

REB 2007

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. 26

No. 1

MARZO 2007

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

MYRNA SABANERO LÓPEZ

Instituto de Investigación en Biología Experimental
Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Guanajuato

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

EL PREMIO NOBEL 2006: EL RNA SIGUE SIENDO NOTICIA Y CAJAL CIEN AÑOS DESPUÉS Graciela Meza Ruiz.....	1
--	---

ARTÍCULOS

CALCIO Y ERITROCITOS Martha Angélica Quintanar Escorza y José Víctor Calderón Salinas.....	3
--	---

MUERTE APOPTÓTICA EN <i>Drosophila melanogaster</i> Y EN VERTEBRADOS SUPERIORES Olivia Vázquez Martínez, Verónica Morales Tlalpan y Mauricio Díaz Muñoz.....	11
---	----

Nrf2: LA HISTORIA DE UN NUEVO FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN QUE RESPONDE A ESTRÉS OXIDATIVO Mina Königsberg Fainstein.....	18
---	----

OTRAS COMUNICACIONES

CRUCIBIOQ PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS DE OXÍGENO Yolanda Saldaña Balmori.....	26
--	----

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ Yolanda Saldaña Balmori.....	29
---	----

UN ÚLTIMO ADIÓS A DOS PROFESORES QUE HICIERON ESCUELA "TIERRA ADENTRO" José Víctor Calderón Salinas.....	30
--	----

ENTREVISTA CON EL DR. FÉLIX CÓRDOBA ALVA José Víctor Calderón Salinas.....	31
--	----

OBITUARIO DEL MAESTRO GARCILASO Yolanda Saldaña Balmori.....	39
---	----

ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA, A.C. XV CONGRESO.....	41
---	----

3er. TALLER INTERNACIONAL DE ASPECTOS COMPARATIVOS DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN SISTEMAS BIOLÓGICOS.....	43
---	----

XV CONGRESO DE BIOENERGETICA Y BIOMEMBRANAS.....	43
---	----

INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....	44
---	----

EDITORIAL

EL PREMIO NOBEL 2006: EL RNA SIGUE SIENDO NOTICIA Y CAJAL CIEN AÑOS DESPUÉS

El pasado diciembre del 2006, Roger Kornberg y Andrew Fire, de la Universidad de Stanford y Craig Mello de la Escuela de Medicina de la Universidad de Massachusetts recibieron, el primero el Premio Nobel 2006 en Química y los otros dos en Fisiología o Medicina, por poner de nuevo en boga los estudios sobre la síntesis y degradación del RNA mensajero.

Efectivamente, Roger Kornberg ha dirigido sus esfuerzos a dilucidar los mecanismos de transcripción que media la RNA polimerasa II y cómo el RNA es liberado del DNA una vez transcrito, y ha descubierto numerosos factores que intervienen en ello. Es heredero de los estudios pioneros de su padre Arthur Kornberg quien junto con Severo Ochoa, recibieron el Premio Nobel, sólo que ellos en Medicina en 1959 por haber logrado la síntesis *in vitro* de DNA y de RNA, respectivamente, descubriendo así las enzimas que en ella participan y sus implicaciones; estudios que dieron origen nada menos que a las técnicas de biología molecular. Por cierto que Arthur y Roger Kornberg, no son los únicos emparentados que acapararon 2 Premios Nobel; esto ha ocurrido unas 7 veces en el pasado, los más connotados son los Curie, Marie y Pierre en 1903, otro de Marie sola en 1911 y después el de la hija Irene Curie - Joliot y su esposo Frédéric Joliot en 1935 (¡3 Premios Nobel en la misma familia!).

Los estudios del binomio Fire - Mello, aunque en forma independiente, tienen que ver con la forma en que ocurre la degradación del RNA mensajero una vez que ha sido leído por el sistema de traducción de la información genética. Ha sido llamado mecanismo silenciador del gen e implica la participación de RNA's pequeños de doble hélice de aproximadamente 21 nucleótidos prove-

nientes de un RNA más largo procesado por una endonucleasa, los cuales son altamente específicos en la degradación del RNA mensajero. Descritos originalmente en el citoplasma, recientemente se ha reconocido que en el núcleo remodelan la cromatina y reprimen la transcripción de genes específicos. Este nuevo paradigma puede contribuir al conocimiento de mecanismos básicos celulares en eucariontes y proveen de un método nuevo y específico para silenciar genes determinados.

Además de celebrar a estos notables científicos de nuestra área, es preciso congratularnos porque justo hace 100 años un médico español, Don Santiago Ramón y Cajal compartió en 1906 el Premio Nobel en Medicina o Fisiología con el Italiano Camillo Golgi, hecho que fue recordado el 7 de diciembre de 2006 en Washington, D. C. por la Sociedad de Neurociencias.

Don Santiago nació en 1852 en Petilla de Aragón, un pueblecito del noreste de España. Se graduó de Médico en Zaragoza en 1873 y reclutado por el ejército pasó 8 años en Cuba. A su regreso en 1881 profesó cátedra en Valencia y después en Barcelona y Madrid, además de haber sido Director del Museo de Zaragoza y del Instituto Nacional de Higiene. El Laboratorio de Investigaciones Biológicas, luego convertido en el Instituto Cajal, fue una de sus tantas obras.

Cajal siempre estuvo fascinado por el funcionamiento de las células nerviosas y a través de sus técnicas histológicas extraordinariamente meticulosas, se adentró en la morfología fina de estas células, dibujando con maestría sus observaciones al microscopio iniciando así la neuroanatomía moderna. Usó y mejoró el método de im-

pregnación argéntica desarrollado por Golgi, y elaboró su Teoría Neuronal que establece que el sistema nervioso está compuesto por células individuales que se comunican entre ellas por uniones contiguas y no continuas, mediante contactos que después fueron llamados sinapsis, echando por tierra la Teoría de la Red difundida por Golgi, que no reconocía la individualidad de las neuronas y fue proclamada como la verdadera, en la propia ceremonia de entrega del Premio (delante del mismísimo Cajal), la cual se derrumbaría más tarde estrepitosamente por los datos contundentes de este último.

Los que nos dedicamos a las neurociencias (además de a la bioquímica) no cesamos de admirarnos de que no hay área o función cerebral que se estudie en la actualidad con técnicas modernas que no haya sido antes intuida y descrita por Don Santiago. Inspirados por su gran sabiduría solo podemos aspirar a cuantificar lo que hace 100 años describió con gran detalle este notable científico español.

Graciela Meza Ruiz
Instituto de Fisiología Celular. UNAM
gmeza@ifc.unam.mx

CALCIO Y ERITROCITOS*

Martha Angélica Quintanar Escorza¹ y José Víctor Calderón Salinas²

RESUMEN

El calcio es un elemento esencial que participa no solo en la contracción muscular o en la formación de huesos, sino también en la regulación metabólica, actuando como un efector de señales o como segundo mensajero, siendo muy importante en la respuesta celular a estímulos de excitación. Hoy en día, el estudio del calcio intracelular se ha convertido en un tema necesario para comprender la fisiología de múltiples sistemas celulares, sobre todo en células excitables. Sin embargo, poca atención se le ha dado a la participación del calcio en los eritrocitos, tradicionalmente catalogados como células no excitables eléctricamente. En esta célula, el calcio es un elemento crucial para la regulación, la función y la programación de muerte y remoción de los eritrocitos del sistema circulatorio. Como en otras células, el calcio intracelular libre en el eritrocito es regulado en forma muy precisa por un complejo sistema de homeostasis del calcio. Particularmente en los eritrocitos esta homeostasis requiere una regulación estrecha, debido a que pequeños incrementos en esta concentración citoplasmática de calcio ocasionan cambios que incluyen su muerte celular programada (eriptosis). Es por esta razón que en los últimos años se ha despertado mucho el interés por el estudio de las enfermedades metabólicas, circulatorias e intoxicaciones asociadas a una alteración de la homeostasis de este catión divalente. El hecho de que los eritrocitos no tengan orgánulos y por ende no tenga fuentes internas de calcio, simplifican el modelo y permiten estudiar la participación directa de los transportadores de calcio de la membrana plasmática como los fenómenos que regulan la homeostasis de calcio en el eritrocito. Este modelo experimental es de fácil y segura obtención lo que permiten que muchos de estos estudios se puedan realizar en humanos que particularmente presenten una enfermedad de interés para ser investigada.

PALABRAS CLAVE: ATPasa, canales, eriptosis, membranas, calcio intracelular libre.

ABSTRACT

The calcium is an essential element that participates not alone in the muscular contraction or in the formation of bone, but also in metabolic regulation, acting as an effector's cellular signals and/or as a second messenger and it is quite important in the cellular response to excitable stimuli. Nowadays, the study of intracellular calcium has turned into a necessary topic to understand the physiology of multiple cellular systems, especially in excitable cells. But in the case of erythrocytes a traditionally categorized as electrically unexcitable cell little attention has given to the participation of calcium ions in this system. Nevertheless, calcium is a crucial element for regulation, function and the programming of death and removal of erythrocytes from the circulatory system. As in other cells the intracellular free calcium concentration is precisely regulated by the complex process of calcium homeostasis. Particularly in erythrocytes this homeostasis needs a narrow regulation, due to very small increases in cytoplasm calcium concentration leads to important changes in these cells, including their programmed cell death (eryptosis). For this reason in the last years a lot of interest has woken up the study metabolic and circulatory diseases, as well as poisonings associated with the alteration of the homeostasis of this divalent cation. The fact that erythrocytes do not have organelles and do not have internal calcium reservoirs, simplify a lot the model and allows to study the direct participation of molecular calcium carriers through the plasma membrane, as the phenomena that regulates the homeostasis in erythrocytes. This experimental model is easy and sure, so many of these assays should be reliable to perform in humans that have a particular disease of research interest.

KEY WORDS: ATPase, channel, eryptosis, membrane, intracellular free calcium, regulation.

*Recibido: 5 de enero de 2007 Aceptado: 13 de marzo de 2007

¹Facultad de Medicina, Universidad de Juárez del Estado de Durango. Av. Universidad y Fanny Anitúa S/N. Durango, Dgo.

²Departamento de Bioquímica, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados. Av. IPN 2508, Zacatenco, Delegación Gustavo A. Madero, AP 14-740 México 07000 D.F. Tel (01-55) 50613955. Correo E: aquintanar69@hotmail.com, jcalder@cinvestav.mx

¿QUÉ ES EL CALCIO?

El calcio es un elemento químico, un metal alcalinotérreo con número atómico de 20; es el quinto elemento y el tercer metal más abundante en la corteza terrestre, sus compuestos constituyen el 3.64% del total de los compuestos de la tierra. El calcio como ión divalente es utilizado por las células para realizar y regular múltiples funciones.

El estudio de la función del calcio en el organismo humano adquirió gran relevancia desde finales del siglo XIX y principios del XX, cuando se reconoció su participación en la contracción muscular, sobre todo en la contracción cardíaca, confirniéndole al calcio una importancia adicional a su evidente participación estructural en el hueso. Aunado a lo anterior, esto permitió explicar las terribles consecuencias neurológicas, cardíacas y musculares debidas a la disminución o exceso de calcio en la sangre.

Entre 1930 y 1940 se propuso que el calcio podría ser no sólo efector de la contracción, sino también un regulador intracelular del propio proceso contráctil. Ya en los años 50 se propuso el papel regulador de la contracción cardíaca por el calcio, así como la participación de los transportadores con la entrada y salida de calcio, como parte de la regulación fina de los fenómenos involucrados en estos mecanismos. Adicionalmente, se empieza a reconocer el relevante papel funcional de reservorios intracelulares de calcio en la regulación del calcio intracelular libre.

Sin embargo, no es sino hasta los años 70 que el calcio adquiere una verdadera importancia como un sistema efector y regulador de múltiples respuestas celulares, tanto en células excitables como no excitables. Esto desata una gran cadena de estudios en donde se demuestra que el calcio cumple un papel fundamental en la respuesta y en la estimulación

neuronal, en la secreción tanto de glándulas salivales, en células adrenales y en otras células secretorias; además de su participación en el metabolismo y en la regulación de diferentes funciones en múltiples tipos de células.

Actualmente, se reconoce la participación fundamental del calcio en prácticamente todas las células y se le identifica plenamente como un control de sistemas a nivel intracelular (regulador), un segundo mensajero y un factor fundamental que puede iniciar o estar involucrado en diversas funciones celulares como efector, entre ellas: la formación de la matriz ósea, la contracción y la relajación muscular, la compensación del pH extra e intracelular, la regulación de múltiples enzimas y por ende efectos metabólicos complejos, en el potencial de membrana, en la despolarización celular, en la neuroconducción, en la activación e inactivación de factores que inician diversas acciones celulares, así como la transducción de señales que pueden influir en diversas y complejas funciones que incluyen a la diferenciación, la replicación y la muerte celular programada.

Los efectos del calcio dependen básicamente de sus concentraciones como ión libre, las cuales a su vez dependen de los sistemas de entrada y salida de calcio y de la capacidad amortiguadora de la célula, los cuales principalmente son regulados por la presencia de orgánulos como el retículo endoplásmico y las mitocondrias que son capaces de secuestrar calcio, así como a la existencia de macromoléculas y contraiones con alta afinidad por calcio (1, 2).

¿QUÉ ES EL CALCIO LIBRE?

Por sus características químicas el calcio tiene una gran tendencia a formar sales de manera que solo una pequeña proporción del mismo puede encontrarse como ión libre y es en esta forma iónica como puede entrar y sa-

lir de las células y también como puede interaccionar con diferentes macromoléculas para ejercer sus acciones en las células. En el plasma la fracción iónica de calcio es de 1.10-1.25 mM y constituye aproximadamente entre el 45 y el 50% del calcio plasmático total (2.20-2.50 mM). Por otra parte, debido a las concentraciones existentes de proteínas, fosfatos, carbonatos, ácidos orgánicos y a la baja concentración de calcio total (10-100 μ M) que existen en el interior de las células, la forma iónica del calcio intracelular es notablemente baja, alcanza solo una concentración de 10 a 150 nM, lo que hace necesario un rápido y eficiente sistema de salida y/o de secuestro en orgánulos para evitar tanto su precipitación formando sales insolubles de calcio en el propio citoplasma, así como evitar su acumulación.

La membrana plasmática mantiene un gradiente de calcio, donde la concentración externa de calcio es del orden milimolar y la concentración del compartimiento intracelular está en el rango nM, esto es hasta seis órdenes de magnitud mayor en el líquido extracelular, generando un enorme gradiente de concentración hacia el interior, lo que provoca gran dificultad para su salida y una gran tendencia y facilidad para su entrada (3).

Por lo anterior es necesario conocer las concentraciones de calcio intracelular libre para entender y estudiar los posibles efectos regulatorios que el calcio ejerce en la célula, debido a que la evaluación del calcio total no proporciona la información necesaria sobre su papel regulador en una célula en particular. La concentración en el orden nanomolar de calcio intracelular libre en el interior de la célula, se explica también por la alta afinidad que por el calcio muestran las proteínas que requieren ser reguladas por este ión. Aun cuando algo similar ocurre con las proteínas sensibles al

calcio en el plasma, su afinidad por calcio es menor, debido a que en este compartimiento la concentración de calcio es mucho mayor y consecuentemente la fracción iónica en el plasma también.

En general, los aniones que forman las sales de calcio constituyen por sí mismos una parte importante de los sistemas amortiguadores de calcio libre, que junto con los sistemas de transporte en membranas permiten controlar no solo las concentraciones del calcio útil para la regulación, sino que a su vez permiten que el calcio no precipite en el interior o exterior de las células.

IMPORTANCIA DEL CALCIO INTRACELULAR LIBRE EN LAS CÉLULAS

El calcio tiene una importancia fundamental desde el punto de vista bioquímico y fisiológico de todas las células. La abundancia de las funciones intracelulares en las que participa el calcio, se debe a que este ión actúa como un modulador de varios procesos celulares, así como segundo mensajero intracelular. El término modulador se refiere a la capacidad de un átomo, molécula o ión para modificar un proceso celular que ocurre en un momento determinado. Así por ejemplo, el calcio facilita o inhibe el transporte transmembranal de algunos solutos, la actividad de varias enzimas y la permeabilidad de diversos iones de una gran variedad de células. Por otra parte, el término segundo mensajero se refiere a la capacidad de un ión o una molécula para actuar como intermediario entre una señal específica en la superficie de la célula que puede ser la unión de una hormona a su receptor, o la misma despolarización de la membrana y la inducción de un determinado proceso celular, lo que se logra promoviendo un aumento transitorio en la concentración del mensajero secundario en respuesta a la señal.

En este contexto, el calcio participa como segundo mensajero y como efector en diversas vías de transducción de señales o de vías efectoras, en la regulación de la formación de otros segundos mensajeros y diversos mecanismos. También es importante en la organización del citoesqueleto, la interacción con moléculas de adhesión celular, en los mecanismos de remodelación tisular, en la producción y la liberación de hormonas, en la regulación directa de enzimas metabólicas, en la activación de genes de respuesta inmediata y mediata, en la comunicación intra e intercelular y en la regulación de la expresión génica. Así mismo, el calcio ejerce un papel preponderante en los procesos de diferenciación celular y muerte celular programada (apoptosis) que en los últimos años han sido reconocidos y ampliamente estudiados (4).

IMPORTANCIA DEL CALCIO INTRACELULAR LIBRE EN CÉLULAS EXCITABLES

Además de las funciones que el calcio realiza en todas las células, en particular en las células excitables el calcio realiza otras funciones de gran importancia. En estas células el calcio está involucrado en funciones tales como: exocitosis de neurotransmisores en las neuronas, la contracción muscular y la excitación-contracción de células cardíacas además de la excitación-liberación de neurotransmisores de neuronas sensoriales, siendo en las terminales sinápticas donde el calcio induce la liberación de neurotransmisores. Una célula excitable es aquella célula que puede generar cambios en su potencial de membrana en respuesta a un estímulo físico o químico y responder a estos cambios a través de proteínas sensibles a los cambios en el voltaje de membrana, generando cambios en la polarización de la misma, logrando hiperpolarizaciones transitorias y/o depolarizaciones, es decir ha-

cen respectivamente menos o más negativo el valor del potencial de membrana con respecto a su valor en el reposo. Estos cambios transitorios se generan en las células excitables gracias a sus complejos y específicos sistemas de transporte, para finalmente generar las señales eléctricas que viajan hacia su sitio efector.

El carácter transitorio de los incrementos en el calcio intracelular además de implicar los sistemas de remoción de calcio requiere que los canales se inactiven y se vuelva a la condición de reposo. La dependencia al calcio de las células excitables hace que las mismas sean más sensibles a los cambios en su concentración tanto en el plasma como en citoplasma. Si estos cambios se sostienen temporalmente pueden generar consecuencias mortales, ya que tanto el incremento como la disminución de calcio en el plasma, afectan de manera extrema a las células excitables del sistema nervioso central y periférico, a las células cardíacas y a las células musculares. Un incremento de calcio en el plasma o líquido extracelular genera una flacidez muscular, irritabilidad neuronal del sistema nervioso central y falla cardíaca entre otras alteraciones; mientras que la disminución del calcio plasmático nos lleva a tetania muscular y como consecuencia de esto en el músculo del diafragma puede producir paro respiratorio.

