidos de células mononucleares. EPA 3 veces. ALA 3 - 4 veces. DPA 30% y DHA 1.5 veces. Los ácidos grasos n-6 disminuyeron, LA \approx 8%, ARA \approx 7% y con ello los TX B ₂ , las PG E ₂ y la IL-1 β (36%, 26% y 20%) que son mediadores inflamatorios	13
Desorden bipolar (neurológico)	30 sujetos durante cuatro meses con 6.2 g de EPA y 3.4 g de DHA/d	Periodos más largos de remisión, reducción significativa en la escala Hamilton de depresión (HRSD por sus siglas en inglés)	14
Piel	a) A 13 personas con fotodermatitis se les proporcionó suplementos con aceite de pescado. b) Otro estudio con 40 sujetos, con psoriasis se les administró medicamento y suplementos con EPA.	a) Mostraron una sensibilidad significativamente menor a los rayos UV. b) Hubo mejores resultados con respecto a los controles. Se recomienda también la linaza (omega-3) para el acné.	15
Actividad física intensa (posible riesgo de muerte súbita)	12 corredores entrenados, en un estudio de cuatro semanas. Dos de tratamiento con huevo enriquecido (1/6d) con omega-3 (350mg de n-3 c/u), descanso de cuatro semanas y después los mismos sujetos, consumieron durante dos semanas (1/6d) el huevo convencional (60 mg de n-3 c/u).	Los triglicéridos séricos se mantuvieron en el rango recomendado. El LDL y el HDL colesterol no cambiaron de manera significativa, independientemente del consumo diario de huevo. Por ello se recomienda el uso de aquellos enriquecidos con omega-3, porque aumentaron la ingesta de ALA y DHA lo cual es beneficioso para la salud.	16

sinápticas particularmente contienen cantidades elevadas de ácidos docosahexaenoicos. Esto implica la acción de los ácidos grasos de este tipo en las funciones de sinapsis, además conduce a que la deficiencia del ácido araquidónico altere la transmisión dopaminérgica en la corteza frontal y también a que la presencia de ácidos grasos omega-3 afecte la actividad celular de la bomba y los canales de sodio. También la composición lipídica de las membranas afecta la estructura terciaria y cuaternaria de los receptores (colinérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos) y la función asociada a la transmisión de impulsos nerviosos (1).

En el caso de la depresión se ha involucrado a moléculas como serotonina, norepinefrina y dopamina, lo cual se asocia con una alteración de los neurotransmisores. Se ha encontrado que en los estados de depresión hay flujos sanguíneos anormales inclu-

yendo hipoperfusión en el sistema límbico y la corteza prefrontal. Además los pacientes depresivos tienen disminuido el metabolismo de la glucosa en diversas regiones cerebrales. Por otra parte la depresión se ha asociado con la producción excesiva de citocinas proinflamatorias, como la interleucina-1 β que puede disminuir la disponibilidad de precursores de los neurotransmisores (17).

En el caso anterior, la relación con los ácidos grasos omega-3 se establece por medio de los ácidos docosahexaenoicos (DHA) que cubren continuamente las neuronas, por lo que una alteración en la composición de los lípidos de la membrana también puede alterar las funciones de las mismas por falta de fluidez. También se puede afectar a las proteínas por su relación con los lípidos de la membrana y en consecuencia también hay efectos en las funciones receptoras enzimáticas. Con la deficiencia de áci-

dos grasos omega-3 se ha encontrado que en las membranas mitocondriales de la corteza cerebral y del bulbo olfatorio de rata se reduce en un 30-35% la fosfatidilserina. Por ello la suplementación con aceite de pescado puede aumentar la biosíntesis de esta molécula (DHA), lo cual es relevante si se considera la función asociada con los neurotransmisores.

Los DHA, también pueden cambiar la traducción de la señal fotorreceptora en el proceso visual, una de las más importantes. Lo anterior ocurre porque la composición lipídica de la membrana correspondiente afecta la habilidad de los fotones para transformar la rodopsina a su estado activo (18).

Respecto a la proporción omega-3:omega-6 en relación con la destreza, la memoria y el aprendizaje, se ha observado que los niveles de docosahexaenoico (DHA, n-3) se pueden reducir hasta en un 80%, cuando

la ingesta de omega-3 es baja durante tres generaciones de ratas, pero aumentan los de DPA, lo cual plantea un desbalance. Sin embargo, se puede lograr reversibilidad de estos niveles si se incorpora el ácido graso omega-3 a la dieta, aunque la habilidad para realizar las tareas sólo se establece cuando la relación n-3:n-6 proporciona suficiente DHA (n-3) y DPA (n-6) a nivel del cerebro. Parece que en el sistema nervioso el reemplazo del DPA es lento por lo que la recuperación aun con la presencia del DHA, cuando éste sea proporcionado en la dieta y esté disponible en la circulación sanguínea, no cambia la lenta esterificación del DPA (18).

En esta asociación entre ácidos grasos omega-3 y función cerebral hay una búsqueda para tratar de explicar si existe competencia entre los ácidos grasos omega-3 y omega-6 que ayudan a comprender qué sucede cuando hay deficiencia de ácidos grasos omega-3 particularmente DHA y se produce el recambio con el ácido graso ARA, todo ello durante los procesos de de-esterificación/re-esterificación de los ácidos grasos indispensables. En este caso parece apuntarse a que las enzimas que regulan este último proceso son selectivas tanto para el DHA como para el ARA y no se propicia la competencia por los sitios activos como en otros tejidos (18).

B) Relación entre diabetes-insulina y ácidos grasos omega-3 y omega-6

En 1993 se demostró que la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina se asocian inversamente con la cantidad de fosfolípidos con ácidos grasos de 20 y 22 carbonos presentes en las membranas celulares del músculo, en pacientes con enfermedad coronaria cuando se comparan con sujetos normales. La disminución de los fosfolípidos puede deberse a la ingesta deficiente de ácidos grasos de cadena larga, a la ingesta elevada de ácidos

grasos *trans* que interrumpen los procesos de instauración y elongación del ácido linoleico y α -linolénico, lo cual disminuye los productos derivados. También pueden presentarse defectos genéticos a nivel de las enzimas que participan en el metabolismo de los ácidos grasos indispensables, así como un aumento en el catabolismo del ácido araquidónico.

También diversos estudios asocian la resistencia a la insulina con los fosfolípidos musculares. El problema de la sensibilidad insulínica se asocia con altas cantidades de ácido palmítico y bajos niveles de ácido linoleico en el suero. Además parece haber cambios en la actividad de las enzimas desaturadas, que participan en la insaturación; en algunos estudios se ha observado que la insulina activa las desaturadas Δ^9 , Δ^6 . En pacientes con diabetes Tipo I se ha observado en el plasma que hay niveles altos de ácido linoleico y bajos de metabolitos que incluyen al ácido araquidónico, lo cual se corrige después del tratamiento con insulina (1).

La transformación de los ácidos grasos, linoleico, α -linolénico y oleico a los ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados es modulada esencialmente por las enzimas desaturadas Δ^5 y Δ^6 , (Fig. 3) por mecanismos dietéticos y hormonales, la insulina activa ambas enzimas. En pacientes con diabetes Tipo I la disminución de la desaturada Δ^6 se puede reestablecer con estimulación insulínica, sobre la expresión genética de su mRNA.

Algunos datos interesantes indican que en el suero y en las membranas celulares del músculo esquelético de pacientes con resistencia a la insulina hay altos niveles de ácido palmítico, bajos de LA, altas concentraciones de Δ^9 desaturada de los ácidos palmitoleico y palmítico y también altas de Δ^6 desaturada de los lípidos GLA y LA. Además hay concentraciones bajas de Δ^5 desaturada de los lípidos ARA y DHLA.

La disminución de las desaturadas Δ^6 y Δ^5 en la diabetes se correlaciona con contenidos bajos de ARA y altos de LA, en casi todos los tejidos excepto en el cerebro. Sin embargo el aumento de DHA sintetizado a partir de ácidos grasos omega-3 en los fosfolípidos del hígado no se ha explicado. Otras hormonas como el glucagón, la adrenalina, los glucocorticoides y la testosterona, también deprimen los niveles de las enzimas, en tanto que moléculas como la progesterona, la cortexolona y el pregnanediol son inactivas en este proceso (19).

Otros datos importantes indican que una proporción baja de ácidos grasos indispensables y una alta de ácidos grasos saturados sobre todo el ácido palmítico en el músculo esquelético se asocian con resistencia a la insulina, tanto en humanos como en animales.

C) Asociación entre ácidos grasos omega-3 y omega-6 y problemas cardiovasculares

En la literatura se apunta, que el efecto antiarritmia de los ácidos grasos omega-3 se puede asociar con el equilibrio funcional entre los sistemas vago y simpático cuya modulación se involucra con la respuesta cardiaca (1). En particular los eicosapentaenoicos y los docosahexaenoicos podrían comparar su efecto con algunos medicamentos utilizados en el tratamiento de estos problemas cardiacos, lo cual se ha observado cuando se suministra aceite de pescado a las ratas en tratamiento; es de mencionarse en estos casos a los adrenorreceptores que participan en las arritmias. Estos receptores son proteínas de las membranas que transmiten el mensaje neuroendócrino de las catecolaminas en el ritmo y fuerza de la contracción cardiaca. En este proceso los docosahexaenoides tienen una actividad similar a los β -bloqueadores.

Con relación a la aterosclerosis, ésta es producto de un largo periodo

de inflamación de las arterias y la disfunción endotelial juega un importante papel, porque el flujo relacionado con esta función está mediado por el óxido nítrico y agravado por ateromas. Tal vez los ácidos grasos omega-3 proporcionan más fluidez a las membranas de las células endoteliales promoviendo la síntesis o salida del óxido nítrico. Para la prevención de ateromas se sugiere utilizar el consumo de fuentes de ácidos grasos omega-3 provenientes del pescado. Se ha observado en neutrófilos y monocitos que el aceite de pescado reduce la formación de radicales libres derivados del oxígeno y aumenta la producción de óxido nítrico en células endoteliales humanas cultivadas, lo cual resulta benéfico para evitar los ateromas (20).

Un proceso primario en la iniciación de la aterosclerosis y el desarrollo de desórdenes aterotrombóticos, es la adhesión de monocitos a las células endoteliales, proceso mediado por varias moléculas cuyo nivel es bajo en células vasculares normales. Esta regulación se da por varios estímulos mediados por sustancias como pueden ser las citocinas y los oxidantes. Cuando estas moléculas aumentan se promueve la adhesión de monocitos en la pared de los vasos, los cuales migran a través del endotelio en la íntima vascular y se acumulan para dar lugar a las lesiones iniciales de aterosclerosis. En este mecanismo participan los ácidos grasos omega-3 y omega-6 y sus derivados, por su relación con los procesos inflamatorios que involucran a las citocinas, eicosanoides y compuestos que se presentan en la figura 2. Otro factor asociado a los problemas cardíacos es la concentración de HDL-colesterol que puede ser un factor predictivo para evitar el riesgo de enfermedad coronaria. Aunque en las recomendaciones para el tratamiento corriente de la dislipidemia no incluye valores específicos de HDL-colesterol el rango aceptable que era de 35mg/

dL se ha modificado a 40mg/dL. Las estatinas que son moléculas inhibitoras de la 3-hidroxi-3-metil-CoA reductasa, son fármacos utilizados para la reducción del colesterol y aumentan las HDL a niveles moderados, otros recursos con este efecto son, entre otros, los ácidos grasos omega-3.

D) Relación entre los ácidos grasos omega-3 y omega-6 con procesos cancerígenos, osteoporosis, artritis y deficiencias vitamínicas

En el caso de los procesos cancerígenos, un cuadro bioquímico a revisar es la gran producción de eicosanoides a partir de los tumores al compararlos con células normales. Como se ha indicado en la literatura, los eicosanoides derivados del ácido linoleico se asocian al crecimiento tumoral y a la metástasis. El ácido oleico (omega-9) y los ácidos grasos omega-3 como los eicosapentaenoicos bloquean la reacción de insaturación que representa el primer paso de transformación del ácido linoleico hacia los eicosanoides, aunque faltan estudios concluyentes, esto podría explicar el efecto antitumoral de los ácidos grasos omega-3 (1).

En el sistema músculo-esquelético las prostaglandinas E_2 a concentraciones bajas en el organismo estimulan la formación ósea. La presencia de prostaglandina E_2 incrementa la producción de un factor de crecimiento similar a la insulina, el IGF-1 (del inglés Insulin-Like-Growth-Factor) que funciona como un poderoso "master" estimulador de la formación de huesos, cartílago y músculo. Este "master" se encuentra en niveles bajos en mujeres con osteoporosis. Sin embargo, a pesar de esta relación benéfica hay que evitar los niveles altos de prostaglandinas E_2 que puede propiciar la disminución del tejido óseo y alterar otros procesos vitales en la conservación ósea del individuo. Por lo anterior es recomendable mantener bajos los niveles de prostaglandina E_2

para evitar el desorden óseo, pero vigilar la producción de IGF-1.