MECANISMOS QUE MANTIENEN EL CALCIO INTRACELULAR

El incremento de calcio intracelular libre puede generarse por varios mecanismos que modifican el influjo de calcio transmembranal: i) Canales de calcio operados por voltaje, (VOC del inglés "voltage open channels"), los cuales permiten el rápido influjo masivo de calcio hacia el citosol tras una despolarización de la membrana plasmática. ii) Canales de calcio operados por ligandos (ROC del inglés

"receptor open channels"), controlados por varios agonistas (por ejemplo, adrenalina), que también abren el canal y permiten el influjo de calcio al interior. iii) Liberación de calcio de los reservorios intracelulares, en los que el influjo de calcio a través de la membrana plasmática, puede a su vez disparar la liberación de calcio almacenado en una serie de reservorios intracelulares como lo es el retículo endoplásmico, la mitocondria y el aparato miofibrilar.

La entrada de calcio al citoplasma se realiza principalmente a través de los canales de calcio presentes en la membrana plasmática, y la concentración del calcio intracelular libre se mantiene normalmente a tan bajos niveles mediante la interacción del calcio con otras proteínas acarreadoras o amortiguadoras de calcio. De tal forma que, alteraciones en esta precisa regulación del calcio intracelular libre que sobrepasen esta capacidad amortiguadora de calcio en las células, pueden alterar drásticamente la fisiología celular. La salida de calcio de los orgánulos al citoplasma también está mediada por canales de calcio y aprovecha la diferencia de concentración entre el retículo y el citoplasma (1 mM en el retículo y 100 nM en el citoplasma). En general, el incremento de calcio en el citoplasma es un efecto concertado de los dos fenómenos, es decir la salida de calcio del retículo y la entrada de calcio del líquido extracelular al citoplasma y predominará uno u otro dependiendo de la célula o del estímulo que induce el incremento de calcio intracelular como se muestra en la figura 1.

Por otro lado, los reservorios intracelulares del calcio pueden estar relacionados con el retículo endoplásmico mediante la acción de otros segundos mensajeros tales como el inositol trisfosfato (InsP_3) y el mismo calcio, los cuales se unen con alta afinidad a sus respectivos receptores. De

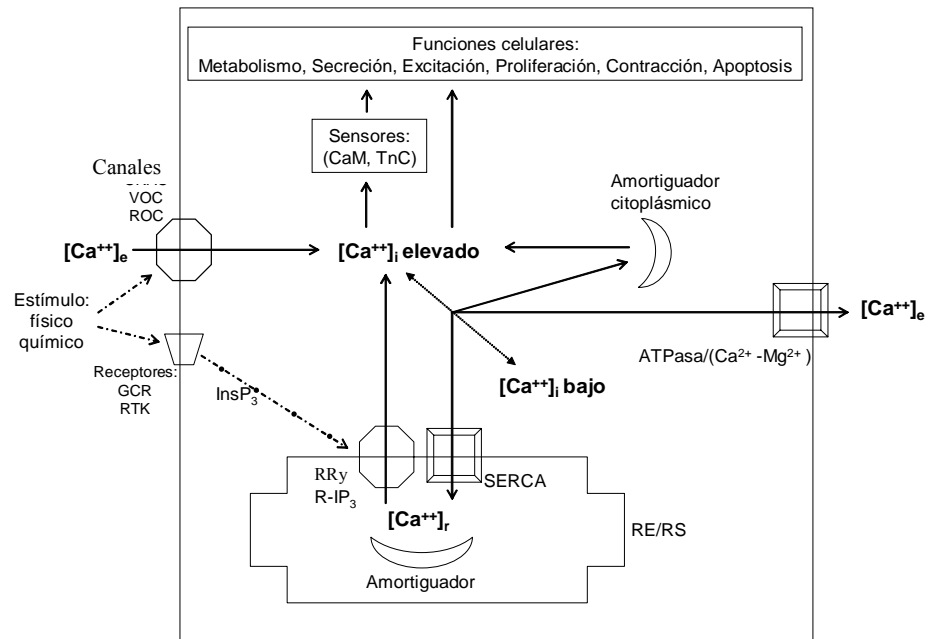


Figura 1. Esquema de los mecanismos que regulan la concentración de calcio intracelular libre en las células. La entrada de calcio al citoplasma es principalmente a través de los canales de calcio operados por ligando (ROC del inglés "receptor operated channels") operados por voltaje (VOC del inglés "voltage operated channels") La concentración de calcio intracelular libre es mantenida a bajos niveles mediante la interacción del calcio con otras proteínas acarreadoras y/o amortiguadoras de calcio. El calcio intracelular libre es coordinadamente regulado por varias proteínas membranales como los intercambiadores sodio/calcio de la membrana plasmática y varias ATPasas de calcio tanto de membrana plasmática como de retículo endoplásmico/sarcoplásmico (RE/RS): ATPasa/(Ca^{2+} - Mg^{2+}) de membrana plasmática, ATPasa de retículo endoplásmico (SERCA del inglés "sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase"). Receptores que se acoplan a proteínas G (GCR), receptores modulados por tirosinafosforilasas (RTK). Los reservorios intracelulares del calcio están relacionados con el RE/R mediante la acción de segundos mensajeros tales como el inositol trisfosfato (InsP_3) y el mismo calcio, que se unen con alta afinidad a sus sitios receptores. El RE/RS posee dos tipos diferentes de canales liberadores de calcio estructuralmente relacionados entre sí: el receptor de R- IP_3 y el receptor a rianodina (RRy). La concentración elevada de calcio libre en citoplasma está mediada por sensores como la calmodulina (CaM) o la troponina C (TnC) para la regulación de una gran variedad de actividades celulares. Las líneas discontinuas indican que metabolito actúa como segundo mensajero para generar una respuesta (--->---).

modo tal que cuando el calcio intracelular libre se incrementa al liberarse calcio del retículo endoplásmico, éste es liberado por los canales de calcio que son operados por ligandos, los cuales son estructural y funcionalmente muy diferentes a los canales de calcio presentes en la membrana plasmática. El retículo endoplásmico posee dos tipos diferentes de canales liberadores de calcio los cuales están estructuralmente relacionados entre sí. Uno de ellos es el receptor a InsP_3 y el otro es el canal liberador de calcio que es sensitivo a la rianodina, comúnmente conocido como receptor a rianodina (RRy), el cual fue primeramente iden-

tificado en el músculo como un mediador en el mecanismo de liberación de calcio inducida por el propio calcio (5).

El incremento de la concentración de calcio no puede ser un evento sostenido en el tiempo, es necesario que a una señal dada se genere un incremento temporal (de 100 a 1000 nM), lo que implica necesariamente que una vez que estos alcanzan el máximo del incremento, se produzca una rápida reducción de los niveles de calcio intracelular libre, por ello es esencial que casi de manera simultánea a la apertura de los canales de calcio de membrana se activen los sistemas que

lo reducen, sacándolo de la célula o secuestrándolo en los orgánulos correspondientes.

La reducción del calcio citoplásmico se lleva a cabo por bombas (transportadores activos primarios-dependientes de ATP) llamadas calcio-ATPasas por su capacidad de romper ATP para obtener la energía y poder llevar el calcio a un compartimiento de mayor concentración, es decir, transportar al calcio en contra de su gradiente. Hay dos tipos generales, la calcio-ATPasa de membrana plasmática (PMCA por sus siglas en inglés "pump membrane calcium ATPase") y la calcio-ATPasa de retículo endoplásmico (SERCA del inglés "sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase"). Ambos sistemas de transporte tienen una alta afinidad por calcio, que está en el rango de $1 \mu\text{M}$ y una capacidad de transporte de 0.5 nM Ca/mg de proteína/seg, lo que permite cambiar el estado estacionario intracelular de calcio y hacer que la concentración de calcio se reduzca notablemente hasta regresar a $10\text{-}100 \text{ nM}$, esto es esencial para revertir los efectos inducidos por su incremento. Adicionalmente, algunas células presentan un intercambiador sodio/calcio en la membrana plasmática, es un transporte activo secundario que tomando la energía del transporte de sodio pueden transportar calcio en contra de su gradiente, este suele tener menor eficiencia de transporte, con una K_m mayor ($10\text{-}15 \mu\text{M}$) y una capacidad de transporte menor (0.1 nmol Ca/mg de proteína/seg) que las ATPasas y participar solo parcialmente para alcanzar el estado estacionario de calcio en el reposo.

La concentración de calcio intracelular libre también depende de sistemas amortiguadores intracelulares e intrarreticulares; los amortiguadores de calcio más importantes son las proteínas que pueden unir calcio y no responder a esta interacción, es decir

macromoléculas que pueden unirlo y modificar la concentración de calcio intracelular libre, pero sin funciones debido a esta unión. Tales sistemas pueden ser especializados para el secuestro y la regulación de calcio, como por ejemplo la calsecuestrina (kd de $600 \mu\text{M}$) y la calreticulina (kd de $250 \mu\text{M}$) que se encuentran en el retículo sarcoplásmico y el endoplásmico. Evidentemente existen proteínas que pueden unir calcio y con ello participar en la reducción del calcio intracelular libre, sin embargo, si estas proteínas al unir calcio desarrollan una función a nivel celular, no se consideran en el sistema amortiguador, tal es el caso de calmodulina o la troponina-C que puede unir eficientemente calcio (kd aproximado de $1 \mu\text{M}$), pero que una vez formado el complejo activa a otros sistemas protéicos, como el propio sistema de salida de calcio, la contracción muscular o diversos efectores intracelulares (2, 5).

CALCIO INTRACELULAR LIBRE EN ERITROCITOS

En el caso del eritrocito, como célula no excitable sin núcleo y sin orgánulos, la importancia del calcio intracelular libre fue ignorada por mucho tiempo, solo recientemente se le ha dado importancia al estudio de este ión en los fenómenos regulatorios de estas células. Los experimentos con ionóforos de calcio (A12387 y ionomicina), que permiten incrementar las concentraciones de calcio intracelular libre, han mostrado la gran importancia que tiene este catión divalente en el eritrocito, no solo en sus funciones específicas dentro del mismo, sino que es esencial para mantener la forma, la estructura y la estabilidad. En este contexto, las células tratadas con ionóforos de calcio, adquieren en cuestión de minutos una forma esférica caracterizada por espiculaciones, que dependiendo del tamaño, la forma y la distribución se podrán nombrar como

equinocitos, es decir eritrocitos con proyecciones más cortas y regulares o como acantocitos, eritrocitos que muestran espículas irregulares y puntiagudas. Estas alteraciones de su morfología celular son evidentemente muy poco estables y generan una rápida hemólisis que se puede poner en evidencia con pruebas de hemólisis osmótica, mecánica, química o térmica.

Recientemente la concentración de calcio intracelular libre también se ha involucrado fuertemente como parte esencial del inicio, propagación y sistema efector de la apoptosis de los eritrocitos (eritosis) (6).

REGULACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE CALCIO INTRACELULAR LIBRE EN ERITROCITOS

En los eritrocitos los valores de la concentración de calcio intracelular libre, son de 10 a 60 nM dependiendo de la técnica empleada. Las técnicas más utilizadas son las de fluorescencia, empleando diversos fluoróforos (Fluo, Fura, Indo, Quin, Rhod, BAPTA) que tienen una afinidad entre 0.1 a $6 \mu\text{M}$ y cambian su fluorescencia al interactuar con el calcio. Sin embargo, la variación en la sensibilidad de los diferentes fluoróforos depende de la constante de unión a calcio y de las condiciones de fluorescencia de la célula, lo que lleva a este rango de concentración considerada como normal (10 a 60 nM), aun cuando cada prueba se realiza con curvas de calibración particulares. Sin embargo, a pesar de la gran sencillez de los eritrocitos en cuanto a su abundancia, facilidad de obtención y posibilidades de manejo, se dificulta estudiarlos por la presencia de la hemoglobina, proteína que además de ser muy abundante, tiene color en un amplio rango del espectro visible, manifiesta fluorescencia intrínseca y cuenta con gran capacidad de apagamiento de la luz, además de ser capaz de res-

ponder a condiciones oxido-reductoras y a cambios de pH.

Otra prueba que frecuentemente se usa en eritrocitos para estudiar la concentración de calcio intracelular libre es la espectroscopía de resonancia magnética nuclear de compuestos fluorinados, los cuales se calibran y ajustan empleando un quelante de calcio para conocer la diferencia en el espectro, debida a la interacción del calcio con el flúor. Esta técnica elimina las dificultades antes mencionadas con los fluoróforos, pero es más cara y se requiere de un equipo más sofisticado.

Aún con las dificultades indicadas para conocer la concentración de calcio intracelular libre en el eritrocito, es posible encontrar parámetros normales generales y experimentos comparativos, que permiten conocer bajo una misma condición experimental los cambios en la concentración del calcio intracelular libre en un bloque de estudio o trabajo, o bajo ciertas condiciones experimentales de manera confiable y cuantitativa (7).

MECANISMOS QUE INFLUYEN EN LA CONCENTRACIÓN DE CALCIO INTRACELULAR LIBRE EN LOS ERITROCITOS

Los mecanismos que mantienen la concentración de calcio intracelular libre en los eritrocitos, son en general similares a los empleados por células no excitables, incluyendo la entrada, la salida y el amortiguamiento. Sin embargo, es importante recordar que los eritrocitos no cuentan con orgánulos intracelulares, lo cual lo imposibilita para emplear los reservorios intracelulares en el control del calcio intracelular libre, hecho que simplificaría el manejo y el estudio de los efectos del calcio intracelular libre en estas células.

Los sistemas de entrada de calcio en los eritrocitos no han sido totalmente caracterizados. Se ha demostrado la

entrada de calcio al eritrocito por canales catiónicos no selectivos dependientes del estado de óxido-reducción del eritrocito, ya que se ha observado que el daño oxidativo, es decir el incremento de la condición oxidante sobre la antioxidante en el eritrocito, caracterizada básicamente por una disminución de la concentración de glutatión reducido, lo cual abre permeabilidades no específicas a cationes, permitiendo el incremento de calcio intracelular libre y empleando este incremento como un sistema efector del daño oxidativo para inducir respuestas en la célula. Por otro lado para mantener el estado estacionario de la concentración de calcio intracelular libre en el eritrocito se requiere la salida del mismo de manera eficiente, para ello el eritrocito cuenta con la ATPasa de calcio dependiente de magnesio, tipo PMCA4 (debido a que se encuentra en la membrana plasmática y es una isoforma tipo 4 la que se encuentra en eritrocitos humanos) y es activada por calmodulina. El incremento de calcio intracelular libre permite de inmediato que el calcio libre se una a la calmodulina y se active la ATPasa de calcio, la cual a su vez expulsa calcio del interior de eritrocito en contra de gradiente hacia el plasma. En los eritrocitos, al igual que en otras células no excitables no se ha demostrado la participación del intercambiador sodio/calcio en la salida de calcio.

Los únicos sistemas moleculares amortiguadores que existen en los eritrocitos son las proteínas y las sales que contienen estas células, sin embargo aun estos son limitados ya que la proteína más abundante en el eritrocito es la hemoglobina (90 % de las proteínas intracelulares) y la misma no tiene gran afinidad por calcio y no cuenta con sitios estereoespecíficos, por lo que la única forma de unión sería a través de la unión electrostática, cuya afinidad está muy por debajo de

la afinidad de la ATPasa para su salida, por lo cual la retención de calcio por amortiguadores intracelulares sólo depende de la capacidad de formación de algunas sales con cloro y fosfato y la unión a algunas proteínas, que a su vez están limitadas por la propia concentración de calcio (1, 8).

FUNCIONES DEL CALCIO INTRACELULAR LIBRE EN LOS ERITROCITOS

El calcio intracelular libre afecta la elasticidad, la estabilidad, la forma, el volumen, la estructura y algunas funciones intracelulares del eritrocito. Estabiliza al citoesqueleto a través del complejo calcio-calmodulina, manteniendo la estructuración espectrina-actina y espectrina-anquirina. De este modo, un incremento del calcio intracelular libre induce una serie de cambios tales como: i) reducir el volumen celular, ii) aumentar la fragilidad de la membrana, iii) alterar la estructura y organización del citoesqueleto, activando proteasas específicas para el citoesqueleto (Fig. 2), todo lo cual altera la morfología de los eritrocitos, generando los llamados equinocitos en los que se reduce la elasticidad haciendo mas rígida la estructura, aumentando así la posibilidad de ruptura en las presiones capilares. A concentraciones de calcio intracelular mayores a $0.1 \mu\text{M}$ la constante de unión de calcio-calmodulina reduce la afinidad de la proteína 4.1 a la región espectrina-actina, lo cual conlleva a un debilitamiento de la red del citoesqueleto del eritrocito. También se ve afectado el dominio citoplasmático de la banda 3 y su unión al complejo espectrina-anquirina, debilitando aun más la trama de citoesqueleto y afectando la elasticidad y estructura del eritrocito (9). Estos cambios conformacionales que se generan con un incremento de calcio intracelular libre, se han observado en patologías de importancia médica como anemia, diabetes e hipertensión.

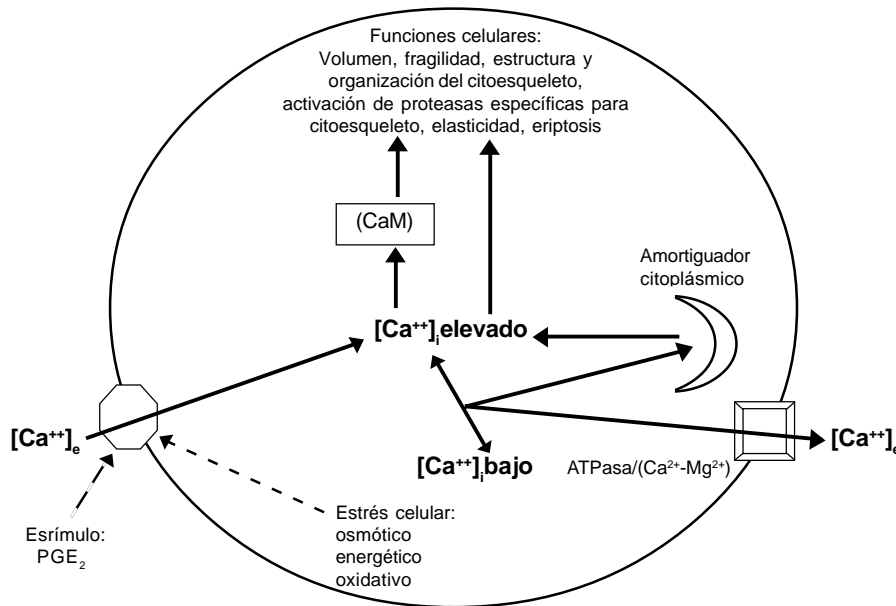


Figura 2. Esquema de los mecanismos que regulan la concentración de calcio intracelular libre en los eritrocitos. Canales de calcio intracelular libre $[Ca^{2+}]_i$, calcio extracelular libre $[Ca^{2+}]_e$ y ATPasa de calcio de la membrana plasmática $ATPasa/(Ca^{2+}-Mg^{2+})$.

La correlación que presenta el incremento de la concentración de calcio intracelular libre con los cambios descritos, también se presentan en eritrocitos envejecidos como un mecanismo que permite la remoción de los mismos de la circulación, realizando como se ha descrito, un proceso de eriptosis (6).

Así mismo, es posible encontrar incremento de la concentración de calcio intracelular libre tanto en procesos tóxicos, en infecciones virales y parasitarias, así como en alteraciones metabólicas, como ya se mencionó.

RELACIÓN ENTRE EL CALCIO INTRACELULAR LIBRE Y LAS ENFERMEDADES

Ya hemos mencionado para el caso de los eritrocitos, los cambios que suceden en ellos si se introduce artificialmente calcio por medio de un ionóforo de calcio, hacen que las células inicien la eriptosis y provoca que sean hemolizadas. Estos cambios a su vez, pueden estar involucrados con diver-

sas enfermedades como es en el caso del daño renal crónico, en el que se correlaciona el incremento en la remoción de eritrocitos por eriptosis o la hemólisis en sangre, con diferentes grados de daño en el sistema renal debida a la sobrecarga de proteínas, básicamente por la formación de cilindros de hemoglobina en los glomérulos renales, los cuales pueden condicionar al organismo para desarrollar enfermedad renal crónica, que puede evolucionar y llevarla a una insuficiencia renal crónica, con consecuencias graves e irreversibles en el organismo (4, 8).

Por todo lo expuesto anteriormente, la evaluación del calcio intracelular libre puede, en este sentido ser un indicador del impacto y la evolución de las enfermedades en el contexto de la fisiología celular e indicarnos el grado de daño y la forma como evolucionan los diversos tratamientos establecidos para enfermedades como la diabetes, la hipertensión, los daños oxidativos, los daños por agentes tóxicos, las en-

fermedades parasitarias o virales, así como indicadores del correcto desarrollo sistémico o en particular como indicadores del proceso de maduración y desarrollo del sistema sanguíneo (4, 10, 11).

Así mismo, por experimentos *in vitro* se ha propuesto que el uso de bloqueadores de canales de calcio o quelantes de calcio extra e intracelulares, pueden tener efectos benéficos y revertir o evitar los efectos del incremento de calcio intracelular en diversos daños celulares. Por tanto, en enfermedades tales como la hipertensión arterial los mecanismos moleculares que subyacen al empleo de bloqueadores de canales de calcio pueden estar ejerciendo sus efectos favorables, en esta extremadamente fina regulación del calcio intracelular libre (12, 13). Esta nueva perspectiva de enfoque abre caminos importantes en el uso de bloqueadores de calcio (nuevos y conocidos) para estudiar los posibles mecanismos fisiopatológicos de daño de otros padecimientos que cursen con incrementos de calcio intracelular libre.

Seguramente estamos al inicio de la nueva óptica de estudio del calcio intracelular libre, al considerarlo directamente como un efector importante en diversas enfermedades, por lo que se precisa cuantificación, estudios diagnósticos y su control para el tratamiento irán tomando forma cada vez con mayor claridad en una gran cantidad de padecimientos de diversas índole que como factor común tienen el incremento del calcio intracelular libre. Y es precisamente en este contexto, que su estudio en los eritrocitos será un modelo simplificado y de fácil acceso, propio de cada uno de los pacientes que ayudarán a comprender y ayudar a resolver varias de las enfermedades que presentan cambios sutiles o desajustes en la regulación del calcio intracelular libre.

REFERENCIAS

1. Benaim G (2004) La Ca^{2+} -ATPasa de la membrana plasmática como enzima clave en la homeostasis intracelular del calcio. Estimulación por etanol y otros efectores. *Acta Cien Ven.* 55:304-314.
2. Carafoli E, (2002) Calcium signaling: A tale for all seasons. *Proc Natl Acad Sci USA.* 99(3):1115-1122.
3. Díaz Horta O (2003) El ion calcio: su regulación y función en la célula β pancreática *Rev Cuba Endocrinol.* 14(3).
4. Mansilla-Olivares A (2004) El calcio, átomo detonante de la vida y la función celular. *Cir Ciruj.* 72(2):139-151.
5. Saris NEL, Carafoli E (2005) A historical review of cellular calcium handling, with emphasis on mitochondria. *Biochemistry (Moscow).* 70(2):187-94.
6. Quintanar-Escorza MA, Calderón-Salinas JV (2006) Eriptosis: La apoptosis del eritrocito. *REB.* 25(3): 85-89.
7. Takahashi A, Camacho P, Lechleiter J, Herman B (1999) Measurement of intracellular calcium. *Physiol Rev.* 79:4.
8. Calderón-Salinas JV, Quintanar-Escorza MA, González-Martínez MT, Hernández-Luna CE (1999) Lead and calcium transport in human erythrocyte. *Hum Exp Toxicol.* 18(5):146-153.
9. Quintanar-Escorza MA (2006) Efectos de la exposición a plomo sobre la homeostasis del calcio intracelular libre en eritrocitos humanos. Tesis de doctorado. Departamento de Bioquímica CINVESTAV.
10. Liu F, Mizukami H, Sarnaik S, Ostafin A (2005). Calcium-dependent human erythrocyte cytoskeleton stability analysis through atomic force microscopy. *J Struct Biol.* 150: 200-210.
11. Lang KS, Lang PA, Bauer C, Durantón C, Wieder T, Huber SM, Lang F (2005) Mechanisms of suicidal erythrocyte death. *Cell Physiol Biochem.* 15 (5):195-202.
12. 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. *Toxicol Appl Pharmacol.* doi:10.1016/j.taap.2006.10.016.
13. Carafoli E, Santella L, Branca D, Brini M (2001) Generation, control, and processing of cellular calcium signals. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 36(2):107-260.

MUERTE APOPTÓTICA EN *Drosophila melanogaster* Y EN VERTEBRADOS SUPERIORES*

Olivia Vázquez Martínez, Verónica Morales Tlalpan y Mauricio Díaz Muñoz

RESUMEN

La apoptosis o muerte celular genéticamente programada es un mecanismo crucial durante el desarrollo de los organismos, por el cual se eliminan células dañadas, infectadas o sin ningún destino en el organismo adulto. La falta de coordinación en el proceso apoptótico se asocia a la aparición de padecimientos como el cáncer, insuficiencia cardíaca, enfermedades autoinmunes e infertilidad. La apoptosis es un fenómeno evolutivamente conservado a lo largo de la escala filogenética. Estudios experimentales con organismos genéticamente menos complejos que el mamífero, como la *Drosophila*, han ayudado a dilucidar una gran parte de la vía apoptótica. En el presente trabajo se ofrece una panorámica de la importancia biológica de este proceso con base en la experimentación realizada en otros organismos experimentalmente más accesibles.

PALABRAS CLAVE: Muerte celular genéticamente programada, *Drosophila melanogaster*, mamíferos.

ABSTRACT

Programmed cell death or apoptosis is a crucial mechanism to eliminate damaged or infected cells, as well as cells that disappear during the embryonic development. Failure in the coordination of this process results in pathological consequences such as cancer, cardiac insufficiency, autoimmune diseases and infertility. Apoptosis is a phenomenon conserved along the evolutionary progression. The experimental studies in genetically less complex organism than mammals, have given insights into the molecules and events related to apoptotic pathways. We offer an overview about the biological importance of apoptosis, and point out that the most relevant information about this process is based in basic research done in more accessible organisms.

KEY WORDS: Genetically programmed cell death, *Drosophila melanogaster*, mammals.

GENERALIDADES DEL PROCESO APOPTÓTICO

La apoptosis es un fenómeno altamente complejo que se considera como una forma de muerte celular programada y que ocurre durante el desarrollo embrionario, en ejemplos de procesos homeostáticos en el organismo maduro, así como en ciertas patologías.

Apoptosis es un término derivado del griego y está conformado por 2 vocablos: apo - proveniente de y ptosis - que cae, por lo que de ma-

nera genérica hace referencia al evento de caída de hojas y pétalos que presentan plantas y flores. Es un serie de eventos que engloba mecanismos de regulación muy eficientes y genéticamente conservados a lo largo de la escala filogenética. Es crucial durante el desarrollo embrionario eliminando células dañadas, infectadas o destinadas a desaparecer durante la morfogénesis, así como para mantener la homeostasis celular en los tejidos adultos (1). La apoptosis se

considera como un mecanismo de control homeostático/reostático que aunque implica la destrucción de la integridad celular, es necesario para el funcionamiento y conformación correctos de tejidos y órganos. Los cambios homeostáticos se dan alrededor de un punto de equilibrio y amortiguan las variaciones, mientras que los cambios reostáticos implican cambios en el punto de equilibrio y favorecen nuevas formas de control.

Los tejidos durante el desarrollo ontogénico están constantemente

*Recibido: 15 de agosto de 2006 Aceptado: 13 de marzo de 2007

Departamento de Neurobiología Celular y Molecular. Instituto de Neurobiología, Campus UNAM-Juriquilla, Querétaro, México. C. P. 76230. Tel y fax: (442) 238-1035 Correo E: vazquez@inb.unam.mx

proliferando y en recambio, por lo que el tamaño y la forma del órgano es el resultado de un equilibrio entre la proliferación y la muerte celular (2). Algunas características comunes a la progresión del ciclo celular y al proceso apoptótico son la pérdida de adhesión, la disminución del tamaño celular y la reorganización nuclear.

La muerte celular por apoptosis es un mecanismo conservado evolutivamente y se ha reconocido principalmente en una gran gama de organismos, desde levaduras hasta mamíferos. Incluso entidades como los virus, tienen mecanismos para adaptarse y contender con este fenómeno durante su ciclo de infección en una célula hospedera. Por ejemplo, ante un ataque viral la célula afectada desencadena procesos de defensa, que incluye la activación de la apoptosis, para limitar la replicación y la expansión viral. Sin embargo, los virus cuentan con recursos fascinantes y estrategias efectivas para evadir la respuesta inmune y la iniciación del proceso apoptótico (3).

En humanos, alteraciones en la regulación de la apoptosis se asocia a enfermedades como: cáncer, padecimientos del corazón, inmunodeficiencias, desórdenes que cursan con neurodegeneración, deficiencias hematopoyéticas e infertilidad (4, 5).

ADAPTACIONES CELULARES A LA APOPTOSIS

Después de recibir la señal de inicio de muerte o al perder el estímulo de supervivencia, se activa una maquinaria molecular que desencadena la muerte apoptótica. Durante el proceso se presentan cambios bioquímicos y morfológicos en casi todos los organelos subcelulares. Las células apoptóticas tienen una morfología característica: aparición de protube-

rancias en la membrana, reducción del tamaño celular, condensación nuclear y fragmentación del DNA.

Por ejemplo, en la membrana plasmática se expresan epítopes específicos que se asocian al reconocimiento y la posterior remoción del remanente celular por fagocitos. Uno de estos epítopes es el lípido de membrana fosfatidilserina, que al ser translocado de la monocapa interna a la externa de la membrana plasmática, ha sido empleado como indicador de que la célula se encuentra en apoptosis activa (6). Existen receptores de muerte localizados en la superficie celular, que se caracterizan por tener un dominio extracelular rico en cisteínas y que al unir a su ligando específico promueven la muerte celular programada. Estos receptores pertenecen a la familia de proteínas de los Factores de Necrosis Tumoral (TNF).

Un evento clave de la apoptosis ocurre en el citoplasma, y es la activación de proteasas especializadas llamadas caspasas, las cuales son iniciadoras y efectoras responsables de desencadenar muchos de los mecanismos bioquímicos y metabólicos que caracterizan el proceso (7). Las caspasas (en inglés "caspases: cysteinyl aspartate-specific proteases") son cisteín-proteasas que reconocen y cortan a sus sustratos en sitios contiguos a residuos de ácido aspártico. Normalmente se expresan como zimógenos inactivos (pro-caspasas), y se componen de un pro-dominio de longitud variable, seguido por una región larga y una corta donde se encuentran los sitios de reconocimiento al sustrato y el sitio catalítico. Usualmente las caspasas se han dividido en dos tipos: las caspasas iniciadoras (tipo I) y las caspasas ejecutoras (tipo II), según el papel secuencial que desempeñan en el proceso apoptótico (8, 9).

De manera notable, la mitocondria destaca como un factor determinante durante la apoptosis. Una forma clásica de apoptosis conlleva la liberación desde la mitocondria del citocromo C y otros factores inductores y que eventualmente activan las enzimas caspasas. Otras proteínas mitocondriales que pertenecen a la familia Bcl2 (del inglés "**B-cell lymphoma 2**"), actúan como sensores importantes de señales extra e intracelulares y regulan positiva y negativamente el proceso apoptótico. Otros factores mitocondriales que influyen en la apoptosis incluyen aspectos de mal funcionamiento del organelo, como alteraciones en la fosforilación oxidativa, el potencial de membrana y la capacidad de amortiguar los niveles del Ca^{2+} citoplásmico. Las alteraciones mitocondriales relacionadas a la apoptosis, usualmente se asocian con alteraciones en la permeabilidad de la membrana interna mitocondrial (7).

La activación de las caspasas requiere de la interacción con el citocromo C liberado de la mitocondria, y se lleva a cabo en un complejo macromolecular conocido como apoptosoma. En un principio fue descrito en el nematodo *C. elegans*, pero ha sido reconocido en todos los metazoarios hasta ahora estudiados. El apoptosoma presenta una estructura tetramérica constituida por proteínas conocidas como CED-4 (del inglés "**cell death abnormality**") en *C. elegans*, Apaf-1 (del inglés "**apoptosis activating factor-1**") en mamíferos y ARK (del inglés "**apoptosis related killer**") en *Drosophila melanogaster*.

También se presentan cambios distintivos en el núcleo celular durante la apoptosis. Al microscopio electrónico, en la fase temprana hay condensación de la cromatina, para

formar masas uniformemente densas; el nucléolo presenta disposición periférica de la cromatina con formación de gránulos osmiofílicos hacia el centro del núcleo. Eventualmente la cromatina se compacta en grado extremo y el nucléolo termina por desintegrarse.

Además de los elementos ya mencionados, existen otros reguladores del proceso apoptótico entre los que se encuentran: aumentos de Ca^{2+} citosólico, acumulación de cAMP, activación de la proteína cinasa C, activación de cinasas de residuos de tirosina, la producción de ceramidas, la intervención del retículo endoplásmico a través de la actividad de chaperonas conocidas como reticulinas y otros más (7).

Las células apoptóticas son ingeridas y digeridas por células vecinas o macrófagos, sin desencadenar ninguna respuesta inflamatoria. Es esta desaparición y procesamiento silenciosos de los cuerpos apoptóticos generados lo que hace que la apoptosis sea considerada por muchos autores como un tipo de muerte celular fisiológica.

MODELOS EXPERIMENTALES

Muchos grupos de investigación se han esforzado para llegar a entender el proceso apoptótico y han recurrido a modelos experimentales menos complejos que el mamífero para poder dilucidar los pasos de este complejo fenómeno.

Ya que se trata de un proceso evolutivamente conservado, organismos como el nemátodo *Caenorhabditis elegans* y la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* han sido útiles para estudiar este fenómeno. Gracias a estos organismos ha sido posible identificar numerosos factores genéticos, adaptadores, reguladores, receptores y enzimas implicados en la iniciación, ejecución y

regulación del proceso apoptótico. Por el gran número y la relevancia de las aportaciones realizadas al campo de la apoptosis, en esta sección se mencionarán exclusivamente los hallazgos principales empleando a *D. melanogaster* como sistema experimental (2).

APOPTOSIS EN *Drosophila melanogaster*

La mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, como modelo experimental, provee un sistema de complejidad intermedia entre el nemátodo *C. elegans* y el mamífero para estudiar con un enfoque multidisciplinario los mecanismos de la muerte celular, ya que presenta componentes y vías similares al mamífero pero con menos redundancia.

La muerte celular es importante durante el desarrollo embrionario y la metamorfosis en la *Drosophila*. Estudios moleculares, han permitido identificar algunos genes involucrados en la muerte celular apoptótica, como *reaper*, *head involution defective (hid)* y *grim*.

El gen *reaper* se expresa en células que están destinadas a morir y su patrón de expresión corresponde a las células que con su desaparición depuran el desarrollo embrionario. Este gen codifica para una proteína que se asemeja a las regiones intracelulares de los receptores a FAS y del factor de necrosis tumoral y que es esencial para la actividad promotora de muerte. Los genes *hid* y *grim* modulan la actividad del gen *reaper* durante la muerte apoptótica en la *Drosophila* (Dr. Michael Wride and Dr. Leon Browder).

En el genoma de *D. melanogaster*, también se han reconocido siete genes que codifican para enzimas con actividad de caspasa: *dcp-1*, *dredd*, *drice*, *dronc*, *decay*, *strica* y *damm*. En estudios realizados en

las regiones pro-dominio de estas enzimas, se ha logrado identificar a las caspasas iniciadoras *Dronc*, *Dredd* y *Strica*, y a las efectoras, *drICE*, *Dcp-1*, *Decay* y *Damm* (8, 10).

En este díptero, las proteínas *Dronc* (*Drosophila* "Nedd-2 like caspase") y *Dredd* ("Nedd2 like protein") son caspasas activadoras. *Dronc* contiene motivos CARD ("Caspase activation and recruitment domain") en la región pro-dominio, y sus contrapartes en mamíferos son las caspasas 2 y 9. Mutantes de *Dredd* muestran defectos en la apoptosis. Por otra parte *Dredd* es estructuralmente similar a la caspasa 8 de mamíferos. Algunas evidencias experimentales indican que *Dredd* está también relacionada con la respuesta inmune innata. *Strica* es otra caspasa iniciadora, contiene un pro-dominio rico en residuos de serina y treonina y se ha señalado que no posee una contraparte en mamíferos, ya que no muestra similitud con el pro-dominio de las caspasas de eucariontes superiores (8, 10).

Las caspasas *drICE*, *Dcp-1* ("Death caspase"), *Decay* y *Damm* (*Drosophila* "activity monitor") no contienen pro-dominios iniciadores, y por esta razón se les ha reconocido como caspasas efectoras. Se ha demostrado que la función de estas proteínas es esencial en determinados tipos de apoptosis. La caspasa *Dcp-1* induce apoptosis cuando los nutrientes disminuyen durante los estadios tempranos del desarrollo, mientras que la ausencia de *DrIce* inhibe la apoptosis (8, 10).

La contraparte de APAF1 en la *Drosophila* se denomina *Dark* (*Drosophila* "Apaf-1 related killer"). *Dark* contiene en su región amino terminal un dominio CARD y varios dominios WD-40 (del inglés "winged domain"). La activación de *Dark* también involucra la liberación

del citocromo C de la mitocondria. Dark puede ser inmunoprecipitado con el citocromo C y su asociación depende de los dominios WD-40. Se ha demostrado que este complejo de la *D. melanogaster* puede activar a las caspasas efectoras en lisados de células de vertebrados (8).

DIAP1 (*Drosophila* "inhibitor of apoptosis protein I") es un miembro de la familia de IAPS ("inhibitors of apoptosis proteins") en la *Drosophila*. Se ha demostrado que la ausencia de esta proteína promueve una entrada rápida a la ruta apoptótica en diversos tejidos. En moscas las proteínas pro-apoptóticas Reaper (Rpr), Grim, Hid y Sickie actúan como inhibidores de la actividad de IAPS, y se ha publicado evidencia experimental de que la ausencia de Rpr, Grim e Hid evita la muerte por apoptosis en varios tejidos (8).

En la figura 1 se ilustra un esquema comparativo entre los diversos componentes moleculares que forman y regulan al apoptosoma en células humanas y en *Drosophila*. Es evidente que la estructura general de este complejo macromolecular se ha conservado a lo largo del proceso evolutivo que separa estas dos especies.

Algunos ejemplos de procesos en el desarrollo y fenómenos fisiológicos en los que la apoptosis juega un papel central en la mosca de la fruta se enuncian a continuación.

Durante el desarrollo embrionario de la *Drosophila*, la muerte celular apoptótica elimina un gran número de células, especialmente aquellas que no completan exitosamente su programa de desarrollo. La selección de las células que deben morir está influenciada por diversas señales, entre las cuales se incluyen hormonas, factores de crecimiento y estímulos tróficos (11, 12).