En este caso parece haber una forma de evitar la producción elevada de prostaglandina E_2 en ratas con una ingesta de aceite de cártamo, pescado y otras fuentes de ácidos grasos omega-3, así como mantener controlada la relación omega-3: omega-6, que afecta la presencia de esta prostaglandina E_2 y de la fosfatasa alcalina, cuando hay altos niveles de fosfatasa alcalina el hueso está en reabsorción. Cuando la relación de ácidos grasos omega-3: omega-6 se controla a niveles de 1:2 se ha observado que se presenta una ligera formación ósea y menor reabsorción (1).

En la artritis los ácidos grasos omega-3 se pueden incorporar en las membranas de los condriocitos de los cartílagos articulares y participan en el mecanismo regulador de la transcripción genética en estas células. Este hecho le confiere un papel benéfico a la suplementación con alimentos que contengan ácidos grasos omega-3, para aliviar algunos efectos adversos que causan y propagan la artritis (1).

Un estudio entre la bioquímica de los ácidos grasos omega-3 y los omega-6 involucra la deficiencia de vitamina B_6 sobre todo en personas mayores. En ratas, se ha observado la relación de esta vitamina con el metabolismo del ácido linoleico y del α -linolénico, se ha visto que a menores concentraciones de ácidos araquidónico y docosapentaenoico se producen moléculas no benéficas para la salud.

La vitamina E se ha asociado con la estructura de las membranas celulares, el control de los ácidos grasos indispensables en ella y la protección que ejerce contra la peroxidación.

Todos estos campos de la salud mencionados, están en constante revisión por diversos grupos de investigadores en el mundo, por lo que se recomienda a los lectores la búsqueda de la amplia literatura publicada.

CONCLUSIÓN

La información científica disponible, muestra la influencia de los ácidos grasos omega-3 y omega-6 en la salud humana. Se ha puesto en evidencia que al ser componentes de la membrana de diferentes tipos de células influyen en sus funciones.

En el sistema nervioso, los ácidos omega-3 afectan la neurotransmisión.

En algunas enfermedades mentales como la depresión se han observado cantidades mayores de citocinas proinflamatorias derivadas del ácido araquidónico (omega-6). La neurotransmisión se mejora cuando las neuronas disponen del ácido docosahexaenoico. Los efectos de dichas citocinas también inducen la formación de ateromas en el sistema circulatorio

y desarrollo de tumores cancerígenos, que se reducen al aumentar el consumo de ácidos omega-3. Para otras enfermedades como diabetes y osteoporosis se continúan investigaciones para esclarecer el posible efecto benéfico del consumo de ácidos grasos omega-3.

REFERENCIAS

1. Calvani M, Benatti P (2003) Polyunsaturated fatty acids (PUFA). Sigma-Tou S.P.A. 43pp.
2. Hornstra G (2000) Omega-3 long chain and health benefits. Maastricht University Traducción del original: Anselmino Catherine Centre d'Etude et d'information sur les vitamines Roche Vitamines France Nevilly-Sur-Seine 56pp
3. Simopoulos AP (2002) The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother* 56:365-379.
4. Beaudoin F, Michaelson L, Hey S, Lewis M, Shewry P, Sayanova O (2000) Heterologous reconstitution in yeast of the polyunsaturated fatty acid biosynthetic pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:6421-6426.
5. Drexler H, Spiekermann P, Meyer A, Domergue F, Thorsten Z, Sperling P, Abbadi A, Heinz E (2003) Metabolic engineering of fatty acids for breeding of new oil-seed crops: strategies, and problems and first results. *J Plant Physiol* 160:779-802.
6. López A, García Moroto F (2000) Plants as 'chemical factories' for the production of polyunsaturated fatty acids. *Biotechnol Adv* 18:481-497.
7. Denyer GS (2002) The renaissance of fat roles in membrane structure signal transduction and gene expression. *Med J Australia* 176:S109.
8. Uauy R, Mena P (2001) Lipids and neurodevelopment. *Nutr Rev*. 59:534-546.
9. Raclot T (2003) Selective mobilization of fatty acids from adipose tissue triacylglycerols. *Prog Lipid Res* 42:257-288.
10. Gylling H, Miettinen T (2001) A review of clinical trials in dietary interventions to decrease the incidence of coronary artery disease. *Curr Contr Trials C* 2:123-128.
11. Hu F, Cho E, Rexrode K, Albert Ch, Manson J (2003) Fish and long chain w-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic woman. *Circulation* 107:1852-1857.
12. Hardman WE (2002) Omega-3 fatty acids to augment cancer therapy. Symposium International Conference on food, nutrition & cancer July 11-12 Washington.
13. Mantzioris E, Cleland LG, Gibson R, Neumann M, Demasi M, James M (2000) Biochemical effects of a diet containing foods enriched with n-3 fatty acids. *Amm J Clin Nutr* 72:42-48.
14. Stoll AL, Locke CA, Marangell LB, Severus WE (1999) Omega-3 fatty acids and bipolar disorder: a review. *Prostag Leukotr Ess* 60:329-337.
15. De Busk R, Hart JA, Kracoff G, Ottariano S (2004) (Review). Maryland Medical Center Programs.
16. Sindelar C, Scheerger S, Plugge Sh, Eskridge K, Wander R, Lewis N (2004) Serum lipids of physically active adults consuming omega-3 fatty acid enriched eggs or conventional eggs. *Nut Res* 24:731-739.
17. Logan AC (2003) Neurobehavioral aspects of omega-3 fatty acids: possible mechanisms and therapeutic value in major depression. *Altern Med Rev* 8:410-425.
18. Contreras MA, Rapaport SI (2002) Recent studies on interactions between n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in brain and other tissues. *Curr Opin Lipidol* 13: 267-272.
19. Brenner RR (2003) Hormonal modulation of delta 6 and delta 5 desaturases: Case of diabetes. *Prostag Leukotr Ess* 68:151-162.
20. Goodfellow J, Bellamy MF, Ramsey MW, Jones CJH, Lewis MJ (2000) Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 35:265-270.

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN QUE PARTICIPAN EN LA REGULACIÓN DE LA LIPÓLISIS EN ADIPOCITOS*

Brenda Sánchez Salazar

RESUMEN

Los lípidos son macronutrientes necesarios en la nutrición humana debido a sus diversas funciones biológicas. Además de ser fundamentales en la formación de estructuras celulares, los lípidos son moléculas de almacenamiento energético. La hidrólisis de triacilglicerol almacenados en adipocitos contribuye al aumento en la concentración de ácidos grasos en el plasma, que son combustibles oxidables para tejidos tales como el corazón, hígado, músculo esquelético y riñón. La lipólisis, es iniciada por acción de hormonas que desencadenan una cascada de señalización, activando una triacilglicerol lipasa sensible a hormonas que moviliza las grasas neutras de la reserva. La lipólisis forma parte del complejo esquema de rutas metabólicas, por lo tanto necesita ser regulada por enzimas específicas, por disponibilidad de sustrato, por fosforilación de enzimas o por mecanismos alostéricos, de manera tal que pueda ser integrada en las diversas actividades metabólicas celulares. En la presente revisión se ha compilado información sobre diferentes mediadores que pueden controlar la movilización de lípidos del tejido adiposo en humanos y cómo este proceso puede mantener la homeostasis de la energía del cuerpo, en respuesta a la demanda fisiológica.

PALABRAS CLAVE: Triacilglicerol, adipocitos, lipólisis, lipasa sensible a hormonas, péptidos natriuréticos.

INTRODUCCIÓN

Los lípidos, junto con las proteínas y los carbohidratos, son macronutrientes necesarios en la nutrición humana. Los lípidos constituyen un grupo químicamente diverso de compuestos cuya característica particular es su insolubilidad en agua. Las funciones

biológicas de los lípidos son muy diversas, además de ser fundamentales en la formación de estructuras celulares, los lípidos son las moléculas de almacenamiento energético. Asimismo, proveen de ácidos grasos esenciales necesarios para la síntesis de los eicosanoides y de otros derivados

bioactivos que juegan papeles cruciales como cofactores enzimáticos, agentes emulsionantes, hormonas y mensajeros intracelulares.

Desde el punto de vista cuantitativo los triacilglicerol (TAG) son los constituyentes mayoritarios (93-95% del total). Un triacilglicerol es el pro-

ABSTRACT

Lipids are essential macronutrients in human nutrition due to their multiple biological functions. In addition to its fundamental role in cellular structures, lipids are energy storage molecules. Hydrolysis of triacylglycerols stored in adipocytes, a process called lipolysis, contributes to the increase of fatty acid plasma concentration. Fatty acids are oxidative fuel for tissues such as heart, liver, skeletal muscle and kidney. Lipolysis is initiated by hormonal action that triggers signalling cascades. This signalling mechanism activates a hormone sensitive triacylglycerol lipase, which mobilizes neutral fat reserves. Lipolysis is part of a complex scheme of metabolic pathways; therefore it needs to be regulated by specific enzymes, substrates availability, phosphorylation, dephosphorylation or allosteric mechanisms, so it can be integrated in the diverse cellular metabolic activities. In the present review, information of different mediators which can control lipid mobilization in human adipocytes has been compiled and how this process can maintain the body energy homeostasis, in response to physical demand.

KEY WORDS: Triacylglycerols, adipocytes, lipolysis, hormone-sensitive lipase, natriuretic peptides.

*Recibido: 6 de marzo de 2006 Aceptado: 4 de julio de 2006

Departamento de Alimentos y Biotecnología, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad Universitaria, México, D.F. 04510. Correo E: bss_qa@yahoo.com

ducto de la esterificación del polialcohol glicerol con tres ácidos grasos, los que pueden ser iguales o diferentes en sus características moleculares ya sea tamaño de cadena, grado de insaturación e isomería, entre otras (1).

En el cuerpo humano, las células pueden obtener ácidos grasos combustibles a partir de tres fuentes: grasas consumidas en la dieta, grasas acumuladas en la célula y grasas sintetizadas en el hígado y que se exportan a otro órgano. El tejido adiposo puede proveer los TAG almacenados en pequeñas gotas lipídicas, para cubrir más de la mitad de las necesidades energéticas de algunos órganos, tales como el hígado, corazón y músculo esquelético. Las gotas de lípidos son de estructura esférica compuesta de un núcleo de lípidos neutros recubierta por una monocapa de fosfolípidos, dentro de la cual están embebidas proteínas específicas. Solamente algunas de estas proteínas han sido identificadas parcialmente, por lo que es un campo de estudio muy amplio por la forma en que participan en el metabolismo de lípidos.

LIPÓLISIS

La acumulación de grasa está determinada por el balance entre la síntesis de lípidos (lipogénesis) y su degradación, lipólisis que es la oxidación de ácidos grasos. La lipólisis es un proceso metabólico llevado a cabo por los adipocitos durante los períodos de carencia de nutrientes y/o estrés, en el cual los tres ácidos grasos esterificados al esqueleto de glicerol son hidrolizados del triacilglicerol y liberados de la célula. Los ácidos grasos libres (ácidos grasos no esterificados, con un grupo carboxilo libre) circulan por la sangre unidos de una forma no covalente a una proteína portadora, la albúmina sérica (1). Los ácidos grasos no esterificados (AGNE) en plasma, junto con el glicerol son productos de la

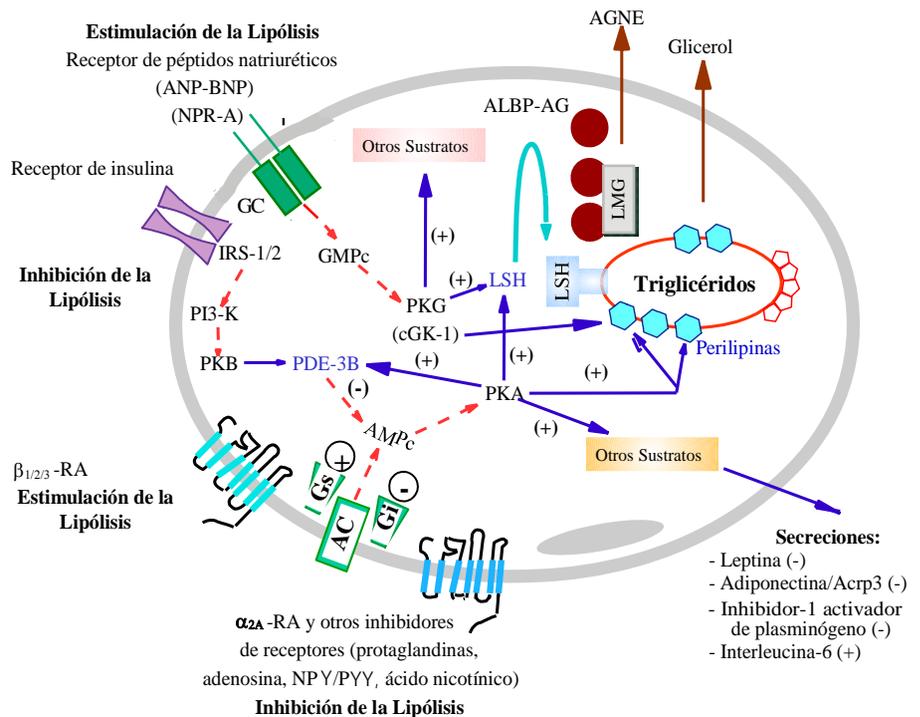


Figura 1. Control de la lipólisis en el adipocito humano. Receptores β - y α_{2A} -Adrenérgicos (RA); Adenilato Ciclasa (AC); proteínas G heterotriméricas (Gs y Gi); Proteína Cinasa A (PKA); Lipasa Sensible a Hormona (LSH); Receptor de Insulina (IRS-1/2); Proteína Cinasa B (PKB); Cinasa (PI3 [PI3-K]); Fosfodiesterasa tipo 3B (PDE-3B); Guanilato Ciclasa (GC); Receptor de Péptidos Natriuréticos (NPR-A); Proteína Cinasa G (PKG, cGK-I); Lipasa de Monoglicéridos (LMG); Neuropéptido Y (NP Y) y Péptido YY (PYY); Proteínas que enlazan lípidos en adipocito (ALBP); Ácidos Grasos (AG); Ácidos Grasos No Esterificados (AGNE) (Las flechas de sólidas indican los efectos que aparecen más allá de la activación de cinasas. El signo (+) indica estimulación; (-) indica inhibición. (Adaptada de la referencia 10).

hidrólisis de TAG y la fuente de energía más importante para un gran número de órganos. Los AGNE son metabolizados mediante la β -oxidación y la cetogénesis, mientras que el glicerol es canalizado a la vía gluconeogénica hepática (2). Aproximadamente el 95% de la energía biológicamente disponible de los TAG reside en sus tres ácidos grasos de cadena larga y el glicerol sólo contribuye con un 5%.