Durante el desarrollo de *Drosophila*, la ecdisona (20-hidroxiecdisona), que

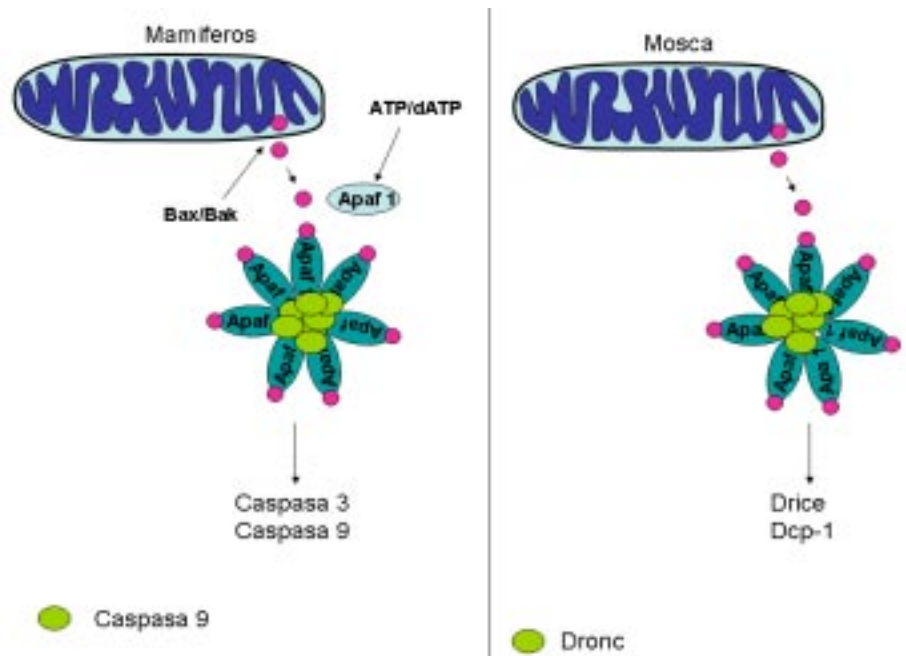


Figura 1. Modelos comparativos de la regulación del apoptosoma en mamíferos y en *D. melanogaster*. Ambas rutas presentan un alto grado de similitud. La formación del apoptosoma inicia cuando el citocromo C es liberado de la mitocondria en mamíferos, sin embargo, en *D. melanogaster* se especula la existencia de esta proteína o de algún factor relacionado. APAF/Dark son las proteínas que unen al citocromo C y junto con caspasa 9/Dronc forman el apoptosoma. Posteriormente, se activan las caspasas efectoras: caspasa 3 y 7/ Drice y Dcp-1. En ambos procesos XIAP/DIAP inhiben la apoptosis. Otras proteínas específicas (Smac/Diablo y Rpr, Hid y Grim) promueven la auto-ubiquitinación de XIAP/DIAP provocando la formación del apoptosoma. Modelo modificado a partir de las referencias 8, 9 y 10.

es una hormona que regula la muda, participa en la inducción de muerte celular en diversos tejidos. En la metamorfosis temprana esta hormona dirige la muerte de ciertas células, a concentraciones elevadas, pero en estadios posteriores, es capaz de inducir apoptosis en concentraciones menores (11).

Durante la embriogénesis de la mosca, los primeros eventos de muerte celular programada se observan en la región cefálica dorsal durante el estadio 11, cuando la banda germinal empieza a retraerse. A medida que la banda germinal se encoge (etapa 12 y 13), la muerte celular empieza a extenderse ampliamente a lo largo del resto del embrión, particularmente en las regiones ventrolateral y alrededor de los lóbulos procefálicos.

En la etapa 14, durante el cerramiento dorsal, una zona de células dege-

nerantes se organizan en forma de anillo alrededor del tejido que se está ocluyendo y hacia la etapa 16, aparece una gran cantidad de eventos apoptóticos a lo largo del sistema nervioso (13).

Se ha acumulado una gran cantidad de información en relación a la muerte apoptótica en tejidos pertenecientes al sistema sensorial de la *Drosophila*. Por ejemplo, las células que componen la antena de este insecto provienen de líneas gliogénica y no gliogénica y estudios diversos han sugerido que la diferencia en la presencia de estos linajes celulares en la antena del adulto, son resultado de este tipo de muerte celular programada. Los genes necesarios para la iniciación de la apoptosis en la glia y en otros tipos celulares afines son *reaper* (*rpr*), *grim* y *head involution defective* (*hid*). Como ya se mencionó anteriormente, las

proteínas codificadas por estos genes actúan en conjunto al formar un complejo e inactivar a DIAP1. Adicionalmente a estas proteínas, para que el proceso se lleve a cabo se necesita de factores tróficos emitidos por los axones contiguos a las células gliales que sufrirán la apoptosis (10).

La muerte celular apoptótica en la mosca adulta, también está implicada en conferir la arquitectura más adecuada a estructuras bien diferenciadas y que requieren de un patrón morfológico preciso para ser exitosas en su función. Muchas estructuras en la mosca adulta derivan de los llamados discos imaginales. Estos son células embrionarias que están destinadas a proliferar y crecer en la vida larvaria sin diferenciarse, pero que dan origen a estructuras adultas desde la pupa.

Durante la formación del ala aparecen células apoptóticas en racimos de 3 a 4 células en el disco imaginal correspondiente. Estos racimos de células también se encuentran en los halteros (estructuras balanceadoras situadas a los lados del tórax) y en los discos que dan origen a las patas. Las células apoptóticas se mantienen en el epitelio de 2-4 horas, antes de ser digeridas por células de la hemolinfa (14).

Otro ejemplo interesante de muerte apoptótica es la formación de la estructura del ojo, la cual depende de un número ya definido de células con un arreglo espacial preciso.

El ojo de la mosca de la fruta, está compuesto de ~750 unidades oculares llamadas omatidias, arregladas en un patrón hexagonal exacto. Antes de la metamorfosis de la larva hacia el adulto, las células del ojo de la mosca tienen ya destinos especificados. Aproximadamente, una tercera parte de estas células, son

removidas por apoptosis en un proceso que constituye el paso final que dará arreglo preciso al ojo. Este proceso involucra una señalización célula-célula, y una vez activado es similar a lo que ocurre en tejidos de mamíferos.

Durante la vida larvaria, el disco imaginal del ojo cambia de ser una capa epitelial no diferenciada a un neuroepitelio altamente organizado. Las primeras células que se transforman corresponden al grupo de fotorreceptores. Durante la etapa larvaria tardía y la etapa temprana de pupa, los fotorreceptores se retraen por debajo de la superficie apical del ojo y reclutan al siguiente tipo celular, que son las 4 células cono. Cada célula cono recluta 2 células pigmentarias primarias. Las células restantes formarán la superficie inter-omatidia de las células pigmentarias secundarias, terciarias y las quetas mecanosensoras. Este sistema celular en conjunto delimita la vecindad de las omatidias y permite el patrón hexagonal exacto del ojo. Las células pigmentarias secundarias y terciarias que están en exceso, sufren apoptosis en un proceso altamente regulado. Si este exceso de células no es eliminado, por alguna mutación o tratamiento experimental, el ojo se desarrolla rugoso y mal alineado, lo que afecta su buen funcionamiento.

La especificación de los tipos celulares (fotorreceptores, conos, células pigmentarias primarias) se completa a las 20 h después de la formación de la pupa. A las 22 h estas células se reorganizan, y a las 24 h empieza la muerte celular por apoptosis (15).

El gen *pineapple* ("*pie*") del ojo de la mosca codifica para una proteína nuclear que interviene en el procesamiento del RNA mensajero y que es requerida para la supervi-

vencia celular. A diferencia de otros genes, la mutación del gen *pie* no es completamente inviable, pero predispone a las células en el disco imaginal a presentar una tasa alta de apoptosis. Por lo tanto la omatidia, que es la unidad ocular en la mosca, inicia su desarrollo de forma normal, pero llega a ser muy defectuosa en su conformación final. Los tipos celulares que se forman más tardíamente en el desarrollo del ojo, como los conos, las células pigmentarias y algunos fotorreceptores, usualmente están ausentes en estos mutantes. Los individuos adultos con la mutación en el gen *pie* tienen ojos rugosos e irregulares, pero aún no se saben con certeza los mecanismos moleculares o bioquímicos responsables de estas alteraciones. Si la muerte celular ocurre en tiempos tardíos a los establecidos, queda sólo un pequeño remanente de células precursoras y la pérdida de células en esta etapa no puede ser reemplazada por divisiones celulares compensatorias.

APOPTOSIS EN CÉLULAS HUMANAS

El fenómeno de muerte celular apoptótica ha sido estudiado a profundidad en células humanas. En esencia, la apoptosis en células de mamífero es similar a la descrita con anterioridad en el modelo de *Drosophila*. Sin embargo, se han reconocido que los 2 sistemas se diferencian en algunos detalles. A continuación se mencionan las principales diferencias.

Se ha reportado que las caspasas iniciadoras que contienen pro-dominios reguladores, se encargan de recibir las señales pro-apoptóticas que llegan desde los receptores extracelulares como Fas, que es un receptor con actividad de cinasa de residuos de tirosina o de los compo-

nentes mitocondriales como el citocromo C. En el pro-dominio de algunas caspasas se localiza el motivo CARD, mientras que en otras se encuentra el motivo DED ("Death effector domain"). Estos motivos son indispensables para el reclutamiento de los componentes que conforman el complejo activador de las caspasas conocido como apoptosoma (Fig. 1) (8-10).

En mamíferos se han identificado a la fecha 14 caspasas que participan en la muerte apoptótica, aunque también se ha reportado que algunas de estas enzimas son también necesarias en la respuesta celular asociada a la inflamación (8).

Apoptosoma y APAF-1

Ya se ha mencionado en este escrito que un componente esencial para la transducción de señales de muerte es el citocromo C, que es necesario para la activación de una proteína adaptadora denominada APAF. Ambos factores son requeridos para la formación del apoptosoma (16). En esta sección se ampliará la información sobre la estructura y función de este complejo.

La asociación del citocromo C con APAF1 depende de la presencia de ATP/dATP y de los dominios WD-40, estos últimos son regiones ricas en residuos de triptofano y de aspártico separadas por 40 aminoácidos en el extremo carbonilo terminal que regulan negativamente la función de APAF1 a través de interacciones intramoleculares con el amino-terminal. Esta unión induce un cambio conformacional en APAF1 y la exposición del dominio CARD (locali-

zado en el amino-terminal) y da como resultado el ensamblaje del apoptosoma y la activación de la pro-caspasa 9 (8, 9 y 16). Esta serie de eventos se han descrito en un gran número de tejidos y líneas celulares.

El apoptosoma es una estructura en forma de rueda que contiene siete monómeros de APAF1. El dominio CARD de APAF1 interactúa con el dominio CARD de la pro-caspasa 9 para activarla. Los dominios CARD se localizan en el centro de la rueda, mientras que los dominios WD-40 se localizan en la parte externa, lo que favorece la interacción con el citocromo C. El APAF1 en su estado inactivo mantiene unidos sus dominios CARD y WD-40, pero después de que interactúa con el citocromo C, el dominio CARD es desplazado del dominio WD-40. Esta unión y desplazamiento es regulado por el dominio central que a su vez es modulado por la unión de ATP/dATP. De esta manera APAF1 sufre un cambio conformacional que permite una estructura más desplegada (16).

INHIBIDORES DE LA APOPTOSIS

Tanto en mamíferos como en la *D. melanogaster* las caspasas son inactivadas por la unión de proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAPS). Las IAPS son proteínas altamente conservadas que se han encontrado en casi todos los eucariontes desde la levadura hasta el ser humano. Las IAPS tienen motivos estructurales denominados BIR, que están formados por aproximadamente 80 aminoácidos y como sello característico presentan sitios

de unión a Zn^{2+} , que son esenciales para su función anti-apoptótica. Además del motivo BIR, algunas IAPS presentan dominios llamados RING ("Really Interesting New Gene"), que presentan actividad de ubiquitin-ligasa (10). Las IAPS inhiben a las caspasas al unirse al sitio BIR, y promover así su degradación (8).

En mamíferos, las proteínas mitocondriales con actividad de serín-proteasas SMAC/Diablo y OMI/HTRA2, son los factores que presentan dominios de unión a IAPS mejor caracterizados. En estos sistemas las proteínas que unen las IAPS no parecen tener un gran actividad apoptótica autónoma. Normalmente son secuestradas por la mitocondria y son liberadas sólo en células cuya integridad mitocondrial se ve afectada. Mucho se ha especulado de su función, pero se cree que estas proteínas promueven el aumento en la actividad del citocromo C y en consecuencia la actividad de caspasas efectoras (8, 10).

CONCLUSIÓN

Es claro que la muerte celular programada o apoptosis es un mecanismo fascinante y de grandes alcances dentro del estudio de la biología del desarrollo y de otras disciplinas. A pesar de que existen varios estudios al respecto, quedan todavía muchas preguntas por resolver para entender los alcances de la apoptosis. Los modelos experimentales como la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*, resultan ser medios muy convenientes y exitosos para estos propósitos.

REFERENCIAS

1. Danial NN, Korsmeyer SJ (2004) Cell death: critical control points. *Cell* 116: 205-219.
2. Twomey C, McCarthy JV (2005) Pathways of apoptosis and importance in development. *J Cell Mol Med* 9: 343-359.
3. Bowie AG, Zhan J, Marshall WL (2004) Viral appropriation of apoptotic and NF-kappa B signaling pathways. *J Cell Biochem* 91: 1099-1108.
4. Giannetti L, Consolo U, Magnoni C, Muzio L (2004) Apoptosis: Escaping strategies in human skin cancer. *Oncol Rep* Feb 11: 401-5.
5. Hardwick JM (1998) Viral interference with apoptosis. *Semin Cell Dev Biol* 9: 339-49.
6. van den Eijnde SM, Boshart L, Baehrecke EH, De Zeeuw CI, Reutelingsperger CPM, Vermeij-Keers C (1998) Cell surface exposure of phosphatidylserine during apoptosis is phylogenetically conserved. *Apoptosis* 3: 9-16.
7. Yan N, Shi Y (2005) Mechanisms of apoptosis through structural biology. *Annu Rev Cell Dev Biol* 21: 35- 56.
8. Kornbluth S, White K (2005) Apoptosis in *Drosophila*: neither fish nor fowl (nor man, nor worm). *J Cell Sci.* 118:1779-87.
9. Schafer Z, Kornbluth S (2006) The apoptosome: physiological, developmental, and pathological modes of regulation. *Develop Cell* 10: 549-561.
10. Cashio P, Lee TV, Bergman A (2005) Genetic control of programmed cell death in *Drosophila melanogaster*. *Semin Cell Dev Biol* 16: 225-235.
11. Martin DN, Baehrecke EH (2003) Caspases function in autophagic programmed cell death in *Drosophila*. *Development* 131: 275-284.
12. Baehrecke EH (2003) Autophagic programmed cell death in *Drosophila*. *Cell Death and Differentiation* 10: 940-945.
13. Abrams JM, White K, Fessler LI, Steller H (1993) Programmed cell death during *Drosophila* embryogenesis. *Development* 117: 29-43.
14. Milán M, Campuzano S, García-Bellido A (1997) Developmental parameters of cell death in the wing disc of *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 5691- 5696.
15. Brachmann CB, Cagan RL (2003) Patterning the fly eye: the role of apoptosis. *TIGS* 19: 91-96.
16. Ferraro E, Corvaro M, Cecconi F (2003) Physiological and pathological roles of Apaf1 and the apoptosome. *J Cell Mol Med.* 7:21-34.

Nrf2: LA HISTORIA DE UN NUEVO FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN QUE RESPONDE A ESTRÉS OXIDATIVO*

Mina Königsberg Fainstein

RESUMEN

El factor de transcripción Nrf2 regula la expresión inducible de numerosos genes de enzimas detoxificantes y antioxidantes, mediante su unión a una secuencia específica del ADN conocida como ARE (de sus siglas en inglés: "Antioxidant Response Element"), que puede ser activada por diversos compuestos oxidantes y/o electrófilos de naturaleza química muy diversa. La actividad del factor Nrf2 se encuentra constitutivamente reprimida debido a su unión con una proteína citoplásmica llamada Keap1 y al citoesqueleto. Dicha unión fomenta la permanente degradación de Nrf2 por el proteosoma, por lo que el control primario de su función radica principalmente en su distribución subcelular, más que en la síntesis *de novo*. Se ha sugerido que el sistema Nrf2-Keap1 contribuye a la protección contra varias patologías como el cáncer, la toxicidad hepática y la inflamación entre otras.

PALABRAS CLAVE: Estrés oxidativo, elemento de respuesta antioxidante, Keap1, electrófilos, radicales libres.

INTRODUCCIÓN

Los seres vivos se encuentran normalmente expuestos a un sinnúmero de agresiones originadas por toda clase de estímulos como las infecciones microbianas y virales, los xenobióticos, las toxinas provenientes de la dieta y la hipoxia. La mayoría de los cuales inducen la formación de moléculas oxidantes y electrófilas que tienen la capacidad de dañar a las biomoléculas del organismo lo que contribuye en gran

medida al desarrollo de diversas enfermedades entre las que destaca el cáncer. Por tanto, la capacidad de adaptación al estrés generado por el medio ambiente, es un requisito indispensable para la supervivencia celular y de los organismos a cualquier nivel. Ello hace imperativo que se desarrollen ajustes para contener contra las moléculas oxidantes y las células lo logran desplegando un complejo sistema antioxidante. Sin embargo, hay que aclarar que

muchas especies oxidantes, en particular las de oxígeno y nitrógeno (ERO y ERN respectivamente), juegan papeles importantes en diversas vías metabólicas y de señalización, por lo que la presencia de estas especies es necesaria para el buen funcionamiento de las células. De modo que para hablar de daño por especies oxidantes, habrá que considerar el concepto de estrés oxidativo propuesto Helmut Sies en 1985 (1). Sies sugirió que debe exis-

ABSTRACT

The transcription factor Nrf2 regulates the inducible expression of numerous detoxifying and antioxidant genes. It binds to a specific DNA sequence known as ARE (Antioxidant Response Element), that can be activated by several electrophils and oxidant compounds of diverse chemical nature. Nrf2 activation is constitutively repressed by its binding with a cytosolic protein known as Keap1 and to the cytoskeleton. This interaction promotes the permanent Nrf2 degradation by the proteasome, implying that the primary control of Nrf2 function lies on its subcellular distribution rather on its *de novo* synthesis. It has been suggested that the Nrf2-Keap1 system contributes to protection against various pathologies, like cancer, liver toxicity and inflammation.

KEY WORDS: Oxidative stress, antioxidant response element, Keap1, electrophils, free radicals.

*Recibido: 6 de febrero de 2007 Aceptado: 6 de marzo de 2007

Departamento de Ciencias de la Salud, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Iztapalapa. México D.F. Tel: 5804-4732; Fax: 5804-4727. Correo E: mkf@xanum.uam.mx

tir un balance entre las especies oxidantes y las antioxidantes para que la célula se encuentre en homeostasis y que el estado de estrés oxidativo, que eventualmente conlleva al daño celular, se presenta solo cuando existe un aumento de los oxidantes o una disminución de los antioxidantes.

De lo anterior se desprende el hecho de que las células hayan desarrollado programas dinámicos para contender contra el estrés causado por las moléculas oxidantes y electrófilas, constituyendo el primer grado de protección contra los xenobióticos. Al respecto se han descrito mecanismos que promueven la reducción de las ERO y ERN o bien estimulan su detoxificación en dos fases iniciales. En la fase I, en la cual participan enzimas que metabolizan carcinógenos y xenobióticos (principalmente enzimas de la familia de los citocromos P450), y llevan a cabo reacciones de oxidación-reducción que introducen o exponen grupos funcionales en dichas moléculas (2). Por otro lado, las reacciones de fase II, son las que contienen con las acciones que ocurrieron durante la fase I, reducen la electrofilicidad de los metabolitos carcinógenos y xenobióticos modificados mediante su conjugación enzimática con ligandos endógenos, como pueden ser el glutatión (GSH) y el ácido glucurónico (3).

Algunas de las enzimas que participan en la fase II son la flavoproteína NADPH:quinona oxidoreductasa 1 (NQO1) que reduce a las quinonas con dos electrones promoviendo su detoxificación; la glutatión S-transferasa (GST) que conjuga electrófilos hidrofóbicos y ERO y ERN con GSH; las UDP-glucuronosil transferasas que catalizan la conjugación del ácido glucurónico con xenobióticos y drogas para su excreción; la hidrolasa epóxica que inactiva a los epóxidos; la γ -glutamyl cisteina sintetasa (γ -GCS) que jue-

ga un papel importante en la síntesis del GSH; la ferritina que participa en el almacenamiento de hierro; la hemo oxigenasa 1 que cataliza el primer paso (al mismo tiempo paso limitante) en el catabolismo de los grupos hemo; etc. En total se han reportado más de 100 genes involucrados en la respuesta antioxidante. Por lo que, las vías de transducción de señales que registran y activan dichas respuestas se han convertido en una trascendente área de estudio.

Entre los factores de transcripción que se activan por ERO y ERN destacan el factor nuclear κ B (NF- κ B), la proteína activadora 1 (AP1) y los factores relacionados al factor nuclear eritroide-2 (NF-E2) conocidos como Nrf2 (del inglés: Nuclear Factor Erythroid 2-related factor). Los Nrf2 son factores recientemente descubiertos y poco conocidos, por lo que esta revisión estará enfocada a describir su regulación y activación, en particular la de Nrf2, ya que su mecanismo de acción es distinto de la vía empleada por NF- κ B.

EL ELEMENTO DE RESPUESTA ANTIOXIDANTE ARE

La inducción coordinada de los genes para las proteínas de fase II protege a las células contra el daño generado por el estrés oxidativo. El análisis genómico de las secuencias de sus promotores ha revelado que coinciden en una secuencia específica de unión llamada ARE (por sus siglas en inglés **Antioxidant Response Element**), que puede ser activada por diversos compuestos oxidantes y/o electrófilos de naturaleza química diversa (ej. aceptores de Michael, difenoles, quinonas, arsenicales trivalentes, metales pesados, etc) (3, 4). El hecho de que la activación de ARE se lleve a cabo por moléculas tan distintas, determinó la poca probabilidad de que su mecanismo de activación fuera del tipo ligando-receptor, por lo que el mecanismo de

activación quedó indeterminado por algún tiempo.

Inicialmente se propuso a AP1 (formada por el heterodímero Jun/Fos), como el factor de transcripción responsable de la inducción, puesto que al analizar la secuencia nucleotídica de ARE en el gen humano de NQO1, se encontró una secuencia similar al elemento de respuesta para AP1. Así mismo, el elemento de respuesta para AP1 se arregla en repeticiones inversas, que se separan por 3 pares de bases seguidas por una caja GC, lo cual coincide con los reportes de otros promotores para diversos genes. Por todo esto, AP1 parecía ser un candidato natural para la activación transcripcional de los genes que codifican para las enzimas antioxidantes y de respuesta a xenobióticos. Sin embargo, el análisis mutacional reveló que ARE es una región amplificadora o "enhancer" tipo *cis*, con una secuencia definida como 5'-TGACnnnGCA-3', con poca afinidad por Jun/Fos. Ello demostró que ARE es un elemento de respuesta independiente del elemento de respuesta de AP1, y que para el caso de NQO1 y otros genes relacionados con la respuesta de fase II, es el elemento ARE y no el de AP1 el responsable de la inducción.

EL FACTOR Nrf2

El origen del factor Nrf2 está relacionado con los estudios de la proteína NF-E2, que en el de ratón contiene 373 aminoácidos y una aparente masa molecular de 45 kDa, por lo que a veces se le ha denominado p45. NF-E2 se expresa únicamente en células del tipo eritroide o megacariocitos. Se une a un sitio de reconocimiento parecido al de AP1 (GCTGAGTCA) y regula la expresión de genes de globina tejido específicos. NF-E2 funciona como heterodímero junto con las proteínas Maf pequeñas (**muscle aponeurotic fibrosarcoma**).

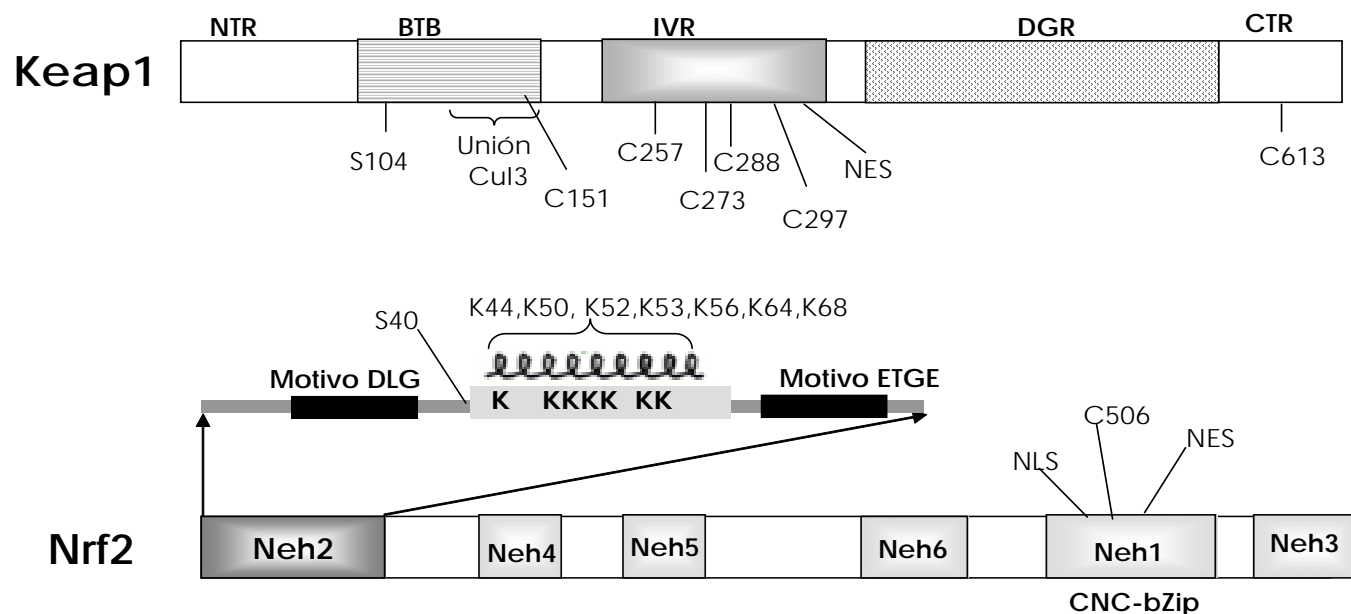


Figura 1. Dominios de interacción entre Keap1 y Nrf2.

Nrf2. El dominio Neh2 que se ha propuesto como sitio de unión a Keap1 mediante los motivos ETGE y DLG. Cabe aclarar que el motivo DLG se encuentra en la región hidrofóbica, las letras D, L y G son los símbolos de una letra de los aminoácidos ác. aspártico, leucina y glicina respectivamente; mientras que el motivo ETGE está formado a su vez por los aminoácidos ác. glutámico, treonina, glicina y ác. glutámico. En el dominio Neh2 también se encuentran siete residuos de lisina (K) que son importantes para su ubiquitinación y degradación (K44, K50, K52, K53, K56, K64, K68).

Keap1. El dominio DRG provee el sitio de unión a Nrf2 y a actina, mientras que IVR contiene a los residuos de cisteína (C) capaces de oxidarse y registrar el estado oxidativo de la célula (C151, C257, C273, C288, C297). Cul3 es la ligasa E3 que sirve de adaptador para unirse al proteosoma.

Al intentar aislar al factor de transcripción de la región de control del locus del gene de β -globina, usando secuencias repetidas de NF-E2/AP1 como sitio de reconocimiento en levaduras, se encontraron 2 proteínas muy similares a NF-E2, las cuales fueron denominadas como Nrf1 (66 kDa)(5) y Nrf2 (68 kDa)(6), y posteriormente se encontró un tercer factor, Nrf3.

Las Nrfs pertenecen a una familia de proteínas básicas con un característico "zipper" o cierre de leucinas (bZip) en la región C-terminal. La región básica corriente arriba de bZip es la responsable de la unión al ADN. Mientras que la región acídica al parecer se requiere para la activación transcripcional. Así mismo poseen una región homóloga a la proteína "cap'n'collar" (CNC) de *Drosophila*, altamente conservada entre las Nrfs, cuya función aún se desconoce (Fig.1).

La primera evidencia del papel de Nrf2 en la protección contra el estrés oxidativo proviene del estudio de Venugopal y Jaiswal en 1996 (7), en el que se demostró que la sobreexpresión del cDNA de Nrf1 y Nrf2 aumentaba la expresión e inducción de NQO1 en respuesta a antioxidantes y xenobióticos. Además los autores reportaron que Nrf1 y Nrf2 regulaban positivamente a ARE, mientras que c-Fos y Fra1 lo hacían de manera negativa.

El papel de Nrf2 se confirmó cuando se obtuvieron los primeros ratones génicamente modificados y carentes de este factor (Nrf2 $-/-$). Los ratones Nrf2 $-/-$ tuvieron un desarrollo aparentemente normal, por lo que se descartó que Nrf2 fuera esencial para la eritropoyesis murina, el crecimiento o el desarrollo. No obstante, estos ratones no podían inducir la expresión de los genes responsables de la detoxificación de

agentes carcinogénicos y de protección contra el estrés oxidativo, en particular los genes de fase II como NQO1, GCL, GST, HO-1, antes mencionados (8). Estudios más recientes han demostrado que Nrf2 también contribuye a la actividad de proteosoma 26S, todo lo cual confirma la crítica participación de Nrf1 y Nrf2 en la protección contra el estrés oxidativo y los xenobióticos.

EL PAPEL DE Keap1

En contraste con NF-E2, Nrf2 se expresa de manera constitutiva en la mayoría de las células, de modo que su actividad se mantiene estrictamente regulada. En otras palabras, la célula debe conservar un determinado estado redox para permanecer en homeostasis, un cambio en dicho estado puede modificar la actividad de diversas enzimas y factores de transcripción. Por lo que Nrf2 no se encuentra libre y activo todo

el tiempo, sino únicamente cuando se generan condiciones de estrés oxidativo.

Aun cuando ha sido relativamente sencillo encontrar niveles constitutivos del ARNm para Nrf2, ha resultado difícil detectar a la proteína madura, sugiriendo su rápida degradación dentro de la célula. La vida media de Nrf2 es muy corta y se ha estimado en un tiempo menor de 20 minutos en macrófagos y en varias líneas celulares. El uso de inhibidores del proteosoma indica que la degradación de Nrf2 ocurre mediante la vía de ubiquitinación y reconocimiento del proteosoma (9). Todo parece indicar que la célula sintetiza y degrada a Nrf2 de manera sistemática, por lo que el control primario de su función radica principalmente en su distribución subcelular, más que en la síntesis *de novo* (10).

Se ha reportado que las Nrfs tienen seis dominios conservados asociados a su regulación negativa, los cuales han sido denominados como Neh (Nrf2, ECH [chicken Nrf2] homologous domain) (Fig. 1). En Nrf2, estos dominios están localizados en la región N-terminal, y se ha encontrado que al eliminar al dominio Neh2 la actividad del factor se incrementa, proponiendo a dicho dominio como el sitio de interacción para unirse al represor en la célula. Un detallado análisis de la actividad de Nrf2 usando dos sistemas de hibridación en levadura, llevaron a la identificación de la proteína Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) (Fig. 1), quien suprime hasta en un 80% la translocación nuclear de Nrf2 y por lo tanto la actividad transcripcional de Nrf2. Esta interacción ha sido confirmada *in vitro* y en sistemas celulares de mamíferos.

La proteína Keap1 murina está formada por 624 aminoácidos con una masa molecular de 69 kDa, y consta de cinco dominios, de los cua-

les dos se consideran como dominios canónicos. El primero de ellos es el dominio BTB/POZ (Bric-a-brac, tramtrack, broad-complex/poxovirus zinc finger) que es un motivo evolutivamente muy conservado para interacciones proteína-proteína y se encuentra presente en proteínas que unen actina y en factores de transcripción con dedos de zinc. Además se sabe que forma complejos con otros dominios BTB (Fig. 1).

El otro dominio conservado se conoce como Kelch y su nombre proviene de su semejanza con la proteína reguladora Kelch de *Drosophila* donde se identificó por primera vez. Este motivo aparece repetido seis veces tanto en Kelch como en Keap1, por lo que es común encontrar a Keap1 dentro de la clasificación de la superfamilia de proteínas con repeticiones de dominios Kelch. La repetición de motivos es la que da lugar a la estructura de hélice- β , y es a través de este dominio que se une con el dominio Neh2 de Nrf2. El dominio Kelch es a veces nombrado también como dominio de repeticiones de doble glicina (DGR) (9-11).

Los otros tres dominios de Keap1 son: la región N-terminal (NTR), la región C-terminal (CTR) y la región de intervención (IVR), la cual se distingue por su alto número de residuos de cisteína. De hecho, se sabe que en la proteína Keap1 murina existen 25 residuos de cisteína, mientras que la humana contiene 27. Se ha propuesto que nueve de esos residuos tiene la capacidad de reaccionar puesto que están ubicados cerca de aminoácidos básicos, lo cual disminuye su pKa y aumenta su reactividad.

Estudios posteriores han demostrado que la sola interacción de Keap1 (por medio del dominio Kelch) con Nrf2 (vía Neh2) es insuficiente para mantener a Nrf2 en

el citosol y se ha reportado que Keap1 se asocia al mismo tiempo con el citoesqueleto. Al parecer Keap1 forma un multi-complejo estructural en el cual comparte sus láminas- β tanto con Nrf2 con los filamentos de actina. Todas estas observaciones indican que el complejo Keap1-Nrf2 se forma y se retiene en el citosol mediante interacciones con el citoesqueleto. Estudios *in vitro* usando Keap1 murina recombinante y el dominio Neh2 indicaron que el complejo Keap1-Nrf2 se forma en una proporción de 2:1. Posteriormente se observó que Keap1 se encuentra como homodímero y de esta manera es como se une a un Nrf2, mediante dos sitios de reconocimiento con diferente afinidad en el dominio Neh2 (los motivos DLG, baja afinidad, y ETGE, alta afinidad, conocidos como enlace tipo pestillo y bisagra respectivamente). El reconocimiento por los dos sitios tiene importancia fisiológica, ya que se ha demostrado que la delección del motivo DLG (con una afinidad dos órdenes de magnitud menor que ETGE) obstaculiza la ubiquitinación dependiente de Keap1 y la degradación por el proteosoma (10, 12) (Fig. 2 A).

REGULACIÓN DE Nrf2

Varias vías de transducción de señales, como por ejemplo la respuesta anti-inflamatoria o contra la hipoxia, utilizan mecanismos represores o degradadores de sus factores de transcripción. Tal es el caso del factor nuclear NF- κ B que media la expresión de citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión e inflamación. NF- κ B se encuentra unido a su inhibidor (I κ B); este a su vez necesita fosforilarse (por IKK) para ser degradado vía el proteosoma y liberar a NF- κ B. Otro ejemplo es el del factor inducible de hipoxia (HIF-1 α), que se requiere para transcribir genes necesarios para la adapta-

ción a la hipoxia a corto y largo plazo, como genes para angiogénesis, eritropoyesis, etc. Durante la normoxia HIF-1 α es constantemente destruido por el sistema del proteosoma y la degradación por esta vía depende de la hidroxilación diferencial en ciertas prolina y asparaginas conservadas.

En estos dos modelos, tanto HIF-1 α como I κ B, requieren de modificaciones post-transcripcionales para ser reconocidos por el proteosoma, en particular por la ligasa E3. Dichas modificaciones son el resultado de estímulos externos, que cuando son correctamente reconocidos por la célula, desencadenan una cascada de eventos que conllevan a la hidroxilación (HIF-1 α) o a la fosforilación (I κ B). En el caso de la respuesta inflamatoria, se induce la fosforilación y degradación de I κ B, únicamente durante el tiempo en el cual se resuelve el evento inflamatorio. Por el contrario, la señal para la degradación de HIF-1 α es permanente y el acontecimiento que detiene la degradación y permite su activación es la caída de los niveles de oxígeno de la célula. Esto se debe a que durante este momento el oxígeno sería insuficiente para poder hidroxilar los residuos de prolina y asparagina, por lo que la molécula ya no sería reconocida por el proteosoma.

A diferencia de estos ejemplos, es interesante notar que la degradación de Nrf2 es un evento constitutivo que no requiere ninguna modificación post-transcripcional del sustrato y se ha sugerido que esto puede deberse a que Keap1 funciona como un adaptador de sustratos al proteosoma.