La disponibilidad de AGNE gobierna principalmente el balance entre los procesos lipogénesis/lipólisis de la mayoría de los TAG almacenados en tejido adiposo. Los AGNE son liberados por lipólisis al espacio intersticial y por último a la circulación. Pero también, una proporción de AGNE es re-esterificada para producir TAG en los

adipocitos (3). La regulación de la liberación de AGNE y la lipólisis es moderada para responder a las necesidades energéticas del cuerpo dependiendo de la situación fisiológica dada. Si esta atenuación falla, no sólo se ve afectada la compensación energética adecuada, sino que también puede haber un exceso de AGNE liberados. En ambos casos se pueden causar disturbios metabólicos, tales como diabetes tipo 2 o el llamado síndrome metabólico X (4).

La lipólisis está bajo control nervioso y hormonal con la acción concertada de numerosas proteínas (Fig. 1) que implican notablemente a la lipasa sensible a hormona (LSH). La norepinefrina y la epinefrina (catecolaminas) son las sustancias responsables de la estimulación del

metabolismo de grasas, vía tres subtipos de receptores β -adrenérgicos (5). Los eventos metabólicos están conectados principalmente con el incremento en los niveles de AMPc (nucleótido cíclico 3'-5' monofosfato de adenosina), activación de la proteína cinasa A (PKA) y la fosforilación activa tanto de la LSH como de la perilipina A, siendo la LSH la de mayor influencia en la regulación de la lipólisis estimulada por receptores adrenérgicos.

La LSH (EC 3.1.1.3.) es una hidrolasa de serina de plegamiento α/β , con tres isoformas de pesos moleculares entre 84 y 130 kDa, los estudios de análisis de secuencia y modelado molecular proponen una estructura multi-dominio. La porción N-terminal comprende un dominio estable de aproximadamente 300 residuos de aminoácidos, los cuales participan directamente en la regulación de la LSH por las vías de interacciones proteína-proteína y proteínas-lípido (6). La sección C-terminal de la proteína comprende dos dominios distintos, uno que contiene la triada catalítica y otro que constituye una asa regulatoria, ya que contiene múltiples sitios de fosforilación.

La LSH tiene varias características bioquímicas y funcionales en común con otras lipasas, por ejemplo, la función de hidrolizar TAG, su especificidad, acoplamiento en dímeros, además de compartir cierta homología estructural muy conocida en las lipasas y esterases que es el consenso GXSXG característico de la triada catalítica. Asimismo, las lipasas despliegan su máxima actividad en una interfase agua-lípido, debido a su polaridad contrastante con sus sustratos, los lípidos neutros. Esto resulta igualmente cierto para la LSH, para la cual una translocación de la enzima al depósito de lípidos está involucrada en el mecanismo estimulado por lipólisis dentro de los adipocitos. Por lo tanto, la

disponibilidad de sustrato es un evento fundamental durante la lipólisis. Esto fortalece el concepto de que la LSH trabaja en la interfase citosol (agua)-depósito de TAG (lípidos neutros), donde solo pequeñas cantidades de sustrato están accesibles (7).

Las perilipinas, proteínas que pertenecen a una familia de fosfoproteínas, son específicas de los adipocitos y recubren la superficie de las gotas de lípidos actuando como guardianes y controlando los procesos de almacenamiento y liberación de TAG. De las tres diferentes isoformas de perilipinas, la perilipina A es la más abundante en los adipocitos. Tiene tres regiones de 20 residuos de aminoácidos con carácter hidrofóbico moderado y cinco dominios de 10-11 aminoácidos con estructura β -plegada, con características anfipáticas y que han sido consideradas como las regiones responsables de la fuerte unión de perilipinas a las gotas lipídicas.

La función de las perilipinas es la de prevenir la lipólisis en condiciones basales (cuando el cuerpo está recién alimentado) ya que se fosforila en niveles mínimos impidiendo el acceso de las lipasas citosólicas a los TAG almacenados.

Estudios recientes sugieren que la estimulación de la lipólisis por las catecolaminas se debe a que la fosforilación de perilipinas dependiente de PKA, en seis residuos de serina (sitios de consenso PKA), refleja cambios conformacionales en las perilipinas que exponen los depósitos de lípidos neutros, facilitando el desplazamiento de la LSH a las gotitas de lípido (4).

Además de las perilipinas, existen unas proteínas citosólicas llamadas proteínas que enlazan lípidos en adipocito (ALBP). Las ALBP son proteínas intracelulares de bajo peso molecular, que forman complejos con ácidos grasos, retinoides y otros ligandos hidrofóbicos. Se expresan altamente en tejido adiposo e

interactúan con la región N-terminal de la LSH, evitando la acumulación de AGNE durante la lipólisis (8).

Durante mucho tiempo, las catecolaminas liberadas bajo la activación del sistema nervioso central (SNC) se han considerado como los principales agentes en el control de la movilización de lípidos del tejido adiposo en humanos, a través de la regulación de lipólisis celular vía interacción entre los receptores $\beta_{1,2}$ -adrenérgicos e inhibición del receptor α_{2A} -adrenérgico. Sin embargo, el grupo de Sengenès (9), ha demostrado mediante experimentos *in vitro* e *in vivo*, que los péptidos natriuréticos (NP) tienen un potente estímulo sobre la lipólisis en tejido adiposo.

Los NP son una familia de hormonas peptídicas que consta del factor natriurético auricular (ANP), el factor natriurético cerebral (BNP) y los factores natriuréticos del tipo C (CNP), que regulan algunos procesos biológicos tales como la natriuresis, la diuresis, la presión sanguínea, así como la liberación de renina y aldosterona por efectos directos sobre los riñones, las glándulas suprarrenales y el sistema vascular (10). Los ANP y BNP son sintetizados en el corazón de mamíferos como prohormonas, convertidos a hormonas, las cuales son la fuente principal de almacenamiento y finalmente liberados al plasma en respuesta a una distensión de la aurícula (11). Los CNP se expresan en el SNC y en las células endoteliales.

La secuencia de aminoácidos de los NP comprende de 28-32 aminoácidos, con un puente disulfuro el cual le permite enlazarse con los receptores de los péptidos natriuréticos (NPR). Recientemente se ha demostrado que, además de los efectos renales, adrenales y vasculares, los NP también afectan el metabolismo de los adipocitos. El orden relativo en potencia lipolítica de los miembros de la familia de los NP es ANP>BNP>CNP.

La actividad lipolítica de los NP es mediada por sus receptores específicos con actividad de guanilil ciclasa (GC), localizados en la membrana plasmática de los adipocitos. Existen tres tipos de receptores, los llamados NPR-A y NPR-B (anteriormente conocidos como GC-A y GC-B) que activan la lipólisis, mientras que el receptor de depuración o receptor NPR-C, al carecer de actividad de GC intrínseca, no participa en la regulación de la lipólisis. El GMPc (nucleótido cíclico 3',5'-monofosfato de guanosina) producido, después de la activación de los receptores acoplados a GC, tiene múltiples efectores dentro de la célula, que incluye la familia de la proteína cinasa G (PKG), las fosfodiesterasas dependientes de GMPc, los canales bloqueados por GMPc y en algunos casos, la proteína cinasa A dependiente de AMPc. El GMPc activa a la PKG-1 que a su vez fosforila a la LSH y por consecuencia estimula la lipólisis. Los NP se han considerado de potencia similar a las catecolaminas, ya que su acción es independiente de la inhibición lipolítica causada por PDE-3B (10).

VÍA ANTI-LIPOLÍTICA

La insulina, hormona pancreática formada por 51 residuos de aminoácidos, es la encargada de estimular la transformación de glucosa en sangre en dos formas de almacenamiento: glucógeno en el tejido muscular e hígado y los TAG en el tejido adiposo. La insulina actúa como inhibidor fisiológico de la lipólisis inducida por catecolaminas, ya que después de la estimulación del receptor de insulina (IRS-1/2) y la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3-K), se activa la PKB que fosforila a la fosfodiesterasa-3B (PDE-3B) produciendo la hidrólisis del AMPc. La reducción de los niveles de AMPc y la actividad de la PKB que acompañan

la activación de la PDE-3B resultan en la desfosforilación neta y la disminución de la actividad de la LSH, llevando al decremento de la hidrólisis de los TAG almacenados (12).

OTROS MECANISMOS DE REGULACIÓN DE LA LIPÓLISIS

Se han descrito otros mecanismos de regulación de la lipólisis en adipocitos humanos, uno de ellos es el que corresponde al óxido nítrico (NO). El NO es un radical libre relativamente estable, sintetizado en la mitocondria a partir de oxígeno molecular y del nitrógeno del grupo guanidino de la arginina, en una reacción catalizada por la NO sintetasa (1). En el tejido adiposo, el NO es producido enzimáticamente por las isoformas de sintetasa de NO (NOS) II y III. Guadiot y col. (13) probaron que los adipocitos requieren de producción de NO endógeno para su actividad lipolítica y la inhibición de la NOS para modular la lipólisis.

El NO actúa cerca de su lugar de liberación y puede existir en diferentes formas en el cuerpo (NO^+ , NO^\bullet y NO^-). Se sabe que las formas donadoras NO^+ , como los nitrosotioles, incrementan el nivel basal de lipólisis debido a que la estimulan vía GMPc independiente, afectando la señalización β -adrenérgica río arriba de la adenilato ciclasa (AC). Por otra parte, el NO inhibe de manera dosis-dependiente, el estímulo de la lipólisis por agonistas β -adrenérgicos o por la estimulación de la AC. Esto implica la disminución de los niveles de AMPc (14).

Por otro lado, la interleucina 6 (IL-6), que es una citocina pluripotente secretada en varios tipos de células incluyendo el tejido adiposo, afecta directamente al metabolismo de adipocitos mediante una disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa

(LPL), enzima que regula la entrada de TAG circulantes a los adipocitos (15).

Otra molécula reguladora de importancia es la leptina, una proteína de 167 residuos de aminoácidos segregada por el tejido adiposo, que regula el apetito y el gasto energético para mantener la masa corporal aproximadamente constante. La producción y liberación de leptina aumenta con el número y el tamaño de los adipocitos (1).

CONCLUSIONES

Los adipocitos contienen la mayor fuente de reserva de energía almacenada en el cuerpo en forma de triacilglicerol. El uso de estos depósitos está regulado en respuesta a variaciones de demanda de energía en el cuerpo. El mecanismo mediador de la hidrólisis de los triacilglicerol más conocido es la vía regulada por el AMPc. Este implica el acoplamiento de receptores de hormona en la membrana plasmática a una familia de proteínas G, enlazadas a GTP que estimulan la AC produciendo AMPc, lo que lleva a la activación de la PKA que fosforila tanto a perilipinas como LSH para catalizar la hidrólisis de triacilglicerol.

Recientemente se han descrito nuevas vías de transducción de señales que regulan la movilización de lípidos en adipocitos, tal es el caso de los NP dependientes de PKC y PKG. Sin embargo, es necesario un estudio más amplio de la interacción de los diferentes mecanismos de señalización, para entender completamente la regulación de la lipólisis.

Agradecimientos. El presente trabajo se realizó como parte del curso de Transducción de Señales coordinado por la Dra. M. Eugenia Torres Márquez.

REFERENCIAS

1. Nelson DL, Cox MM (2000) *Lehninger Principios de Bioquímica*. Ediciones Omega. Tercera Edición, Barcelona, España, p 1152.
2. Jenkins-Kruchten AE, Bennaars-Eiden A, Ross JR, Jun-Shen W, Kraemer FB, Bernlohr DA (2003) Fatty Acid-binding protein-Hormone-sensitive Lipase Interaction. Fatty acid dependence on binding. *J Biol Chem* 278: 47636-47643.
3. Stich V, Berlan M (2004) Physiological regulation of NEFA availability: lipolysis pathway. *Proc Nutr Soc* 63:369-374.
4. Londos C, Brasaemle DL, Schultz CJ, Adler-Wailes DC, Levin DM, Kimmel AR, Rondinone CM (1999) On the control of lipolysis in adipocytes. *Ann N Y Acad Sci* 18:155-168.
5. Tavernier G, Jiménez M, Giacobino JP, Hulo N, Lafontan M, Muzzin P, Langin D (2005) Norepinephrine induces lipolysis in beta1/beta2/beta3-adrenoceptor knockout mice. *Mol Pharmacol*. 68:793-799.
6. Yeaman SJ (2004) Hormone-sensitive lipase - new roles for an old enzyme. (Review). *Biochem J* 379:11-22.
7. Londos C, Brasaemle DL, Schultz CJ, Segrest JP, Kimmel AR (1999) Perilipins, ADRP, And Other Proteins That Associate With Intracellular Neutral Lipid Droplets In Animal Cell. *Semin Cell Dev Biol* 10:51-58.
8. Bernlohr DA, Simpson MA, Vogel Hertz A, Banaszak LJ (1997) Intracellular lipid-binding proteins and their genes. *Annu Rev Nutr* 17:277-303.
9. Sengenès C, Bouloumié A, Hauner H, Berlan M, Busse R, Lafontan M, Galitzky J (2003) Involvement of a cGMP-dependent Pathway in the Natriuretic Peptide-mediated Hormone-sensitive Lipase Phosphorylation in Human Adipocytes. *J Biol Chem* 278:48617-48626.
10. Sengenès C, Berlan M, De Glisezinski I, Lafontan M, Galitzky J (2005) Les peptides natriurétiques. Une nouvelle voie de régulation de la lipolyse chez l'homme. *Médecine Sciences* 21: 61-65.
11. Bold AJ (1985) Atrial Natriuretic Factor: A Hormone Produced by the Heart. *Science*. 230:767-770.
12. Zhang J, Hupfeld CJ, Taylor SS, Olefsky JM, Tsien RY (2005) Insulin disrupts β -adrenergic signalling to protein kinase A in adipocytes. *Nature* 437:569-573.
13. Gaudiot N, Ribière C, Jaubert AM, Giudicelli Y (2000) Endogenous nitric oxide is implicated in the regulation of lipolysis through antioxidant-related effect. *Am J Physiol Cell Physiol* 279:1603-1610.
14. Klatt P, Cacho J, Crespo MD, Herrera E, Ramos P (2000) Nitric Oxide inhibits isoproterenol-stimulated adipocyte lipolysis through oxidative inactivation of the β -agonist. *Biochem J*. 351:485-493.
15. Trujillo ME, Sullivan S, Harten I, Schneider SH, Greenberg AS, Fried SK (2004) Interleukin-6 regulates human adipose tissue lipid metabolism and leptin production in vitro. *J Clinical Endo Metab* 89:5577-5582.

ERIPTOSIS, LA APOPTOSIS DEL ERITROCITO*

Martha Angelica Quintanar Escorza y José Víctor Calderón Salinas

RESUMEN

La eriptosis es un tipo de apoptosis que sucede en el eritrocito. Este fenómeno recientemente se ha caracterizado y estudiado bajo este enfoque. La eriptosis comparte mecanismos propios de las etapas finales de la apoptosis, incluyendo la activación de proteasas, la externalización de fosfatidilserina y la formación de microvesículas apoptóticas. La eriptosis es importante para evitar la hemólisis, así como las respuestas inflamatorias o inmunológicas en la destrucción de los eritrocitos. De manera muy interesante, es posible plantear que la eriptosis es solamente el final de una apoptosis que inició cuando el eritroblasto maduraba a eritrocito. El eritroblasto para ser eritrocito debe perder las mitocondrias y el núcleo, lo cual sucede con una apoptosis parcial. La apoptosis del eritroblasto se detiene por un estímulo de diferenciación y por la eritropoyetina que dispara un proceso de antiapoptosis. En el presente trabajo se describen los aspectos moleculares que llevan a la apoptosis parcial y a la eriptosis final de los eritrocitos.

PALABRAS CLAVE: Apoptosis, eritrocito, calcio, caspasas, fosfatidilserina.

ABSTRACT

The eryptosis is a type of apoptosis that takes place in the erythrocyte. This phenomenon has recently been characterized and studied under this approach. The eryptosis shares mechanisms that are typical of apoptosis final stages, including proteases activation, externalization of phosphatidylserine and apoptotic microvesicles formation. The eryptosis is important to avoid the hemolysis, as well as the inflammatory or immunological responses in erythrocytes destruction. In a very interesting way, it is possible to suggest that the eryptosis is the end of an apoptosis that initiated when the erythroblast was maturing to become an erythrocyte. In order to be converted into an erythrocyte, the erythroblast has to lose the mitochondrias and the nucleus, which happens through a partial apoptosis. The erythroblast apoptosis is stopped by a differentiation stimulus and by erythropoietin antiapoptotic activity. In the present work the molecular aspects that induce the partial apoptosis and the final eryptosis of the erythrocytes are described.

KEY WORDS: Apoptosis, erythrocyte, calcium, caspases, phosphatidylserine.

INTRODUCCIÓN

A la apoptosis también se le llama muerte celular programada, es un conjunto de reacciones bioquímicas que ocurren en las células de un organismo pluricelular, encaminadas a producir la muerte de la célula de manera controlada; este fenómeno implica una programación celular, genéticamente regulada, para que la célula muera sin causar daño en la organización de los tejidos a que pertenece; es decir que la célula muere sin causar una reacción inmunológica o inflamatoria que

afecte a las células vecinas y con ello mantener la integridad del tejido.

La apoptosis es un mecanismo molecular involucrado en diferentes mecanismos fisiológicos y patológicos que incluyen: desarrollo y remodelación de tejidos, homeostasis celular y defensa contra varias formas de estrés extremo o de daño intenso de una célula.

La apoptosis fue descrita en 1972 por JFR Kerr, como un programa suicida intrínseco de las células, involucrado en el recambio normal de

hepatocitos y que se caracterizó por la condensación del contenido de las células, la ruptura de las membranas nucleares y la formación de cuerpos apoptóticos (pequeñas vesículas de membrana fagocitadas por células vecinas). Es interesante notar que conceptos expresados por Hipócrates en el siglo V a.C. ya implicaban la destrucción fisiológica de células y tejidos. De igual forma y siguiendo esta línea de pensamiento, Virchow en 1858 describía 2 tipos de muerte celular, la necrobiosis y la necrosis; caracterizan-

*Recibido: 21 de agosto de 2006 Aceptado: 5 de septiembre de 2006

Departamento de Bioquímica. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN. Avenida IPN 2508, Zacatenco. A.P. 14-740. México, D.F. CP. 07000. Tel. (55)5061-3955. Correo E: jcalder@cinvestav.mx

do a la necrobiosis como la muerte espontánea, por partes y natural, claramente opuesta a una muerte violenta como lo sería la necrosis (1). La apoptosis a diferencia de la necrosis es un proceso ordenado, la célula muere limpiamente sin dañar a sus células vecinas con el contenido de su citoplasma, la célula se condensa y reduce su tamaño, se colapsa el citoesqueleto, la membrana nuclear se destruye, el ADN se fragmenta y finalmente la superficie de la célula cambia de manera que puede ser reconocida por células vecinas o macrófagos para ser fagocitada.

Hasta el año 2001, se pensaba que la apoptosis era un fenómeno de células nucleadas y que no podía encontrarse en células sin núcleo, como los eritrocitos. Los trabajos de Berg y de Bratosin indicaron que la apoptosis se podía presentar en células sin núcleo, sus trabajos permitieron demostrar lo que posteriormente se llamaría eriptosis y que estos autores nombraron como "apoptosis de células anucleadas" o "muerte celular programada de los eritrocitos" (2, 3).

EL ERITROCITO

Los eritrocitos de humanos han sido considerados como simples momias de células; sacos de membranas con hemoglobina que flotan en la circulación. Esta visión se deriva del hecho de que los eritrocitos de humanos son estructuras membranales que no tienen mitocondria ni núcleo, lo que lleva a que muchos autores no los consideren células en toda la extensión de la palabra. Otros autores consideran a los eritrocitos como células anucleadas en etapa terminal, con metabolismo, sistemas de transducción de señales, transportes activos y una serie de funciones celulares complejas, que sirven de modelo y de donde se ha obtenido valiosa información sobre múltiples funciones celulares.

Los eritrocitos de mamíferos en etapa fetal, los eritrocitos de anfibios,

de reptiles y de aves en la etapa adulta si tienen núcleo, lo que les da características morfológicas de células nucleadas. Aunque, el material genético de estos eritrocitos si puede ser utilizado para realizar una rudimentaria síntesis *de novo* en estas células, no se han encontrado funciones extraordinarias dependientes del ADN nuclear esta y el transporte de oxígeno continua siendo la función primordial; tampoco se presenta división celular en el torrente sanguíneo. Lo más probable es que esta característica de presentar un núcleo se puede asociar más a atavismos evolutivos que a necesidades celulares para la función.

Los eritrocitos son la forma madura y terminal de los eritroblastos. El ciclo de vida de los eritrocitos puede ser dividido en tres fases: la primera que es la eritropoyesis, que consiste en la producción de eritrocitos en los órganos hematopoyéticos, como la médula ósea roja, mismos que se maduran a partir de los pro-eritroblastos policromatofílicos, los cuales se transforman en eritroblastos ortocromáticos y maduran finalmente a eritrocitos. La segunda fase es la concerniente a la salida de los eritrocitos maduros de los órganos eritropoyéticos hacia la sangre. Finalmente, la tercer fase es la destrucción de los eritrocitos que han envejecido en el sistema retículo endotelial. (4).

LA ERITROPOYETINA

Los eritrocitos en el humano tienen una vida media de 120 días, tiempo aproximado en el que se producen señales moleculares de envejecimiento y es retirado de la circulación.

La eritropoyetina es la hormona encargada de regular la cantidad y vida media de los eritrocitos en la sangre. Esta hormona induce eritropoyesis, bajo condiciones fisiológicas y se incrementa su concentración y por ende su estimulación a la producción de eritrocitos bajo diferentes condiciones fisiológicas y fisiopatológicas. Uno

de los principales estímulos para la liberación de eritropoyetina es la presión parcial de oxígeno en la sangre. Disminuciones de la presión parcial de oxígeno incrementan la concentración de eritropoyetina y esto induce una salida de eritrocitos al torrente circulatorio y a su vez acelera la velocidad de maduración de los eritroblastos. Disminuciones del flujo, la presión y el volumen sanguíneo o incrementos en la concentración de bióxido de carbono o la disminución del pH de la sangre, se han propuesto también como estímulos para la liberación de eritropoyetina, todos ellos en respuesta y como forma de incrementar la cantidad de eritrocitos circulantes y compensar las alteraciones fisiopatológicas que se desprenden de un suministro deficiente de oxígeno a los tejidos (4).

¿LA MADURACIÓN DE LOS ERITROCITOS ES UNA APOPTOSIS PARCIAL?

La primera fase para la maduración de los eritrocitos es una fase muy controlada, ya que la diferenciación de los eritroblastos lleva consigo lo que se podría considerar un mecanismo de apoptosis parcial que termina en la diferenciación hacia eritrocitos.

La eritropoyetina además de inducir eritropoyesis, también es capaz de detener la apoptosis de los eritroblastos, una vez que los dirige a su maduración. La eritropoyetina induce una serie de cambios moleculares, entre los que resulta una modulación positiva de la proteína antiapoptótica Bcl-X_L y una disminución de la actividad de caspasas.

De manera muy interesante la maduración de estas células requieren de la activación de caspasas-3, -6 y -7 que están involucradas en la desaparición de orgánulos durante el proceso de formación de eritrocitos. Experimentos en donde se inhibe a las caspasas se compromete la maduración previniendo que los eritroblastos puedan llegar a eritrocitos. Las caspasas

de manera característica se activan en el proceso apoptótico y su inhibición reduce o evita la apoptosis en células nucleadas, este paralelismo favorece la idea de un fenómeno secuencial de apoptosis parcial en la maduración y que se completa con la eliminación del eritrocito del torrente circulatorio.

El proceso de maduración también requiere la participación de enzimas hidrolíticas del ADN (ADNsas); la ADNasa II es necesaria en el eritroblasto para el proceso de enucleación en la maduración lo que llevará finalmente a una célula sin núcleo. Se ha reportado que la ADNsa II del eritroblasto proviene de macrófagos por un proceso llamado remoción heterofágica; es decir un proceso en el cual vesículas con enzimas digestivas y proapoptóticas secretadas por los macrófagos, se integran a eritroblastos para completar la maduración y contribuir a la digestión del núcleo y culminar con esta etapa apoptótica (1, 4).