En cuanto al mecanismo de degradación de proteínas por el proteosoma, hay que comentar que su selectividad y especificidad están dadas por una proteína modificadora de 76 aminoácidos llamada

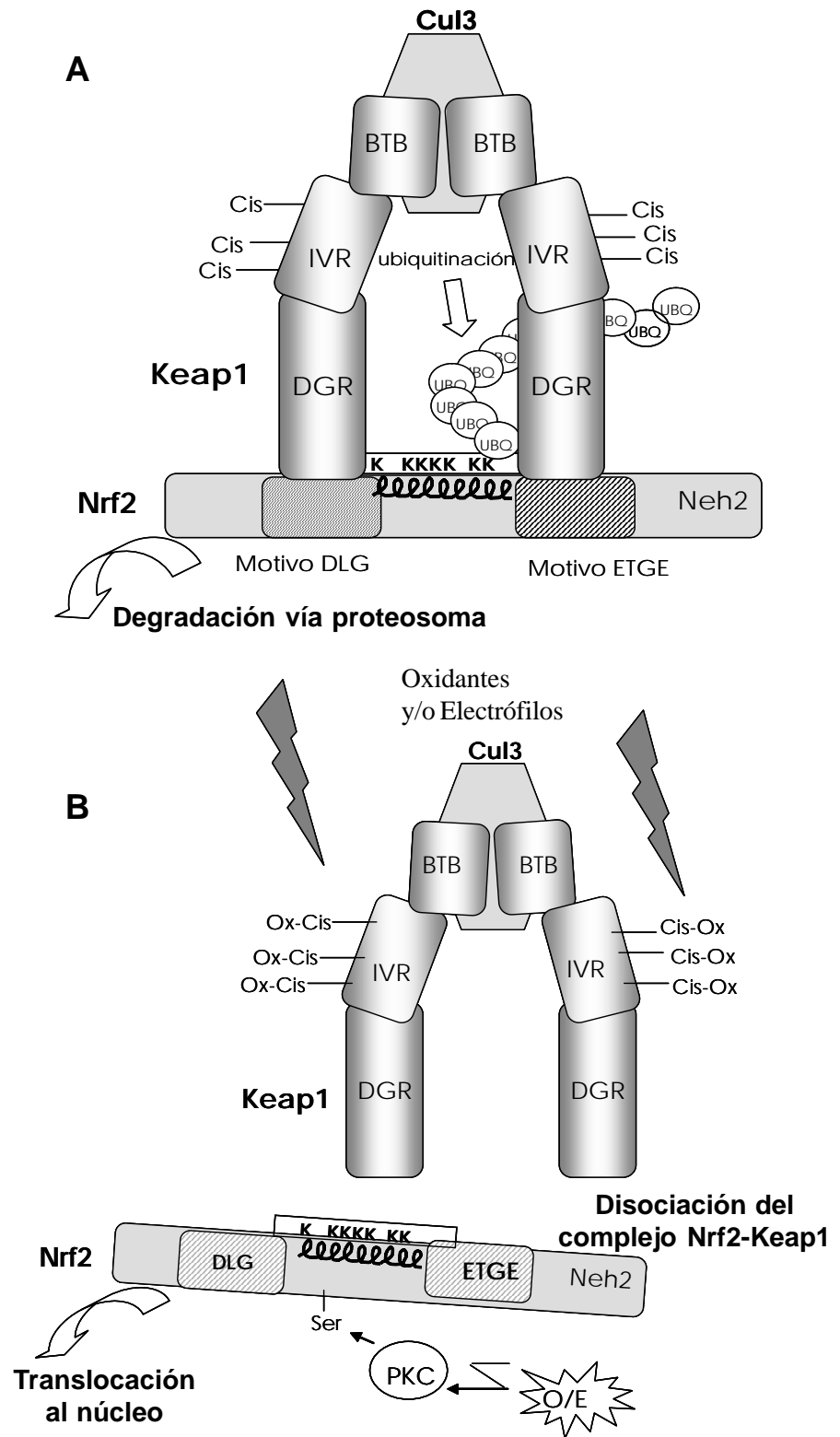


Figura 2. Modelo de la activación de Nrf2. (Modificada de la referencia 9).
 A. La homodimerización de Keap1 facilita la interacción de Cul3 con los dominios BTB e IVR, lo cual induce la ubiquitinación de los residuos de lisina de Nrf2 y promueve su degradación vía el proteosoma.
 B. La presencia de agentes oxidantes y/o electríflos oxida los sulfhidrilos de las cisteínas en el dominio IVR de Keap1, promoviendo la disociación del complejo Nrf2-Keap1. Los oxidantes y/o electríflos también inducen la fosforilación del residuo de serina 40 de Nrf2, y todos estos eventos culminan en la eventual translocación de Nrf2 al núcleo.

ubiquitina (UBQ) que se pega a las proteínas que se van a degradar. Las proteínas ubiquitinadas (o poli-ubiquitinadas) son reconocidas por un complejo de proteasas conocido como proteosoma 26S que desdobra y digiere a las proteínas. El proceso de poli-ubiquitinación y reconocimiento requiere de la participación de varias enzimas: las E1 para la activación de la UBQ, las E2 para la conjugación de la UBQ y las E3 para su unión.

Existen una gran cantidad de ligasas E3 en los organismos eucariotes y destaca la familia de ligasas denominadas "Cullin-based" (Cul) que juegan un papel importante como andamios o adaptadores. Se ha demostrado que Keap1 es un adaptador que une a Nrf2 con la ligasa Cul-3 (13). De manera que en este caso la activación de Nrf2 y su translocación al núcleo dependen directamente de su disociación de Keap1, que debe ser fomentada por el estrés oxidativo (Fig. 2B).

Por otro lado y de manera muy interesante, se ha encontrado que varios inductores de la vía mediada por ARE poseen la particularidad química de interactuar con grupos sulfhidrilos, ya sea por oxidación o por alquilación. Esto sugiere que los grupos sulfhidrilos reactivos dentro de estas proteínas podrían actuar como sensores para la activación de la vía ARE. De modo que el alto contenido de cisteínas en Keap1 lo señala como un candidato excelente para identificar estos inductores. De esta manera, la proteína Keap1 tendría una función dual, por un lado ser un adaptador de la ligasa Cul-3 para la degradación de Nrf2 y al mismo tiempo un sensor de estrés oxidativo (12).

Aún no se ha determinado con certeza cuales son las cisteínas que se modifican como respuesta a los inductores de estrés y electrófilos, que son las responsables directas de

la transformación estructural en Keap1 y la liberación de Nrf2. Aunque se ha sugerido a la cisteína 183 como un posible candidato, o bien las cisteínas 273 y 288. En general se han propuesto 7 residuos de cisteína cuyos tioles se oxidan o se modifica covalentemente permitiendo la disociación del complejo Nrf2-Keap1.

OTRAS FORMAS DE REGULACIÓN DE Nrf2

Además de la oxidación directa o la modificación covalente de los grupos tioles en Keap1, la actividad de la proteína Nrf2 puede ser modulada por modificaciones post-traduccionales, como pueden ser fosforilaciones en serinas y treoninas por diversas cinasas como fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), proteína cinasa C (PKC), la cinasa del N-terminal de c-Jun (JNK) y la proteína cinasa regulada por señales extracelulares (ERK). La fosforilación por estas enzimas al parecer facilita la disociación de Nrf2 de Keap1 y su posterior translocación. También se ha encontrado que la proteína cinasa p38 de la familia de las proteínas activadoras de mitógeno (MAP) puede tanto activar como inhibir la translocación nuclear de Nrf2 dependiendo el tipo celular del que se trate (14) (Fig. 3).

Como respuesta al estrés oxidativo, la cascada de señalizaciones mediada por PI3K produce la despolimerización de los microfilamentos de actina, facilitando la translocación nuclear de Nrf2. Además, PI3K puede también fosforilar a la proteína β de unión al amplificador CCAAT (C/EBP), que a su vez se transloca al núcleo y se une a la secuencia CCAAT del elemento de respuesta a xenobióticos (XRE) de manera paralela a la unión de Nrf2 al elemento ARE, potenciando la respuesta celular (3).

Una vez que Nrf2 ha logrado translocarse al núcleo, puede

dimerizar con las proteínas Maf pequeñas (MafG, MafK y MafF), con las Maf grandes (c-Maf) o con otras proteínas bZIP como c-Fos, Fra1, p45-NF-E2, Bach1 y Bach2.

Existen una gran cantidad de estudios que tratan de esclarecer la contribución de las proteínas Maf pequeñas a la regulación de genes ARE, sin embargo, a la fecha no se han encontrado diferencias funcionales entre las 3 proteínas Maf pequeñas. Se ha llegado a la conclusión de que las proteínas CNC como Nrf2, requieren asociarse a las pequeñas Maf de manera obligatoria para lograr unirse al sitio promotor específico de ARE. Una interpretación de este hecho es que las pequeñas Maf podrían contribuir tanto a la activación transcripcional como a la represión dependiendo de su compañero en el heterodímero (proteínas CNC o Bach). No obstante, se ha documentado que las pequeñas Maf también forman homodímeros que actúan como competidores represivos de los heterodímeros CNC-pequeñas Maf (15).

En resumen, aunque al parecer la asociación con las pequeñas proteínas Maf es un evento importante, su funcionalidad *in vivo* aún no ha quedado bien entendida.

LA INDUCCIÓN DE Nrf2 COMO MOLÉCULA QUIMIOPROTECTORA

Todo el conocimiento generado a partir de la ciencia básica ha convergido en una gran cantidad de esfuerzos dirigidos a proporcionar nuevas estrategias para prevenir el cáncer. A la estrategia basada en la intervención específica que incide sobre las diferentes etapas que promueven el cáncer se le ha denominado quimiopreención. Puesto que las enzimas de fase II que metabolizan xenobióticos son las responsables de la eliminación o inactivación de agentes carcinógenos y otros tóxicos, una

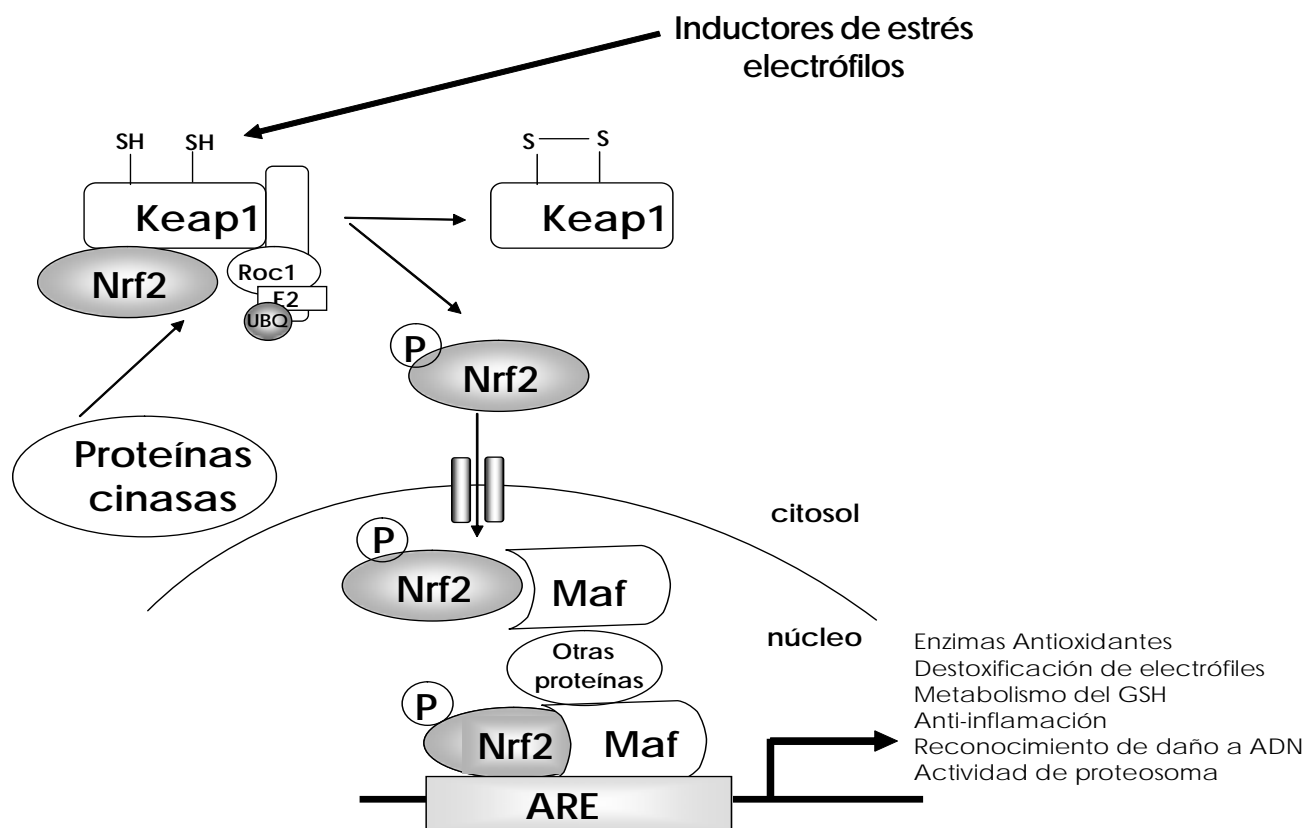


Figura 1. Efectos transcripcionales de Nrf2. Cuando Nrf2 se disocia de Keap1 y se transloca al núcleo forma heterodímeros con las pequeñas proteínas Maf (Maf), lo cual facilita su interacción con las regiones ARE del ADN y la consecuente transcripción de genes antioxidantes y enzimas de fase II.

aproximación racional de quimioprotección sería estimular o facilitar la detoxificación de xenobióticos al aumentar tanto la expresión como la actividad de las enzimas anantioxidantes y de fase II.

De manera que se ha sugerido, que algunos de los inductores específicos de Nrf2 podrían funcionar como buenos agentes quimioprotectores contra ERO/ERN y agentes carcinogénicos. Se han encontrado una gran cantidad de compuestos, tanto sintéticos como provenientes de la dieta, que activan de manera eficiente a Nrf2. Entre ellos están los inductores derivados de origen vegetal que incluyen a los sulforafanos que se encuentran en el brócoli, el 6-metilsulfinilhexilo en el rábano japonés wasabi (*Wasabia japonica*), el ester fenetilo del ácido caféico (CAPE, un componente fenólico del propolio de la miel de

abeja) y la cúrcuma que es el principio activo del polvo de cúrcuma, un ingrediente esencial del curry. Por lo que últimamente se ha recomendado incluir una mayor cantidad de productos vegetales en la dieta y disminuir los productos animales con la perspectiva de mejorar las condiciones de salud del organismo (16).

OTROS INDUCTORES DE Nrf2

Además de los inductores exógenos, también algunas sustancias endógenas pueden servir como moléculas señaladoras que activan a Nrf2. Entre ellas se encuentran las prostaglandinas, en particular la 15-desoxi- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandina J_2 (15d-PG J_2), sintetizada a partir del ácido araquidónico por acción de la enzima ciclooxigenasa (COX), y que se sabe que es un potente inductor de moléculas de fase II. La prostaglandina

15d-PG J_2 se une directamente a Keap1 formando un aducto covalente y activando de esta manera a Nrf2. El óxido nítrico (NO) es otro inductor de Nrf2 y tiene una gran diversidad de funciones relacionadas con la vasodilatación, la inflamación y la apoptosis. La participación de inductores endógenos también se ha sugerido en los fenómenos de recuperación de heridas en la piel (4).

CONCLUSIONES

La relevancia del factor Nrf2 en la prevención de la toxicidad por carcinógenos y xenobióticos ha sido plenamente documentada. Ahora se reconoce que la activación de Nrf2 en un paso primordial en la iniciación de la respuesta contra los diversos estímulos a los que están expuestas las células y la carencia de este factor conlleva a diversas condi-

ciones patológicas entre las que destacan la susceptibilidad a químicos carcinogénicos, la hepatotoxicidad aguda post-medicación, la ansiedad respiratoria después de la ingesta de conservadores en los alimentos, el incremento de los aductos en el ADN por exposición a químicos, etc.

Se ha sugerido que el incrementar la actividad de Nrf2 pudiera llegar a ser un método prometedor para combatir el cáncer. Sin embargo, no hay

que perder de vista que la activación constitutiva de Nrf2 debida a mutaciones en Keap1 es una característica que se ha observado en células de cáncer de pulmón, sugiriendo que la expresión inducida y constante de los genes activados por Nrf2 favorece la supervivencia celular y la prevalencia de células de cáncer.

Por lo tanto queda clara la importancia de analizar y comprender los mecanismos de regulación y activa-

ción de Nrf2 y su asociación con la proteína Keap1 en respuesta a los diversos estímulos, antes de intentar cualquier tipo de manipulación terapéutica.

Agradecimientos. La autora quiere agradecer al Dr. Luis Enrique Gómez Quiroz por sus atinados comentarios y sugerencias al manuscrito.

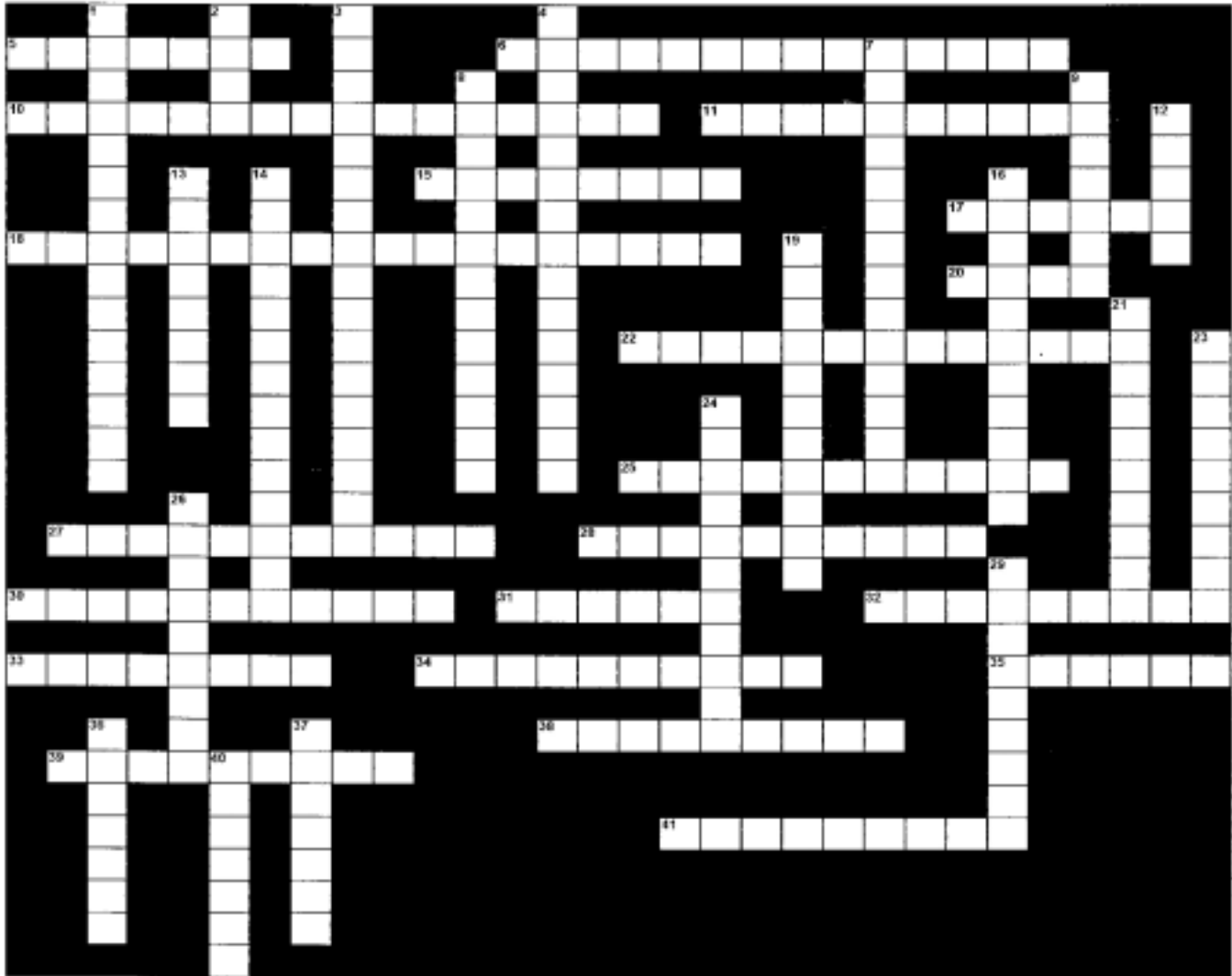
REFERENCIAS

1. Sies H, Cárdenas E (1985) Oxidative stress: damage to intact cells and organs. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 311:617-631.
2. Kobayashi A, Yamamoto M (2006) Nrf2-Keap1 regulation of cellular defense mechanisms against electrophiles and reactive oxygen species. *Advan Enzyme Regul* 46: 113-140.
3. Lee JM, Johnson JA (2004) An important role of Nrf2-ARE pathway in the cellular defense mechanism. *J Biochem Mol Biol* 37:139-143.
4. Lee JS, Surh YJ (2005) Nrf2 as a novel molecular target for chemoprevention. *Cancer Lett* 224:171-184.
5. Chan JY, Han XL, Kan YW (1993) Cloning of Nrf1, an NF-E2-related transcription factor, by genetic selection in yeast. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:11371-11375.
6. Moi P, Chan K, Asunis I, Cao A, Kan YW (1994) Isolation of NF-E2-related factor 2 (Nrf2), a NF-E2-like basic leucine zipper transcriptional activator that binds to the tandem NF-E2/AP1 repeat of the beta-globin locus control region. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:9926-9930.
7. Venugopal R, Jaiswal AK (1996) Nrf1 and Nrf2 positively and c-Fos and Fra1 negatively regulate the human antioxidant response element-mediated expression of NAD(P)H:quinone oxidoreductase1 gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:14960-14965.
8. Jaiswal AK (2004) Nrf2 signaling in coordinated activation of antioxidant gene expression. *Free Radic Biol Med* 36:1199-1207.
9. Kobayashi A, Kang M, Watai Y, Tong KI, Shibata T, Uchida K, Yamamoto M (2006) Oxidative and electrophilic stresses activate Nrf2 through inhibition of ubiquitination activity of keap. *Mol Cel Biol* 26:221-229.
10. Kensler TW, Wakabayashi N, Visual S (2007) Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 47:6.1-6.28.
11. Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, Ishii T, Igarashi K, Engel JD, Yamamoto M (1999) Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino-terminal Neh2 domain. *Genes Dev* 13:76-86.
12. Tong KI, Kobayashi A, Katsuoka F, Yamamoto M (2006) Two-site substrate recognition model for the Keap1-Nrf2 system: a hinge and latch mechanism. *J Biol Chem* 387:1311-1320.
13. Cullinan SB, Gordan JD, Jianping J, Harper JW, Diehl JA (2004) The Keap1-BTB Protein Is an Adaptor That Bridges Nrf2 to a Cul3-Based E3 Ligase: Oxidative Stress Sensing by a Cul3-Keap1 Ligase. *Mol Cell Biol* 24: 8477-8486.
14. Itoh K, Tong KI, Yamamoto M (2004) Molecular mechanism activating Nrf2-Keap1 pathway in regulation of adaptive response to electrophiles. *Free Radic Biol Med* 36:1208-1213.
15. Dhakshinamoorthy S, Jaiswal AK (2000) Small Maf (MafG and MafK) Proteins negatively regulate antioxidant response element mediated expression and antioxidant induction of the NAD(P)H:Quinone oxidoreductase gene. *J Biol Chem* 275:40134-40141.
16. Kapiszewska M (2006) A vegetable to meat consumption ratio as a relevant factor determining cancer preventive diet. En: *Local Mediterranean Food Plants and Nutraceuticals*. Editores: Heinrich M, Müller WE, Galli C. Ed. Karger, vol 59:130-153.