DIFERENCIAS Y SIMILITUDES ENTRE ERIPTOSIS Y APOPTOSIS

Si bien la apoptosis y la eriptosis comparten algunas características, también se diferencian claramente en otras. Las diferencias estriban, evidentemente, en la ausencia de núcleo y mitocondria en los eritrocitos. Sin embargo, las similitudes permiten identificar que se trata de un fenómeno similar adaptado a las características propias de los eritrocitos. Es interesante resaltar que si juntamos la apoptosis parcial del eritroblasto y la eriptosis vemos como si el eritrocito sufriera la primera parte de la apoptosis en el eritroblasto y la segunda en el eritrocito maduro que es removido y eliminado de la circulación.

Los primeros fenómenos de la apoptosis, tales como la lisis nuclear, la fragmentación del ADN, la translocación del citocromo-C, la depolarización y la lisis mitocondrial y nuclear no se presentan en la eriptosis, pero si en el eritroblasto durante el pro-

ceso que da origen al eritrocito. El eritroblasto también presenta activación de caspasas y evidentemente cambios de la membrana plasmática que incluyen alteraciones de forma y contracción celular. Las etapas más avanzadas de la apoptosis se identifican claramente en la eriptosis del eritrocito, la pérdida de potasio intracelular, la activación de canales de calcio, la activación de escramblasas (enzimas translocadoras de fosfolípidos), la contracción celular, la activación de caspasas, la activación de esfingomielinasa y la externalización de fosfatidilserina; eventos que no se presentan en el eritroblasto y que para el eritrocito son mecanismos necesarios para su retención por macrófagos en el sistema retículo endotelial y así, llevar cabo su destrucción no inflamatoria con la formación de vesículas similares a las vesículas apoptóticas (5).

CONDICIONES FISIOLÓGICAS Y FISIOPATOLÓGICAS QUE INDUCEN LA ERIPTOSIS

La eriptosis puede ser empleada fisiológicamente por el organismo para destruir eritrocitos envejecidos, sin daño necrótico (hemolítico), favoreciendo la identificación de los eritrocitos envejecidos por las células del sistema retículo endotelial (macrófagos). El envejecimiento del eritrocito se caracteriza por un incremento en las concentraciones de calcio intracelular libre, debido a un incremento en las permeabilidades a calcio que pueden iniciarse por choque osmótico, estrés mecánico, depleción de energía o incremento de los procesos oxidativos que sobrepasen los sistemas de protección antioxidante. La eriptosis en última instancia es importante para prevenir la hemólisis dentro del sistema circulatorio, que evidentemente provoca cambios similares a la inflamación con liberación de enzimas degradativas como son las proteasas y las lipasas. La destrucción de los eritrocitos den-

tro de los vasos sanguíneos provocaría alteraciones de las condiciones fisiológicas de la sangre, alteraciones en la coagulación, daño a la microcirculación y daños renales, entre otros (6).

La eriptosis también puede iniciarse en el caso de infección de los eritrocitos con parásitos como la malaria o por virus hemolíticos como el parvovirus. También algunas enfermedades metabólicas pueden provocar un incremento de la eriptosis y reducir la vida media de los eritrocitos, estas enfermedades incluyen: la anemia sideroblástica ideopática adquirida, la deficiencia de hierro, la talasemia, la anemia falciforme, o las deficiencias de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa que es la deficiencia enzimática más frecuente en humanos. Así mismo, es posible encontrar datos de eriptosis en intoxicaciones con metales tales como mercurio y plomo (7, 8). En todos estos casos la externalización de fosfatidilserina permite que los eritrocitos sean identificados por macrófagos circulantes o por macrófagos del sistema reticuloendotelial que inician respuestas inmunológicas y terminan el proceso eriptótico del eritrocito afectado (4, 6).

MECANISMOS MOLECULARES INVOLUCRADOS

Los principales mecanismos moleculares involucrados en el inicio de la eriptosis son la disminución de la carga energética de la célula (relación ATP/ADP, AMP) y la disminución del poder reductor del eritrocito a través de la relación NADP/NADPH y la de glutatión reducido/oxidado, así como por el estrés osmótico. Alguna de estas tres señales moleculares o las tres son el punto de convergencia de los factores que pueden provocar eriptosis (envejecimiento, estrés metabólico, daño tóxico, infecciones, etc.) (9) (Fig. 1).

Las tres formas de estrés metabólico que pueden inducir eriptosis (energético, oxidativo y osmótico) producen un incremento de calcio intracelular

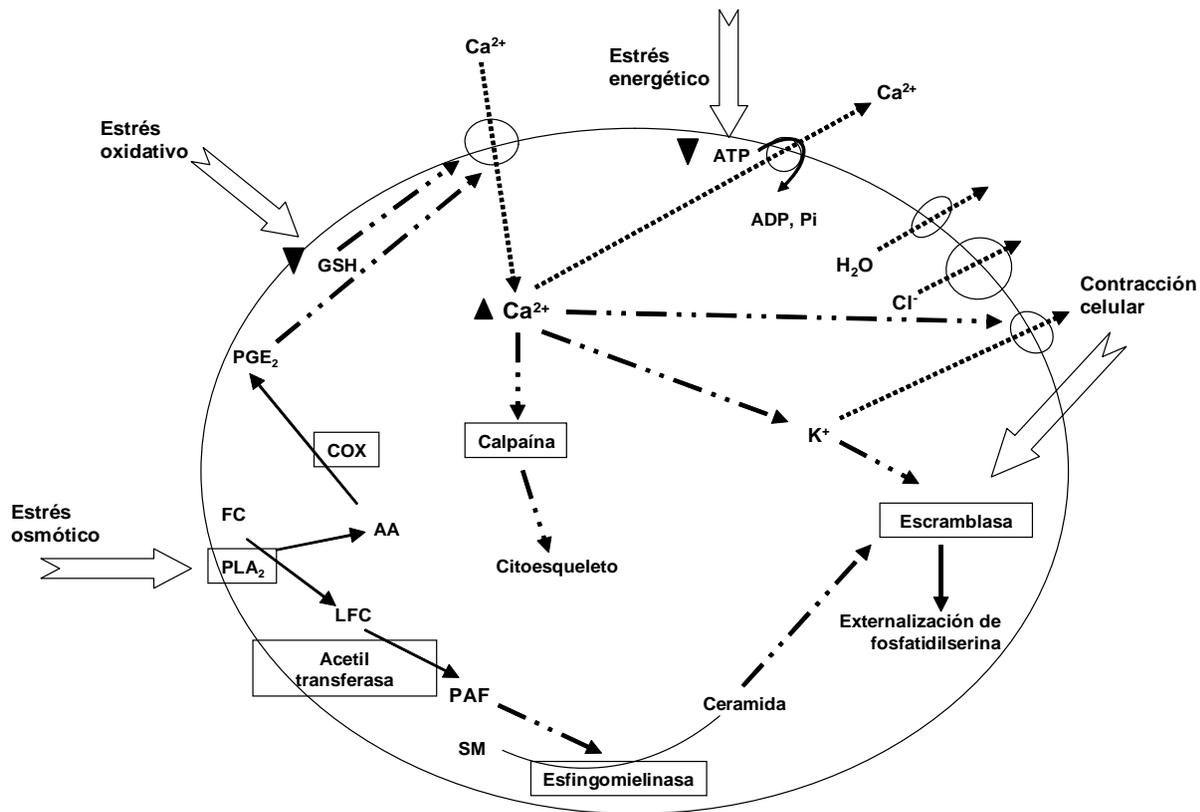


Figura 1. Mecanismos moleculares del proceso apoptótico en eritrocitos. Esquema de un eritrocito en eriptosis. Fosfolipasa A2 (PLA₂), ácido araquidónico (AA), fosfatidilcolina (FC), lisofosfatidilcolina (LFC), factor de activación plaquetaria (PAF), esfingomielina (SM), glutatión reducido (GSH). Las líneas indican (— Sustrato a metabolito); (--- transporte); (-.-.- efecto regulatorio), ▲ indica un incremento, ▼ indica una disminución.

libre, aun cuando lo hacen por diferentes vías. En el caso del estrés energético la reducción de ATP afecta a la ATPasa de calcio, reduciendo su actividad y con ello la salida de calcio, con el consecuente incremento de calcio intracelular. Para el caso del estrés oxidativo, la reducción de glutatión reducido incrementa la permeabilidad a calcio a través del canal de cationes, permitiendo una mayor entrada de calcio y con ello el incremento de este catión en el interior del eritrocito. Por su parte el estrés osmótico, activa a la fosfolipasa A₂, que libera ácido araquidónico de la fosfatidilcolina, dicho ácido es convertido por la enzima ciclooxigenasa a prostaglandina E₂, la cual estimula al canal catiónico del que depende la entrada de calcio. Adicionalmente en diferentes experimentos se ha podido demostrar que los tres tipos de estrés (oxidativo, ener-

gético y osmótico) pueden activar a la ciclooxigenasa (Fig 1).

El incremento de calcio intracelular libre activa al canal Gardós (canal de potasio dependiente de calcio), que provoca la salida de potasio, que a su vez induce la salida de agua y de cloro, generando una contracción del eritrocito. Tanto el incremento del calcio intracelular, la disminución de potasio y la contracción de la célula, activan a una escramblasa de fosfatidilserina, lo que provoca la externalización de fosfatidilserina (Fig. 1).

Otra forma de activar a la escramblasa de fosfatidilserina depende de la ceramida, la acción de la fosfolipasa A₂ no solo genera ácido araquidónico, también genera un lisoderivado, el cual es transformado por una acetil transferasa en el factor de activación plaquetario (PAF: 1-O-alkil-2(R)acetil-gliceril-3-

fosforilcolina); factor involucrado en la regulación de procesos inflamatorios, trombosis y efectos cardiovasculares. El PAF es capaz de estimular a la esfingomielinasa, enzima que hidroliza a la esfingomielina y que genera ceramida, la cual actúa como un segundo mensajero para la señal de apoptosis en células nucleadas y que en este caso es capaz de estimular a la escramblasa de fosfatidilserina y con ello contribuir a la externalización de este fosfolípido (Fig. 1).

Otra enzima involucrada en la eriptosis y que es también una señal apoptótica en células nucleadas es la μ -calpaina, una proteasa de cisteína. Esta proteasa es activada por incrementos de calcio intracelular libre y después de sufrir autoproteólisis degrada proteínas del citoesqueleto, entre ellas a la espectrina y la fodrina desestabilizando con ello a las mem-

branas e induciendo la formación de microvesículas ("blebbing"), características de la apoptosis, y causando modificaciones en la forma del eritrocito (8, 10, 11) (Fig. 1).

IMPORTANCIA DEL ESTUDIO DE LA ERIPTOSIS

La eriptosis puede ser útil para entender factores o elementos que inducen daño a los eritrocitos o les provocan envejecimiento prematuro y también puede ser un modelo para entender la apoptosis, en modelos evidentemente menos complejos que las células nucleadas.

El estudio de la eriptosis puede ser la base para entender mecanismos fisiopatológicos de enfermedades metabólicas e infecciosas que afectan a los eritrocitos; así mismo, nos puede permitir profundizar en el conocimiento de los mecanismos empleados por algunos parásitos intra-eritrocitarios, para permanecer y reproducirse en los eritrocitos sin dar señales para su remoción de la circulación y que no sean

atacados inmunológicamente. Así mismo el entender estos mecanismos nos permitirán tener alternativas para evitar la destrucción prematura de eritrocitos en enfermedades tóxicas o en toxemias endógenas como los síndromes urémico-hemolíticos o en las sépsis.

Finalmente, es posible que el entender la eriptosis nos dé alternativas para profundizar en el conocimiento de anemias asociadas a enfermedades autoinmunes.

CONCLUSIONES

Las evidencias actuales en este campo de estudio indican cada vez con más precisión que el eritrocito es capaz de sufrir una variante de apoptosis llamada eriptosis, lo que le permite removerlo de la circulación y destruirlo sin causar procesos de hemólisis y respuestas inmunológicas, que afecten la circulación a los órganos de remoción donde se encuentra el sistema retículo endotelial. Si se considera la maduración y después la destrucción del

eritrocito, podemos observar que el inicio de la apoptosis se da en eritroblasto en el proceso de maduración hacia eritrocito (apoptosis parcial) y se termina aproximadamente 120 días después en el proceso de destrucción del eritrocito (eriptosis). Esto implica pensar en dos posibilidades: una con un programa bioquímico que se consume después de dejar en receso la apoptosis que se inició en el eritroblasto y que requiere señales moleculares que la vuelvan a reactivar. La otra posibilidad es la generación de una célula que se encuentra muriendo por apoptosis con una entropía muy lenta pero continua hasta su destrucción, completando la apoptosis. El estudio de estos procesos en diferentes fenómenos y patologías nos permitirá continuar entendiendo si el fenómeno de eriptosis se da en una célula muerta que se mantiene en la circulación momificada o si es una respuesta a un programa bioquímico establecido y el cual está en espera de que encontremos sus mecanismos reguladores.