CRUCIBIO

PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS DE OXÍGENO

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



HORIZONTALES

- 5** Órgano formado por tejido muscular; una de sus funciones es impulsar la sangre o la hemolinfa, manteniendo el movimiento del fluido circundante el cual está constituido por agua, sales, proteínas, células en suspensión y pigmentos respiratorios.
- 6** Presente en las plantas, transfiere oxígeno (O₂) a las

mitocondrias durante la respiración. Los nódulos de las raíces de las legumbres se asocian con bacterias que fijan nitrógeno para la síntesis de aminoácidos; mediante estos nódulos que contienen a esta hemoglobina se facilita la difusión de oxígeno a la cadena respiratoria bacteriana.

- 10** Complejo proteico presente en la cadena transportadora de electrones, formado por varias subunidades, transporta electrones desde el citocromo c al oxígeno molecular para formar agua.

- 11 Tipo de anemia ocasionada por una alteración en las cadenas de la hemoglobina debido a la sustitución de un glutamato por una valina, lo que ocasiona que cuando se desoxigena la proteína se torne insoluble y forme polímeros que impiden el transporte de oxígeno.
- 15 Por la presencia del oxígeno, la sangre en este tipo de vasos, es de color rojo brillante.
- 17 Sangre de color púrpura debido a la ausencia de oxígeno.
- 18 Se forma por la combinación del monóxido de carbono (CO) con la hemoglobina. Esta estructura no transporta oxígeno porque el monóxido de carbono también se une al grupo hemo. La afinidad de la hemoglobina por el CO es 200 veces mayor que por el O₂.
- 20 Grupo químico formado por 4 anillos pirrol y en el que el fierro forma parte de algunas proteínas, de esta manera la célula está protegida del daño oxidativo que ocasiona el metal cuando se encuentra libre.
- 22 Grupo de proteínas que tienen al hemo como grupo prostético.
- 25 Proteína que contiene cobre (II) y es la transportadora de oxígeno en la mayor parte de los moluscos y algunos artrópodos. Es de color azul intenso cuando está en su forma cúprica, en contraposición al estado cuproso en donde la molécula está desoxigenada y adquiere un color grisáceo.
- 27 Al igual que las catalasas permiten la oxidación del peróxido de hidrógeno (H₂O₂), sustancias tóxicas a la célula.
- 28 Proteína monomérica que almacena oxígeno en los músculos de las especies animales.
- 30 Aumenta debido a la fiebre o al ejercicio, debilita la unión del O₂ con la hemoglobina y favorece la liberación del O₂ de los tejidos.
- 31 Número máximo de oxígenos que puede transportar una molécula de hemoglobina a la vez.
- 32 Es equivalente a la sangre en los crustáceos, su color es azul-verdoso debido a la presencia de hemocianina.
- 33 Tejido que requiere almacenar oxígeno para los períodos de demanda energética, proceso que se lleva a cabo mediante el acumulo de mioglobina.
- 34 Forma parte del grupo llamado especies reactivas del oxígeno, junto con peróxido y radicales hidroxilo se generan a medida que el O₂ tiene reducciones univalentes, son responsables de la desnaturalización de la hemoglobina y de los componentes del eritrocito, al dañar a los lípidos de la membrana la conduce a lisis celular.
- 35 Metal de transición que tiende a unir oxígeno, forma parte de la protoporfirina IX, la presencia de este metal explica el color rojo de la sangre.
- 38 Tripéptido que en presencia de la enzima específica da lugar a la reducción de los peróxidos, en el eritrocito ayuda a mantener la hemoglobina en el estado reducido con Fe²⁺.
- 39 Cuatro átomos de este elemento químico unen a los grupos pirrol con el fierro para constituir al hemo tanto en la mioglobina como en la hemoglobina.
- 41 Tipo de curva que expresa el porcentaje de saturación de la hemoglobina con O₂ y que muestra que hay cooperatividad; la unión de la primera molécula de O₂ facilita la unión de la segunda, la segunda a la tercera y así sucesivamente hasta alcanzar la saturación.

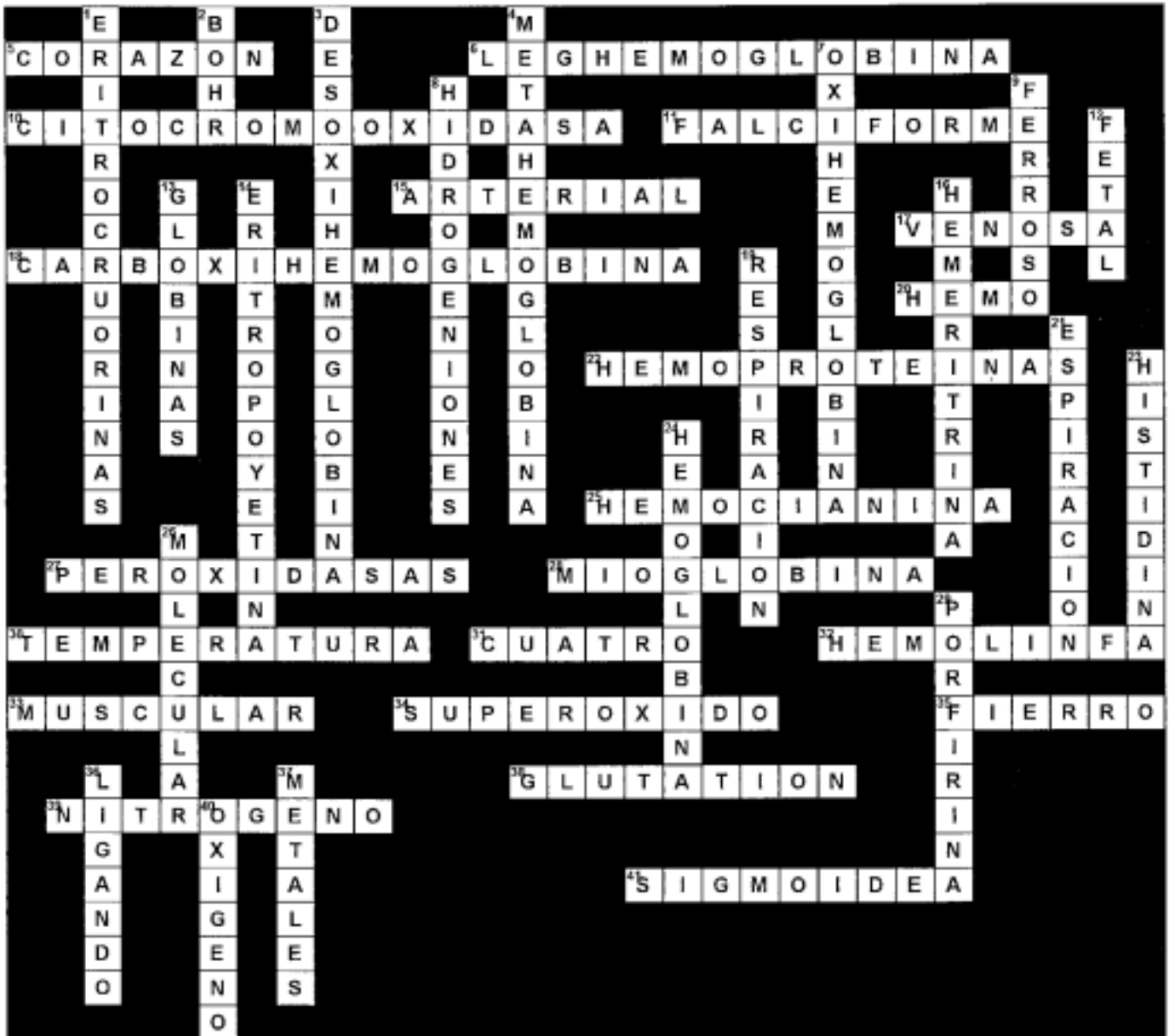
VERTICALES

- 1 Hemoglobinas de los invertebrados, son pigmentos circulantes (sangre o hemolinfa), contienen hierro, son rojas, están en anélidos, crustáceos, moluscos e insectos.
- 2 Se conoce como el efecto _____ a la relación inversa que existe cuando la hemoglobina transporta mayor cantidad de H⁺ y CO₂ proveniente de los tejidos y rumbo a los pulmones y riñones, está con muy poca afinidad por el oxígeno; mientras que cuando se excreta CO₂ y consecuentemente aumenta el pH, la proteína transporta más oxígeno.
- 3 Forma de la hemoglobina en la que la protoporfirina IX coordina un ión ferroso (Fe²⁺), el que posee seis orbitales de coordinación; cuatro están ocupados por los nitrógenos de los grupos pirrol, el quinto por el nitrógeno de un residuo de histidina de la cadena peptídica y el sexto está desocupado.
- 4 Se produce cuando la hemoglobina está en contacto con el aire, el fierro se encuentra oxidado y no puede transportar oxígeno.
- 7 Se forma en el pulmón debido a que el oxígeno difunde desde el plasma hacia el interior de los glóbulos rojos y se combina con la hemoglobina. La reacción es reversible cuando la tensión de oxígeno es baja en los capilares de los tejidos; este proceso está controlado por las concentraciones de oxígeno y de CO₂.
- 8 A mayor concentración de éstos, disminuye el pH y aumenta la concentración de CO₂ logrando que la hemoglobina pierda afinidad por el oxígeno. La curva sigmoidea se desplaza hacia la derecha, debido al efecto Bohr.
- 9 Estado iónico en el que el fierro del grupo hemo puede recibir al oxígeno.

- 12 Este tipo de sangre tiene más hemoglobina que la de la madre; por lo tanto posee mayor afinidad por el O_2 , por lo que se favorece su captación a través de la placenta.
- 13 Cadenas polipeptídicas participantes en la hemoglobina a las que se les pega un grupo hemo con un átomo de hierro que es capaz de unirse reversiblemente al oxígeno.
- 14 Hormona glicoproteica que se produce por la reducción de la tensión de oxígeno en los tejidos (hipoxia tisular), su presencia estimula a las células madre a la producción de eritrocitos.
- 16 Proteína transportadora de oxígeno en algunos organismos marinos; cuando está oxigenada, tiene color violeta y si está desoxigenada es incolora; el hierro está unido a la proteína directamente, en estado ferroso. Cada centro de unión tiene 2 átomos de hierro.
- 19 Función que se bloquea cuando ante una intoxicación con monóxido de carbono, reemplaza al oxígeno en la hemoglobina.
- 21 Proceso mediante el cual se elimina por pulmones o branquias el CO_2 que se produce por la oxidación de los alimentos.
- 23 Aminoácido de la globina mediante el cual el hierro del grupo hemo, se une por uno de sus seis enlaces de coordinación a esta estructura.
- 24 Proteína tetramérica que transporta oxígeno de los pulmones o de las branquias a los tejidos, tiene una capacidad máxima de retener 6.03×10^{-5} moles de oxígeno; posee otra función, que es la de eliminar CO_2 de los tejidos.
- 26 El oxígeno en su forma _____ se une al hierro reducido de la porfirina para ser transportado.
- 29 Estructura química constituida por cuatro anillos pirrol, el nitrógeno de cada uno de estos anillos se une al hierro por enlace de coordinación.
- 36 Molécula que se une de una manera reversible a una proteína globular permitiéndole desarrollar una función específica. Hay un sitio perfectamente definido donde se une a la proteína de manera específica y selectiva. Normalmente el sitio de unión de la proteína y esta molécula son complementarios, sólo cabe éste y no otro.
- 37 Elementos químicos que en su estado de oxidación más bajo, posibilitan la unión del oxígeno a las proteínas.
- 40 Molécula indispensable para la vida pero debido a su poca solubilidad en agua no se puede transportar en el suero, en la hemoglobina un átomo de esta molécula ocupa la sexta posición de coordinación en torno al hierro.

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOO

PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS DE OXÍGENO



UN ÚLTIMO ADIÓS A DOS PROFESORES QUE HICIERON ESCUELA "TIERRA ADENTRO"

En fechas recientes me enteré que fallecieron dos profesores, dos maestros, de los que enseñan con solo unas frases y que de inmediato muestran un conocimiento derivado de la experiencia y de miles de vivencias en todos los ámbitos. Dos profesores distantes geográficamente y en su desarrollo profesional, pero semejantes en su entrega y en la consagración de todas sus energías al trabajo por la educación y la formación de recursos humanos en lo que llamamos provincia o mejor dicho en "tierra adentro" como alguien la ha llamado poéticamente.

Este esfuerzo por trabajar en provincia, que hasta recientemente se empieza a reconocer y a valorarse por encima de una aventura quijotesca, un camino difícil y sin futuro o como un capricho personal por estar en un lugar bonito y tranquilo, ellos lo hicieron como un trabajo necesario para generar focos de desarrollo de alto nivel basados en la ciencia y en la educación.

Ambos profesores, el Dr. Félix Córdoba Alba en Oaxaca, Oaxaca y en la Paz, Baja California y el Dr. Jesús Rubén Garcilaso Pérez en Hermosillo, Sonora, generaron escuela de docentes e investigadores, entusiasmaron a muchos estudiantes para acudir a centros de investigación y en definitiva contribuyeron a estimular la cultura, la educación y la ciencia en esas ciudades de tan difícil acceso de tierra adentro; ciudades muchas veces tan olvidadas del llamado centro del país. Ambos profesores pudieron desarrollarse con éxito en el centro; sin embargo, decidieron hacerlo en trincheras lejanas y casi ignoradas, en los extremos de un país totalmente centralizado.

Su labor fue sin duda ardua e invaluable, aún cuando los resultados, medidos como ahora medimos todo, pueden parecer modestos, pero realizando un trabajo difícil y silencioso de ese que no puede medirse de ninguna manera y que por ello no se valora, pero que es invaluable.

El Dr. Córdoba realizó investigación en inmunoquímica de la forma como el llamaba: investigación clandestina, refiriéndose a una investigación con escasos recursos, con poco apoyo y en contra de diferentes corrientes que obligan a los investigadores a dedicarse mejor a otra cosa y que lo único que los mantiene es el tesón y la certeza de que ese trabajo es necesario y de ello el Dr. Córdoba tenía mucho. El Dr. Córdoba también motivó, generó y

apoyó diferentes grupos de investigación en diferentes partes del país, pero consagro sus esfuerzos y sus últimos años de trabajo a Oaxaca.

El Dr. Garcilaso generó libros de texto, manuales de laboratorio y diversos programas de estudio y tuvo una participación activa y una influencia definitiva en la política educativa y el desarrollo de la educación en Sonora su amado estado.

En este número de la Revista reproducimos una entrevista que le realicé al Dr. Córdoba el 16 de junio de 1997 con motivo de los 40 años del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México y que se publicó en un número especial de conmemoración en el entonces Boletín de Educación Bioquímica, mismo que entró a circulación en agosto del mismo año. Estoy seguro que los conceptos vertidos en aquella ocasión aún tienen actualidad y servirán no solo para hacer un acto de reconocimiento al Dr. Córdoba, sino además un recordatorio y reconocimiento del Departamento de Bioquímica que este año cumple 50 años de iniciar labores; estoy seguro que la lectura de esta entrevista nos dará una clara idea de quien era el Dr. Córdoba para aquellos que no tuvieron la suerte de conocerlo y nos recordara su forma de ser y su visión del desarrollo de la bioquímica que se realizó en la UNAM y en general en el país desde los inicios del cultivo de esta especialidad.

El Dr. Garcilaso fue uno de los asistentes más que asiduos a los Talleres de Actualización Bioquímica y como Miembro Fundador al Congreso de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C. siempre de la mano de su esposa la maestra Eva Irma Vejar asistían religiosamente no sólo a los anteriores, sino a casi cualquier evento académico, curso de actualización o de introducción a la ciencia en diferentes sitios del país. Sin temor a estar sentados en la misma banca que sus alumnos y aprendiendo a la par que ellos con una devoción y humildad envidiables, preguntando sin temor a exponer su desconocimiento de algún concepto, aun cuando sus alumnos dieran muestras de mejor comprensión, mostrando con ello su genuino interés por aprender y prepararse aún después de haber recorrido todos los puestos académicos y de autoridad en la Universidad de Sonora. Claro

que este ejemplo de entrega a la educación continua, también podría ser debido a la necesidad de alejarse del infernal calor de Hermosillo en verano, como el mismo Dr. Garcilaso bromeaba frecuentemente. En este número se presenta una nota de la Dra. Yolanda Saldaña, con quien tantas batallas libró a favor de la educación y la actualización de profesores de bioquímica.

La Revista de Educación Bioquímica lamenta las ausencias del Dr. Córdoba y del Dr. Garcilaso y a la vez les

agradece y reconoce, lo que varias veces hicimos en vida, su participación en el desarrollo de la educación bioquímica en el país. Reiterado nuestro compromiso contraído hace 25 años y creyendo firmemente, como ellos lo hicieron, que el apoyo a la tierra adentro es un factor indispensable para el correcto y equilibrado desarrollo del país.

José Víctor Calderón Salinas
Editor en Jefe

ENTREVISTA CON EL DR. FÉLIX CÓRDOBA ALVA

Hace dos años visité Oaxaca durante la semana de la ciencia. Uno de los organizadores me presentó al Dr. Félix Córdoba. Cuando llegamos a su laboratorio en el Tecnológico, nos recibió amablemente un hombre alto, con pelo cano y un rostro iluminado por una enorme sonrisa. Platicamos aproximadamente una hora en un ambiente extremadamente cálido y acompañados todo el tiempo de enormes nubes de humo de su pipa y tragos de café.