REFERENCIAS

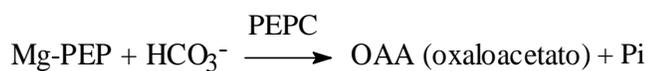
- Conti AA, Lippi D, Gensini GF (2005) The historical evolution of the concept of apoptosis in rheumatic diseases. *Reumatismo*. 57(1):57-61.
- Bratosin D, Estaquier J, Petit F, Arnoult D, Quatannens B, Tissier JP, Slomianny C, Sartiaux C, Alonso C, Huart JJ, Montreuil J, Ameisen JC (2001) Programmed cell death in mature erythrocytes: a model for investigating death effector pathways operating in the absence of mitochondria. *Cell Death Differ*. 8(12):1143-1156.
- Berg CP, Engels IH, Rothbart A, Lauber K, Renz A, Schlosser SF, Schulze-Osthoff K, Wesselborg S (2001) Human mature red blood cells express caspase-3 and caspase-8, but are devoid of mitochondrial regulators of apoptosis. *Cell Death Differ*. 8 (12):1197-1206.
- Daugas E, Cande C, Kroemer G (2001) Erythrocytes: death of a mummy. *Cell Death Differ*. (12):1131-1133.
- Lang F, Lang KS, Lang PA, Huber SM, Wieder T (2006) Osmotic shock-induced suicidal death of erythrocytes. *Acta Physiol (Oxf)* 187(1-2):191-198.
- Hermle T, Shumilina E, Attanasio P, Akel A, Kempe DS, Lang PA, Podolski M, Gatz S, Bachmann R, Bachmann C, Abele H, Huber S, Wieder T, Lang F (2006) Decreased cation channel activity and blunted channel-dependent eryptosis in neonatal erythrocytes. *Am J Physiol Cell Physiol*. [Epub ahead of print].
- Quintanar-Escorza MA, González-Martínez Mt, Navarro L, Maldonado M, Arévalo B, Calderón-Salinas JV (2006) Intracellular free calcium concentration and calcium transport in human erythrocyte of lead-exposed workers. Submitted to the *Toxicol Appl Pharmacol*.
- Quintanar Escorza Martha Angélica. Tesis de doctorado (2006) Departamento de Bioquímica CINVESTAV.
- Lang KS, Lang PA, Bauer C, Duranton C, Wieder T, Huber SM, Lang F (2005) Mechanisms of suicidal erythrocyte death. *Cell Physiol Biochem*. 15(5):195-202.
- Lang KS, Duranton C, Poehlmann H, Myssina S, Bauer C, Lang F, Wieder T, Huber SM (2003) Cation channels trigger apoptotic death of erythrocytes. *Cell Death Differ*. 10(2):249-256.
- Lang PA, Kempe DS, Myssina S, Tanneur V, Birka C, Laufer S, Lang F, Wieder T, Huber SM (2005) PGE(2) in the regulation of programmed erythrocyte death. *Cell Death Differ*. 12 (5):415-428.

PROBLEMA BIOQUÍMICO

Rafael Moreno Sánchez y Esther Aguilar
Correo E: rafael.moreno@cardiologia.org.mx

Cinética de enzimas cooperativas

En las plantas llamadas C_4 la reacción inicial en la asimilación del CO_2 atmosférico es la carboxilación del fosfoenolpiruvato (PEP) catalizada por la PEP carboxilasa (PEPC), la cual se localiza en las hojas.



La enzima se inhibe por ácidos dicarboxílicos. Para determinar la naturaleza de la inhibición de la PEPC, la velocidad inicial de la enzima purificada de hojas de maíz se midió a diferentes concentraciones de malato en un ensayo espectrofotométrico acoplado a malato deshidrogenasa (reacción reversa) y siguiendo, por lo tanto, la oxidación del NADH a 340 nm (1). Los datos experimentales fueron los siguientes:

TABLA 1

[PEP], mM	V, $\mu\text{mol min}^{-1} \text{mg}^{-1}$ proteína		
	Malato: 0	5	10 mM
0.3	0.1		
0.6	0.25	0.05	
0.9	0.4	0.22	
2	0.93	0.27	0.05
4.1	4.1	0.87	0.16
6.1	6.8	2	
10	8.3	4.53	0.93
15	9.1	6.83	2.46
20	9.4	7.7	4.42
30	9.6	8.56	7.54
40			8.3
50		9.18	9.2

Con esos datos determinar los siguientes parámetros cinéticos: K_m , V_m , coeficiente de Hill (n o h), constante de transición alostérica (L) y constante de inhibición (K_i).

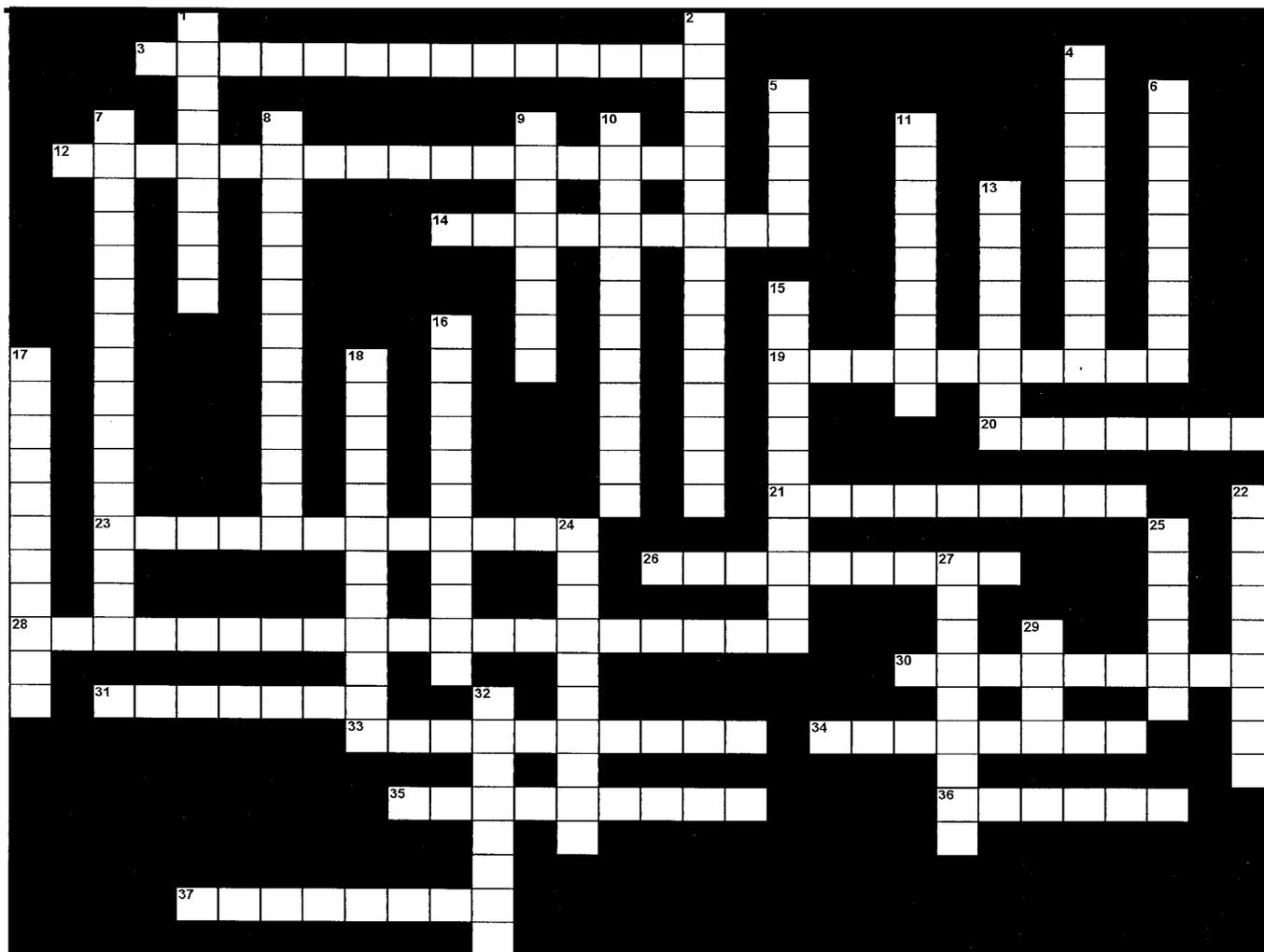
REFERENCIAS

1. Tovar-Méndez A, Mújica-Jiménez C, Muñoz-Clares RA (2000) Physiological implications of the kinetics of maize leaf phosphoenolpyruvate carboxylase. *Plant Physiology* 123, 149-160.

CRUCIBIOO

OXIDANTES Y ANTIOXIDANTES

Yolanda Saldaña Balmori
Correo E: balmori@laguna.fmedic.unam.mx



HORIZONTALES

- 3** Enzima que fija una molécula de oxígeno en el ácido araquidónico, hay dos formas, la número uno es constitutiva y sintetiza las prostaglandinas necesarias para la función celular normal, la número dos es inducida y es responsable en buena parte de las prostaglandinas pro-inflamatorias.
- 12** Reacción autocatalítica iniciada por un radical libre que oxida a una molécula de ácido graso poliinsaturado

transformándolo en un radical de ácido graso, que a su vez oxida a la molécula de ácido graso vecino y así sucesivamente.

- 14** Ácido con una importante función antioxidante, es sintetizado por la mayoría de los mamíferos a excepción del humano; entre otras funciones, participa previniendo la lipoperoxidación al reaccionar con el radical α -tocoferilo para regenerar al α -tocoferol; por otro lado, inhibe el daño oxidativo al secuestrar a los radicales libres generados por algunas drogas como es el caso de la fenilbutazona.

- 19 Enzima tetramérica, cada subunidad tiene un residuo de selenocisteína, cataliza la reducción del peróxido de hidrógeno y de peróxidos orgánicos empleando como sustrato al glutatión.
- 20 La NADPH _____ está localizada en la membrana de la vacuola del fagocito y genera cantidades importantes del radical superóxido cuando los neutrófilos y macrófagos se activan ante infecciones bacterianas.
- 21 El estrés _____ es un estado de la célula en el cual se encuentra alterado el equilibrio de óxido-reducción, ocasionado ya sea a una excesiva producción de especies reactivas de oxígeno o bien por la deficiencia de los mecanismos antioxidantes.
- 23 Sustancia de naturaleza variada que protege a un sustrato de la generación de radicales libres ocasionada por su oxidación, esta sustancia puede ser sintetizada por la célula o provenir de la dieta.
- 26 Hace 2500 millones de años tenía un ambiente reductor, actualmente es oxidante con un 21% de oxígeno.
- 28 El daño ocasionado en este ácido por la oxidación, conduce a mutaciones y carcinogénesis, reordenamiento cromosómico y pérdida en la expresión o síntesis de una proteína por modificación de un gen específico.
- 30 Se produce por la absorción de energía electromagnética mediante la cual se invierte el giro de uno de los dos electrones desapareados del oxígeno.
- 31 Es una molécula paradójica ya que es indispensable para los organismos aerobios y por otro lado en exceso les puede ocasionar toxicidad.
- 33 Se genera mediante la adición de un electrón extra a una molécula de oxígeno; la principal fuente en condiciones normales es la mitocondria, ya que invierte el 2% del total del oxígeno que recibe para sintetizarlo.
- 34 Enzima hemoproteica presente en los peroxisomas, tiene como función catalizar la conversión de peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno.
- 35 El daño ocasionado por los radicales libres a estas moléculas, ocasiona la oxidación de aminoácidos como fenilalanina, tirosina, histidina y metionina; además de que se realizan entrecruzamientos de cadenas peptídicas y formación de grupos carbonilo.
- 36 El _____ oxidativo es el resultado del desbalance entre las especies reactivas de oxígeno producidas en la célula y los mecanismos que tiene para deshacerse de ellos y está relacionado con procesos degenerativos y enfermedades como: mutagénesis, aterosclerosis, infarto, Parkinson y problemas agudos inflamatorios entre otros muchos.
- 37 La forma β participa como precursor en la síntesis de la vitamina A, tiene la función de ser antioxidante por su capacidad de atrapar al oxígeno singulete.

VERTICALES

- 1 Producido por la reacción de Fenton entre H_2O_2 y Fe^{2+} es el radical libre de vida media más corta (10^{-9} segundos) por esta razón es el más dañino ya que abstrae rápidamente un átomo de hidrógeno de la molécula más cercana.
- 2 Producto tóxico derivado de la oxidación de los ácidos grasos y es ampliamente utilizado como marcador de la lipoperoxidación.
- 4 Llamada también coenzima Q, actúa como cosustrato en la cadena de transporte de electrones mitocondrial; es un importante antioxidante liposoluble.
- 5 Forma en la que se encuentra el oxígeno en la estratosfera y que filtra los rayos ultravioleta provenientes del sol.
- 6 La superóxido _____ es una metaloenzima que cataliza la reducción del radical superóxido a peróxido de hidrógeno.
- 7 Tipo de enzimas al que pertenecen la catalasa y las peroxidasas, participan en el catabolismo del peróxido de hidrógeno mediante su reducción irreversible.
- 8 (ONOO⁻) Metabolito tóxico formado por la reacción entre dos radicales libres el óxido nítrico y el superóxido, su forma ácido puede oxidar a los lípidos, desaminar a la guanina del ADN y modificar a los aminoácidos aromáticos de las proteínas.
- 9 Es el resultado de la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados presentes en las grasas proporcionándoles olor y sabor desagradables.
- 10 Metabolito que entre otras funciones participa en la reducción de los ribonucleósidos difosfato para dar lugar a los desoxirribonucleósidos difosfato, además dona hidrógenos para reducir a las uniones disulfuro realizadas por oxidaciones aberrantes.
- 11 Tripéptido formado por ácido glutámico, cisteína y glicina, muy abundante en los tejidos, participa neutralizando radicales libres cuando pasa de la forma reducida (GSH) a la oxidada (GSSG).
- 13 Ion producido por la reducción de la molécula de oxígeno mediante la entrada de dos electrones.
- 15 (HClO) Ácido que es un potente oxidante, se produce en los leucocitos por la acción de la enzima mieloperoxidasa.
- 16 Reacción que produce peróxido de hidrógeno y una molécula de oxígeno cuando dos radicales superóxido son protonados.
- 17 Compuestos fenólicos abundantes en las plantas. Inhiben la producción de superóxido por el sistema xantina/xantina oxidasa. Algunos de sus representan-

tes son: catequina, epicatequina, proantocianidina y quercitina.

- 18** Tipo de sustancias ajenas al organismo, entre las que se incluyen drogas como fenobarbital, ibuprofen, cafeína, quinonas, etc. que son metabolizadas por el citocromo P450 localizado en el retículo endoplásmico.
- 22** La forma α es la más común de la vitamina E, es un antioxidante liposoluble, uno de los principales protectores de los lípidos contra la acción de los radicales libres.
- 24** Partículas subatómicas colocados en órbitas y distribuidos en pares, esta condición se altera en la última órbita de los radicales libres.
- 25** Los radicales _____ son cualquier especie, atómica o molecular, que contienen por lo menos un electrón desapareado, se producen por las radiaciones oxidantes, la luz solar, el ozono, el humo de cigarro, drogas como el tetracloruro de carbono, el etanol, el paraquat, etc. y algunos medicamentos entre otros el paracetamol.
- 27** Los _____ libres de oxígeno pueden realizar funciones benéficas para la célula como es su participación en la fagocitosis o favorecer la síntesis de prostaglandinas, entre otras, pero también llevan a cabo otras reacciones que dañan a la célula, como por ejemplo, la oxidación de los lípidos de la membrana.
- 29** Producto de la reducción tetravalente de la molécula de oxígeno, reacción que es realizada en la cadena de transporte de electrones.
- 32** Organismos que utilizan oxígeno para la degradación de los alimentos y mediante este proceso obtienen la mayor cantidad de la energía que requieren.

RESPUESTA AL PROBLEMA BIOQUÍMICO

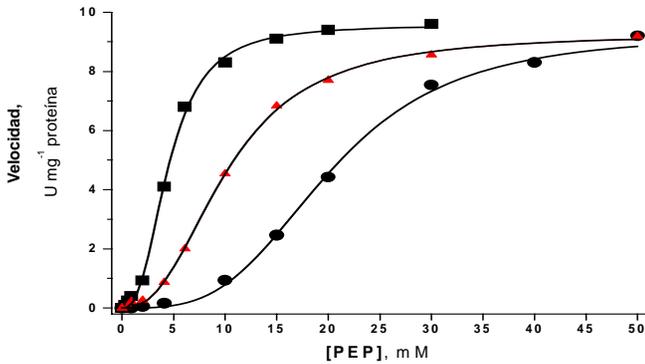


Figura 1. Cinética de saturación de la PEPC de hojas de maíz. La concentración de HCO_3^- fue saturante (10 mM), el Mg^{2+} total fue 5 mM, el pH del buffer fue 7.3 y el ensayo se realizó a 30°C. La concentración de malato presente en el ensayo fue 0 (cuadros), 1 (triángulos) y 5 mM (círculos).

La gráfica de [PEP] versus velocidad revela que la cinética de la PEPC es sigmoideal (Fig. 1). En enzimas cooperativas tipo K (la K_m puede variar con la concentración del sustrato o de moduladores alostéricos, pero la V_m no se modifica), es posible calcular los parámetros V_m y K_m usando la ecuación de Lineweaver-Burk graficando $1/[\text{PEP}]$ versus $1/\text{velocidad}$ (Fig. 2), pero solo linearizando los puntos experimentales a las más altas concentraciones de sustrato, es decir, cuando la enzima se encuentra cerca de la saturación y la cooperatividad ha disminuido o desaparecido. En la presencia de concentraciones saturantes de un activador, la gráfica de dobles recíprocos es más confiable pues incluye una mayor cantidad de puntos experimentales en la línea recta. La PEPC se activa con hexosas monofosforiladas (glucosa-6-fosfato) y aminoácidos neutros (glicina) (1); sin embargo, datos con algún activador no se incorporaron para el experimento mostrado en la tabla 1.

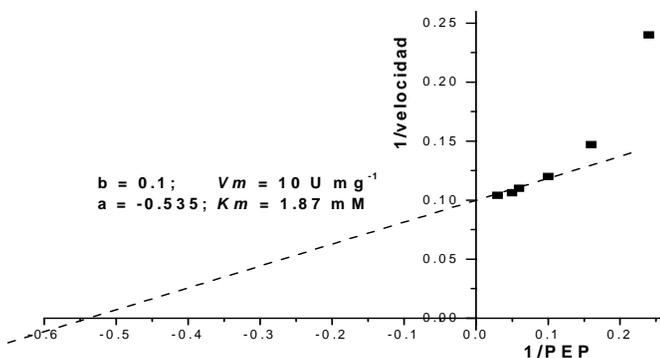


Figura 2. Gráfica de dobles recíprocos en la ausencia del inhibidor malato.

La pendiente en la zona de máxima cooperatividad, que es el punto de inflexión en la gráfica de [sustrato] versus velocidad (Fig. 1) o cuando la expresión en el eje Y de la figura 3 es igual a cero (línea paralela al eje X en la figura 3), permite calcular el coeficiente de Hill (n).

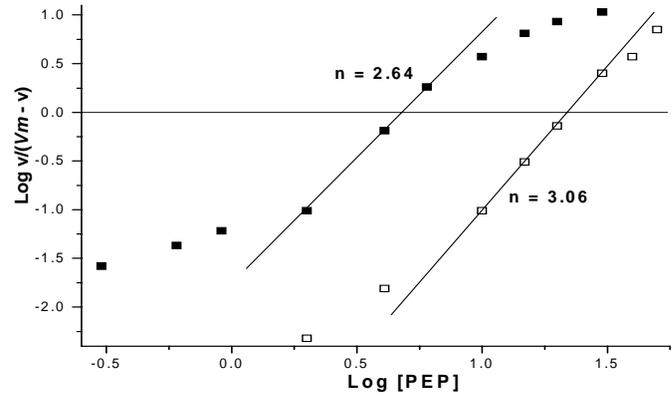


Figura 3. Gráfico logarítmico de Hill.

La ecuación de Horn-Bornig es:

$$\text{Log} [(a V_m/v) - a - 1] = \text{Log } L' + (1 - n) \text{Log} (1 + a)$$

Esta ecuación requiere que previamente se hayan determinado los valores de V_m y K_m (usando la gráfica de dobles recíprocos), pues α se define como el cociente S/K_m . Entonces, a partir de la pendiente m de cada línea recta se calcula el coeficiente de Hill. En este caso, un valor de n de 3.02-3.89 indica que la PEPC es un tetrámero, en completa concordancia con los resultados de la gráfica logarítmica de Hill (Fig. 3).

L' es igual a $L(1 + [I]/K_i)^n$. Entonces, linearizando la expresión del valor de la ordenada b tenemos la siguiente ecuación:

$$\text{Log } L' = \text{Log } L + n \text{Log} (1 + [I]/K_i)$$

Los valores de b de las 3 líneas rectas de la figura 4 son 1.532, 2.345 y 3.619 para malato cero, 1 y 5 mM. Los correspondientes valores de L' son 34, 222 y 4164. Resolviendo la expresión de L' para estimar el valor de K_i (en donde el valor de L se calcula directamente del valor de la ordenada al origen en la curva sin inhibidor) se tienen valores de 1.16-2.05 mM para malato.

Como la gráfica de Horn-Bornig (Fig. 4) no se ajusta perfectamente a todos los puntos experimentales en las 3

concentraciones del inhibidor, es posible que la PEPC no sea una enzima cooperativa de enlazamiento exclusivo (la forma R solo une sustrato y la forma T solo une inhibidor) sino que presente algún grado significativo de enlazamiento no-exclusivo (tanto la forma R como la forma T pueden unir al inhibidor, aunque tal vez con diferente afinidad). La ecuación general de Monod de enlazamiento no-exclusivo es la siguiente:

$$\frac{v}{V_m} = \frac{L'c\alpha(1 + c\alpha)^{n-1} + \alpha(1 + \alpha)^{n-1}}{L'(1 + c\alpha)^n + (1 + \alpha)^n}$$

Donde:

$$\alpha = \frac{S}{Ks_R} \quad L' = L \frac{(1 + e\gamma)^n}{(1 + \gamma)^n}$$

$$Y = \frac{[I]}{K_i} \quad e = \frac{K_{i_R}}{K_{i_T}}$$

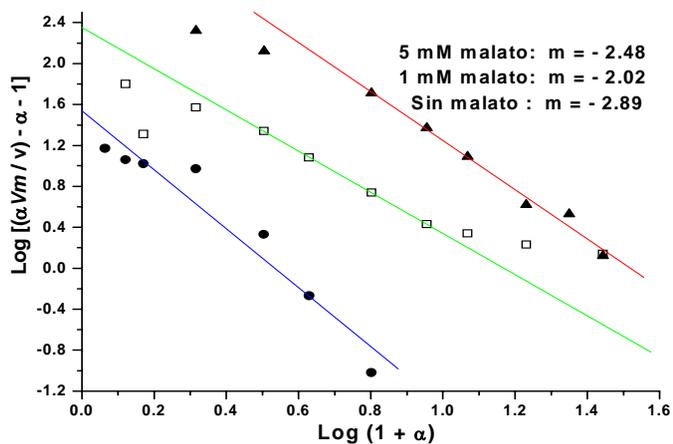


Figura 4. Gráfica de Horn-Bornig.

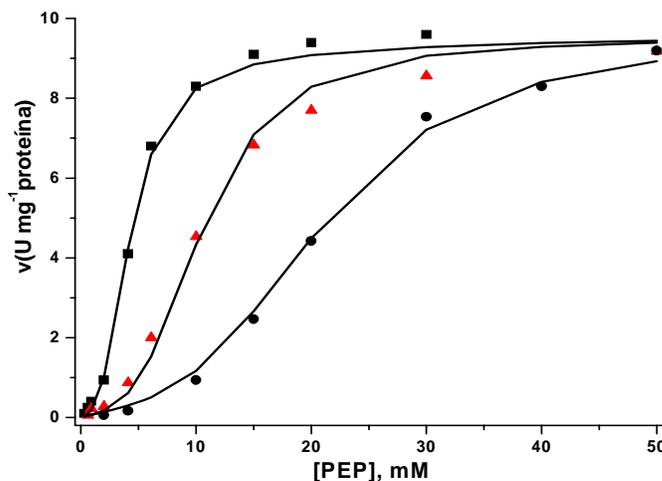


Figura 5. Regresión no lineal por ecuación de Monod de enlazamiento no-exclusivo.

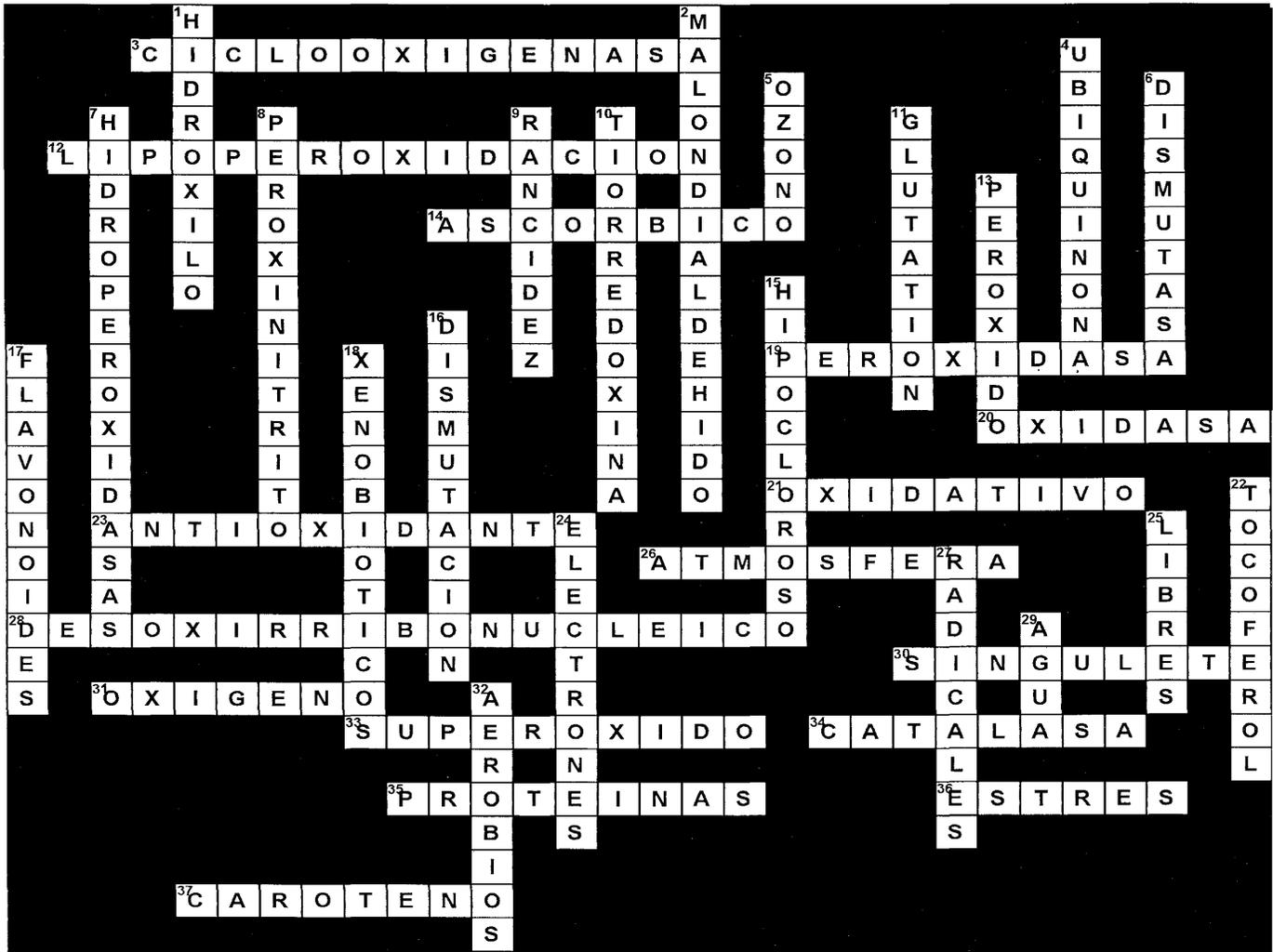
El ajuste global de los datos experimentales de las 3 condiciones a la ecuación de Monod de enlazamiento no exclusivo (Fig. 5) revela efectivamente que la PEPC de hojas de maíz puede unir al sustrato y al inhibidor en sus 2 formas R y T, con valores de c (Km_R/Km_T) = 0.008 y $e = 0.59$. La regresión no lineal también proporciona los valores de los otros parámetros de la ecuación:

V_m	9.67 U mg ⁻¹
Coefficiente de Hill (n)	4
Km_R	1.22 mM
Ki_R	0.17 mM
Constante de transición alostérica (L)	262

Con los valores de c y Km_R se puede calcular un valor de 152.5 mM para Km_T , lo cual significa que la forma R de la PEPC tiene 125 veces mayor afinidad por el sustrato PEP que la forma T. Asimismo, con los valores de e y Ki_R se calcula el valor de Ki_T de 0.27 mM, lo cual significa que las 2 formas de la enzima tienen afinidad similar por el inhibidor malato.

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOOQ

OXIDANTES Y ANTIOXIDANTES



INFORME DEL XIV CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA, A. C. (2006)

El Congreso se llevó a cabo el 31 de julio y el 1° de agosto del año en curso dentro del marco de la Semana de Educación Bioquímica 2006 en el Auditorio Alfonso Caso de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Las actividades de la Semana de Educación Bioquímica fueron inauguradas por el Dr. José Narro Robles, Director de la Facultad de Medicina de la UNAM y se contó con la presencia del Jefe de Departamento de Bioquímica Dr. Edgar Zenteno Galindo.

El programa estuvo constituido por la participación entusiasta de los asociados, quienes presentaron sus trabajos en forma de cartel. Al Congreso asistieron representantes de varias entidades de la UNAM; de la Universidad Autónoma Metropolitana en su unidad Xochimilco; de las Universidades Autónomas de Aguascalientes, Baja California Sur, Chapingo, Estado de México, Morelos y Nuevo León; del CINVESTAV y Escuela Nacional de Medicina Homeopática del Instituto Politécnico Nacional; de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo; de la Universidad del Mar en Oaxaca; de la Universidad Latino en Mérida, Yucatán; de la Universidad Popular Autónoma de Puebla; el Instituto Tecnológico de Chiná en Campeche; del Centro Pedagógico Lindavista en México, D. F. y de la Habana, Cuba.

La presentación de los trabajos en forma de cartel permitió una extensa discusión dentro de una gran cordialidad. En la última sesión del Congreso los Dres. Guillermo Álvarez Llera, Alberto Hamabata, Sergio Torres Ochoa y Hermilo Sandoval Espadas, realizaron una discusión general sobre los 40 carteles presentados, lo que nos permitió evaluar nuestros trabajos bajo distintas visiones y perspectivas.

El programa se enriqueció con cinco conferencias magistrales, tres sobre temas científicos y dos sobre aspectos docentes: Medicina Genómica: Presente y Futuro por el Dr. Jaime Berúmen Campos del Hospital General de México; Regulación del Metabolismo Hepático por la Dra. Victoria Chagoya de Sánchez del Instituto de Fisiología

Celular de la UNAM; Biología Molecular y Genómica por el Dr. Víctor Valdés López de la Facultad de Ciencias de la UNAM; Procedimientos Para Mejorar la Disposición al Aprendizaje por el Dr. Abel Delgado, de la Facultad de Medicina de la UNAM y Evaluación del Aprendizaje por el Dr. Adrián Martínez González, también de la Facultad de Medicina de la UNAM.

Adicionalmente se realizó el simposio llamado Investigación Educativa, en el que participaron el Maestro Martiniano Arredondo Galván con el tema Un Panorama de la Investigación Educativa: Avances y Retos; la Dra. Graciela Pérez Rivera quien discutió sobre Investigación y Docencia; Retos y Perspectivas y el Dr. Porfirio Morán Oviedo presentó el tema Docencia e Investigación en el Aula, los tres participantes de la mesa están adscritos al Centro de Estudios Sobre la Universidad (CESU) UNAM y con sus pláticas nos condujeron hacia la necesidad de realizar investigación en el aula para un mejor ejercicio docente.

En la sesión de Negocios se hizo hincapié en que una forma de difundir nuestros trabajos es a través del órgano de comunicación de la Asociación, la Revista de Educación Bioquímica, la cual se encuentra en línea electrónica en las páginas: <http://computo.sid.unam.mx/Bioquimica>, <http://www.puis.unam.mx> o bien se puede llegar a ella a través de <http://www.bq.unam.mx>

Las organizadoras del Congreso deseamos expresar nuestro agradecimiento a todos los que de una u otra manera hicieron posible la realización del mismo, al apoyo de la Facultad de Medicina de la UNAM, especialmente al Departamento de Bioquímica encabezado por el Jefe de Departamento Dr. Edgar Zenteno, a la Dirección General de Estudios de Posgrado de la UNAM, a la Editorial Elsevier y al continuo esfuerzo de la Sra. Marivel Rojas García.

La Mesa Directiva
Yolanda Saldaña Balmori
Rocío Salceda Sacanelles
Virginia Sánchez Meza

INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA (REB)

La REB es una revista dedicada a la divulgación de temas interesantes y relevantes en el campo de la Bioquímica y sus áreas afines. La Revista está dirigida a profesores y a estudiantes de licenciatura y de posgrado, por lo cual los trabajos que se sometan para su publicación deberán de ser suficientemente claros y explícitos. Los temas se deben de presentar de forma sencilla, organizada y que de manera gradual permitan la comprensión del trabajo.

Se aceptan contribuciones en forma de artículos de revisión y otras comunicaciones que se ajusten a los siguientes lineamientos editoriales:

I. ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 1) Portada. En el primer párrafo incluir el título, el cual debe de ser claro, simple, atractivo y evitar las abreviaturas o, en su caso, definir las al inicio del texto. En el siguiente párrafo se anotarán los nombres completos de los autores, iniciando por el nombre propio completo. La afiliación de los autores se escribirá en el siguiente párrafo, indicando el departamento, la institución, la ciudad y estado, el país y la dirección de correo electrónico del autor responsable. La afiliación de los autores se indicará con números entre paréntesis. Se proporcionará un título breve con un máximo de 60 caracteres.
- 2) Texto. El artículo deberá ser escrito en el procesador de textos "Word", con una extensión máxima de 15 cuartillas a doble espacio, en "Times New Roman 12" como fuente de la letra, sin formato de texto, tabuladores o pies de página. Las figuras y tablas se presentarán separadas del texto.
- 3) Resumen. Se deberán incluir un resumen en idioma español y uno en inglés (Abstract) de no más de diez renglones.
- 4) Palabras clave. Se deberá proporcionar de tres a seis palabras clave en idioma español y en inglés.
- 5) Referencias. Se sugieren no más de 15 citas bibliográficas, tanto específicas como de lecturas recomendadas, lo que obliga a los autores a seleccionar aquellas referencias realmente importantes e informativas. Las referencias se indicarán en el texto con números entre paréntesis de acuerdo a su orden de aparición. Las referencias se enlistarán al final del trabajo y deben contener: apellidos e iniciales de todos los autores, año de publicación entre paréntesis, título completo del artículo y después de un punto, el nombre oficial de la revista abreviado como aparece en el Current Contents, número del volumen y antecedido por dos puntos, el número de la primera y última páginas, de acuerdo con el siguiente ejemplo:

Martin GM, Austad SN, Johnson TE (1996) Generic analysis of ageing: role of oxidative damage and environmental stresses. *Nature gen* 113:25-34.

Los artículos en libros deberán citarse de la siguiente forma:

Wood KJ (1992) Tolerance to alloantigens. En: *The Molecular Biology of Immunosuppression*. Editor: Thomson A W. John Wiley and Sons Ltd, pp 81-104.

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

Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM (1993) *Principles of Biochemistry*. Worth Publishers, New York, NY, USA, p 1013.

- 6) Figuras y Tablas. Se aceptarán como máximo seis ilustraciones, incluyendo figuras y tablas. Las figuras se pueden presentar en formato "jpg" o integradas en un archivo de "Power Point" o del mismo "Word" separadas del texto del artículo. Las figuras deben de estar en blanco y negro, sin fondo ni sombreados. Las tablas deben de estar en "Word" sin formatos especiales, separadas del

texto del artículo. Las figuras y las tablas se deberán numerar con arábigos. Las leyendas y los pies de figuras se deberán presentar en una hoja aparte. Se deberá considerar que las figuras y las tablas se reducirán a la mitad o a un cuarto de las dimensiones de una hoja tamaño carta; las letras y números más pequeños no deben ser menores de dos milímetros. En caso de emplear figuras previamente publicadas, deberá darse el crédito correspondiente u obtener 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 con la abreviatura, la primera letra mayúscula (Fig 2). Las tablas siempre llevarán la primera letra a mayúscula (Tabla 2). Para la versión electrónica de la revista se pueden admitir figuras a color, en tal caso se deberán de enviar ambos formatos en blanco y negro y en color.

- 7) Abreviaturas. Las abreviaturas poco comunes que se utilicen en el texto deberán definirse entre paréntesis, la primera vez que se utilicen.

II) OTRAS COMUNICACIONES

- 1) Los temas de las otras comunicaciones pueden ser muy variados; desde resúmenes de artículos científicos interesantes, relevantes o significativos, información científica o académica de interés general, avisos de reuniones académicas y cursos, bolsa de trabajo o comentarios de artículos publicados previamente en la REB, cartas al editor, etcétera.
- 2) El contenido deberá ser desarrollado en forma resumida y de una manera explícita en no más de dos páginas.
- 3) Se aceptará un máximo de dos referencias que se incluirán entre paréntesis en el texto, como se indica en el inciso I-5. Se podrá incluir una figura o una tabla, con las características que se indican en el inciso I-6.

Los manuscritos que no cumplan con las especificaciones de la revista no serán aceptados de primera instancia para su revisión. Los manuscritos serán evaluados por tres revisores, quienes opinarán sobre la relevancia del trabajo en un lapso no mayor de dos meses. Las correcciones y sugerencias de los revisores serán enviadas al autor responsable para su corrección e incorporación en el manuscrito. El manuscrito corregido por los autores deberá ser devuelto a la revista, en un lapso no mayor a 30 días; de otra forma se considerará como un manuscrito enviado por primera vez. Una vez aceptado el trabajo, las pruebas de galera, se enviarán al autor responsable.

Los archivos electrónicos se deberán enviar a la Revista de Educación Bioquímica como archivos adjuntos (reb@bq.unam.mx), con atención al Editor en Jefe y a partir de una dirección de correo electrónico que será considerada como la dirección oficial para la comunicación con los autores. El autor responsable deberá identificar plenamente su adscripción con teléfono y dirección postal para comunicaciones posteriores. En el texto del mensaje se debe expresar la solicitud para considerar la posible publicación del artículo, el título del mismo, los nombres completos de los autores y su adscripción institucional, así como el número, tipo y nombre de los archivos electrónicos enviados.