Yo analizaba sus opiniones, disfrutaba de sus puntos de vista y aprendía divertido. Su gran paciencia se hizo patente cuando el amigo mutuo que nos había presentado, se quedó dormido; el Dr. Córdoba soltó la carcajada y me dijo: "¿será por el calor o la plática?". Cuando me despedí no pensé que me tocaría la honrosa tarea de hacer una entrevista a una persona tan valiosa y tan importante en el desarrollo de la educación y la investigación en el país. Ya en el automóvil, el organizador me resaltó el placer que era platicar con una persona como el Dr. Córdoba. Yo lo observé para ver si tenía algún gesto de culpabilidad, ¡pero no!, tenía una cara de satisfacción, la de alguien que ha cumplido con su cometido. -Seguramente soñó haber escuchado toda la plática-, pensé.

La siguiente vez que platicué con el Dr. Córdoba fue por teléfono. A través de este medio le hice la siguiente entrevista de la cual resultaron dos casetes grabados, una cuenta de teléfono bastante abultada y una gran satisfacción de platicar con una persona con una mente tan clara, de la que uno realmente siempre aprende algo.

Dr. Víctor Calderón Salinas (VCS): Dr. Córdoba, ¿Cuándo y cómo se inició el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM?

Dr. Félix Córdoba Alva (FCA): Regresé de Estados Unidos en 1957, luego de haber realizado estudios y de trabajar en investigaciones en inmunología e inmunoquímica. Pasé un par de meses en la unidad de patología del Hospital General, fundada por Ruy Pérez Tamayo, en el labo-

ratorio de Bojalil. Por ese tiempo José Laguna, uno de los fundadores de la Sociedad Mexicana de Bioquímica, estaba buscando investigadores para incorporados a la Facultad de Medicina, donde él era profesor de asignatura. Localizó a varios de nosotros y nos invitó a que ingresáramos de tiempo completo a la Facultad a fin de que diéramos clases de bioquímica y realizáramos investigaciones. Luego, pareció natural organizarnos en Departamento, ya que en la misma Facultad estaba el maestro Izquierdo a la cabeza del Departamento de Fisiología. Este maestro había diseñado el edificio de investigación, en el que destinó un piso para cada Departamento. El de Bioquímica quedó en el tercer piso, donde funcionó hasta muy recientemente. Por ese tiempo aparecieron el de Farmacología, a cargo de Pardo; de Histología, con Villasana; el de Microbiología y Parasitología, con Francisco Biagi; los de Anatomía y Cirugía Experimental, en el otro edificio, además de la mencionada Unidad de Patología en el Hospital General, que también depende de Medicina.

VCS: ¿Esto de la organización en Departamentos era un concepto diferente?

FCA: Lo novedoso no era realmente el concepto de unidades de trabajo departamentales, pues ya funcionaban en Cardiología y en el antiguo Instituto de Enfermedades Tropicales y en otros institutos. Lo novedoso fue que una escuela o facultad universitaria organizada en cátedras según las diferentes materias de una carrera y a cargo de profesores de asignatura (horas sueltas de clase), como está aún la mayor parte de los profesores de la UNAM, se organizara como Instituto de Investigación con personal académico de tiempo completo, absorbiendo asimismo la responsabilidad de impartir las clases de licenciatura, para fusionar la docencia con la investigación.

VCS: Como todo cambio, debió de presentar muchas dificultades ¿no fue así?

FCA: Imagínese el impacto que causó el hecho de que profesores dedicados de tiempo completo en una escuela donde tradicionalmente los maestros impartían sus clases trabajando bajo reloj checador unas pocas horas a la semana. También causó extrañeza que se pudiera vivir entonces con el salario de tiempo completo universitario como lo hacíamos. Y peor aún, no se comprendía que la mayor parte de nuestras 40 horas semanales (al menos) estuvieran dedicadas a experimentos de ciencias básicas (lo que se entendía entonces en el medio médico eran las investigaciones clínicas en los hospitales, como en el General, el Juárez y Cardiología). Nuestros colegas de asignatura no entendían cómo rechazábamos, los que éramos médicos (Laguna y un servidor), el ejercicio de la práctica privada que daba (da) un estándar de vida más elevado. Por otro lado, la necesidad de conseguir recursos para arrancar las investigaciones era otro tremendo y ya tradicional obstáculo serio, como sigue sucediendo en México 40 años después.

VCS: ¿Quiénes conformaron el Departamento de Bioquímica en sus inicios?

FCA: Nos fuimos incorporando casi al mismo tiempo: primero del Río, luego Ondarza y un servidor y finalmente Guzmán. Era el año de 1957.

VCS: ¿Y el Dr. Laguna, por supuesto?

FCA: El Dr. Laguna propuso que nos reuniéramos para arrancar un Departamento de Bioquímica formal en la Facultad, ya que el grupo de profesores de asignatura de Química Médica (así se le denominaba a la materia en la carrera de Medicina) era coordinado hasta entonces por el maestro Juan Roca, que había sido maestro de Laguna, en Medicina; de Ondarza, en la Casa del Lago, UNAM y de del Río y Guzmán en el IPN, en donde impartía bioquímica. Laguna se incorporó como tiempo completo a la Facultad pocos años después.

VCS: ¿Había un plan preconcebido para desarrollar el Departamento?

FCA: En realidad como habíamos estudiado y trabajado en el extranjero, nos pareció natural e idóneo que esa fuera nuestra organización. Por lo demás, como le decía, el maestro Izquierdo había diseñado y destinado un piso para cada Departamento de ciencias básicas en Medicina al construirse Ciudad Universitaria. Todos queríamos que se desarrollara, y como teníamos las mismas metas e ideales no fue difícil trabajar como unidad.

VCS: ¿De inmediato surgió la idea de crear un posgrado en bioquímica?

FCA: No de inmediato, pues al principio no sabíamos si podríamos sobrevivir y desarrollar las investigaciones, en especial careciendo del equipo mínimo. Hicimos las primeras investigaciones usando los baños, los colorímetros

(Klett) y las centrífugas clínicas de los laboratorios de prácticas de los alumnos. La primera pieza de equipo específico para investigaciones fue un colector de fracciones LKB (manual de resorte) que festejamos invitando todos nosotros a una comida al maestro Del Pozo, fisiólogo conocido que era secretario general de la UNAM y que junto con el entonces rector Nabor Carrillo, impulsaban fuertemente la organización científica en la UNAM, que en aquellos tiempos estrenaba sus flamantes instalaciones en Ciudad Universitaria. Del Pozo, siendo médico e investigador antiguo de Medicina, apoyaba puntualmente a los recién inaugurados grupos de investigación en la Universidad y en la Facultad. Por tanto la idea de un posgrado de bioquímica apareció en los primeros años de los sesentas, cuando estábamos rodeados de jóvenes candidatos, científicos escogidos de las cuantiosas filas de estudiantes de Medicina que poblaban por aquel tiempo la Facultad. Desde el principio, pensábamos que era indispensable la formación de doctores de ciencias básicas en la Facultad, aunque sólo del Río lo ostentaba por entonces. El resto de nosotros, a pesar de nuestra experiencia y estudios en el extranjero, no estábamos doctorados. Lo que no nos detenía, sin embargo, para hacer investigaciones y empezar a publicar en revistas internacionales de prestigio. Además, recuerde usted que en la Facultad ya existían estudios de doctorado en varias especialidades clínicas que eran coordinados por la División de Estudios Superiores, que controlaban siempre afamados médicos: Zozaya, Sepúlveda, Martínez Cortés y otros. Entre los doctores de los años treinta figuró el maestro Ignacio Chávez, doctorado en cardiología, y otros maestros clínicos que no recuerdo. Por todo esto, el posgrado nuestro fue el siguiente escalón natural de superación académica en el Departamento.

VCS: ¿Cómo se organizó el Departamento?

FCA: Cada uno de nosotros ocupó al principio un laboratorio en el tercer piso, que aunque eran muy cómodos estaban casi vacíos, tenían solamente mesas desnudas y campanas de gases, sin embargo intentábamos experimentos con los alumnos y rodeados ya de nuestros jóvenes ayudantes. Cuando necesitábamos reactivos, siempre acudíamos al Dr. Laguna, quien los conseguía por donaciones, los compraba de su bolsillo o nos estimulaba para que los consiguiéramos nosotros mismos. Ondarza había trabajado con Lederle que le ayudó en ocasiones.

Un servidor, que había empezado su carrera científica en Syntex como ayudante del maestro Casas-Campillo (ya desaparecido), recibí por un tiempo apoyos de esta institución. Laguna y Chagoya, que se habían incorporado tempranamente, venían de los laboratorios Behring los que también nos apoyaron al principio. Teníamos toda la

libertad del mundo para escoger nuestras investigaciones, que fueron saliendo según nuestro entrenamiento previo, inclinaciones y trabajo. Ondarza descubrió nuevos nucleótidos-péptidos y la primera publicación internacional del Departamento en Biochim. Biophys. Acta lo que nos llenó a todos de felicidad y aumentó nuestra confianza y amarró a Martínez Medellín (desgraciadamente fallecido tempranamente) en la ciencia bioquímica, y más adelante, trabajó con mucha incompreensión y obstáculos en la Facultad de Ciencias de donde era egresado, por entonces dominada por biólogos taxónomos. La parte administrativa del Departamento corrió siempre a cargo de Guzmán -apoyado por la inolvidable señora Piti y la misma guapa y platicadora Elisa, que aún alegra el Departamento de Bioquímica (fallecida en el año 2001)-. Chuchó, como todos lo llamamos por su carácter sencillo, fue también un muy eficiente administrador, amigable, jovial, y quien por ser un erudito, nos sacaba de las dudas y controversias (bioquímicas y de otro tipo) que se presentaban ocasionalmente.

VCS: ¿Debió haber sido un ambiente académico y científico envidiable?

FCA: Lo era, claro que lo era. Por entonces aparecían otros grupos de investigación bioquímica: en cardiología, Calva y García Hernández (doctorados en Wisconsin) y Soberón, Mora, Sánchez y Torres en la azotea del Hospital General, instalaban un interesante laboratorio de bioquímica. El Departamento de Bioquímica era el único insertado en una escolota y que hacía ciencia de tiempo completo asumiendo simultáneamente la pesadísima carga docente de licenciatura. Aun en la misma UNAM, Massieu y luego Tapia y Pasantes que trabajaban en el Instituto de Biología, y Arreguín (doctorado en Caltech) en el Instituto de Química, que no eran bien comprendidos en sus propios institutos universitarios se incorporaron tanto a los seminarios de investigación semanales del Departamento como luego al programa de doctorado que iniciamos. Por supuesto que la recompensa fue que el Departamento constituyó la única escuela formadora de científicos bioquímicos, ahora colegas ya bien connotados. El Departamento se convirtió en el principal polo de desarrollo bioquímico de aquellos años.

VCS: ¿Pero muy al principio cómo se alcanzó la masa crítica?

FCA: Creo que Laguna estaba muy consciente de eso, al asignarnos los laboratorios disponibles a cada uno de nosotros. Consideró que ya teníamos la masa crítica. De hecho por muchos años no reclutó nuevos investigadores formados y más bien esperó a que nuestros ayudantes jóvenes avanzaran para ir creciendo, lo que ya para 1965 era una realidad. Primero Gómez-Puyou, Piña, Peña,

Estrada, Marietta, Martínez-Medellín; luego Calderón, Chávez, Hamabata, Gómez-Lojero, Díaz-Zagoya, después Calcagno, Escamilla, Saldaña, López-Colomé, Gutiérrez, Dreyfus, Valdés, Zenteno y otros tantos, más jóvenes, que no recuerdo por ahora, quedaron enrolados en la ciencia experimental de por vida habiendo pasado por el Departamento. Asimismo otros Departamentos también crecían, en particular los de Fisiología, Farmacología y el de Microbiología y Parasitología. Por entonces los bioquímicos presentábamos trabajos año con año en la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas, promovida por Izquierdo y Del Pozo, antes de organizar nuestros propios congresos anuales en la Sociedad Mexicana de Bioquímica.

VCS: ¿En su opinión ha continuado el Departamento en el liderazgo de la ciencia biomédica del país?

FCA: Actualmente hay varios grupos de investigación muy sólidos en el país, y es evidente que el Departamento de Bioquímica tiene un papel destacado pero no sabría decirle si tiene el liderazgo. Creo que desde el punto de vista institucional, el Departamento llegó a su nivel máximo por 1971-72 y luego por el desarrollo y avances logrados se integró junto con los otros Departamentos en la llamada División de Investigación de la que Laguna fue el primer jefe. Esa corta etapa significó, sin embargo, una visión más amplia de las investigaciones en ciencias básicas en la Facultad; conocimos los trabajos de los colegas de otras disciplinas: fisiólogos, farmacólogos, microbiólogos, histólogos, en seminarios de investigación de la División. Luego, Laguna pasó a la dirección de Medicina, lo que vimos como un gran triunfo político pues habíamos hecho todos nosotros una intensa campaña en su favor, triunfando sobre los candidatos clínicos que tradicionalmente controlaban la Facultad, sin prestar atención suficiente a nuestros logros científicos y educativos de primer nivel.

VCS: Eso debió ser muy benéfico.

FCA: Pudo serlo, sin embargo, por ese entonces, se gestó en la UNAM como corolario del Movimiento del 68, una amplísima inquietud encaminada a democratizar la institución en todos los niveles y sus organizaciones, encabezada por el propio rector González Casanova y apoyada por grupos políticos de izquierda. Entre nosotros en la División de Investigación en la Facultad, como nos enteramos después, el Comité de Lucha dominado por las juventudes comunistas. Esto dio origen a la lucha por el cogobierno en varias escuelas, facultades y preparatorias: Arquitectura, Enfermería, Psicología, Ciencias Químicas y también en Medicina (donde fue muy vigorosa y llamativa), y nos involucró a todos, en especial a los académicos de tiempo completo junto con estudiantes de ciencias básicas, extendiéndose a los hospitales. De repente nos

encontramos que nuestros seminarios científicos se convertían en asambleas donde pedíamos por unanimidad y públicamente mayor participación en los asuntos de la Facultad, Molina Piñero (operador político del nuevo rector, Soberón) llamó "la bomba" que había redactado el dulce maestro Folch, fisiólogo muy querido, ya desaparecido. Este movimiento importante para la historia de la Facultad y que involucró a toda ella, estudiantes académicos tiempo completo y de asignatura y trabajadores, aún está pendiente de análisis por los especialistas, ahora que muchos de sus principales protagonistas han desaparecido. La salida de González Casanova y la llegada de Soberón a la Rectoría, y la lucha sindicalista con el triunfo de las AAPAUNAM cambió el rumbo de la UNAM hasta la fecha. El efecto de co-gobierno en los Departamentos de Ciencias Básicas, en particular el de Bioquímica, fue contundente. Los jóvenes investigadores formados por nosotros y los investigadores de los otros Departamentos iniciaron lo que se llamó la "gran diáspora" emigrando a otras dependencias universitarias unos, al CINVESTAV otros y a la UAM otro contingente numeroso. Para entonces Laguna se consolidó como director de la Facultad, Chucho quedó como su secretario general, Ondarza se incorporó al CONACyT, del Río pasó a Ciencias Químicas y un servidor se fue, o lo mandaron, que no me quedó nunca claro, a intentar otro sueño que ha sido el de la descentralización científica en provincia, a La Paz, Baja California Sur, apoyado infatigablemente por el mismo Rector Soberón, y los subsecuentes directores de Medicina, empezando por el mismo Laguna. Después de esto, los Departamentos de Ciencias Básicas en la Facultad, quedaron desmantelados en una etapa muy difícil de la cual solamente el valor, la constancia, el cariño de algunos pocos profesores jóvenes e investigadores de nuestra escuela, que permanecieron al pie del cañón, dio lugar a un renacimiento, como Ave Fénix de las cenizas Departamentales; entre ellos destaca en el sostenimiento y resurgimiento del Departamento de Bioquímica (la División de Investigación fue desaparecida por instrucciones de las autoridades), el maestro Enrique Piña, algunas veces jefe del Departamento y otras marginado por razones políticas pero tenaz, consistente, imbuido del amor a la ciencia, a la bioquímica y a la docencia siguió infatigable hasta lograr, ya para los años noventa, que el Departamento fuera adquiriendo nuevamente el espíritu de innovación y descubrimiento que lo venía caracterizando desde su fundación. Es justo mencionar que acompañaron a Piña en esta admirable labor de resucitación del Departamento, producto del compromiso de otros pocos, Calcagno, Saldaña, Zentella, Díaz Zagoya, Agundis, Alvarez-Llera y luego las más jóvenes que abundan otra

vez, afortunadamente en los laboratorios de investigación en varios excelentes programas de posgrado. Esta misma encomiable labor de rescate se dio en otros Departamentos: Mandoki y Mendoza en Farmacología, Gijón, García y Guevara y algunos más en Fisiología, Jorge Tay en Microbiología, Del Castillo en Histología, etcétera. Finalmente, si bien la diáspora significó una sangría casi mortal de los cuadros científicos de la Facultad y del Departamento de Bioquímica, la mística y el espíritu de la ciencia abrevados en el Departamento, acompañaron y acompañan a los jóvenes científicos que emigraron, los que hoy por hoy, son fuertes líderes científicos y excelentes formadores de los cuadros científicos y técnicos que el país requiere. La tradición siguió con los cambios generacionales.

VCS: Nos decía que al momento de crear el Departamento algunos de ustedes no tenían el doctorado. ¿Usted se doctoró en el programa de doctorado que iniciaron ustedes?

FCA: No, cuando surgió la necesidad de obtener el doctorado pensamos que la UNAM podría calificarnos con base en nuestros trabajos y entrenamiento, publicaciones, etcétera, ya que operábamos desde hacía tiempo como sendos doctores en ciencias. Sin embargo, eso no se logró con nosotros.

VCS: ¿Nunca se dio el caso de que doctoraran a alguien antes de obtener ustedes el doctorado?

FCA: No, que yo recuerde, pero el asunto del doctorado fue una cosa chistosa. El Dr. Chávez era el rector en ese entonces y al ver la situación irregular desde el punto de vista de reglamentos del creciente personal académico de investigación de tiempo completo, convocó a la formación del primer estatuto del personal académico de la UNAM, antecedente importante del que nos rige actualmente y proclamación que dio origen a la APAC (Asociación de Personal Académico de Carrera, antecesora del Sindicato Académico), donde quedó especificado que ningún tiempo completo (investigador y profesor) podría alcanzar el nombramiento máximo si no tenía el doctorado.

VCS: ¿Y qué hicieron?

FCA: Varios de nosotros fuimos con el maestro Chávez a presentarle nuestra inquietud, trayectoria, antigüedad y "papers"; le sugerimos que ya éramos doctores *de facto* y sólo haría falta consagrar nuestro estado académico en el nuevo reglamento como doctores en Ciencias.

VCS: ¿Lo convencieron?

FCA: ¡Que lo íbamos a convencer! Lo que logramos fue que nos dijera que teníamos que hacer el doctorado donde quisiéramos, pero no en la UNAM.

VCS: ¿Qué hicieron entonces?

FCA: Tuvimos que buscar el doctorado en otra institución. Lo hicimos en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN (no existía aún el CINVESTAV) en la que iniciamos y cursamos el doctorado como alumnos. Aquí se había constituido un grupo de profesores de bioquímica, doctores graduados en Estados Unidos, que fueron nuestros maestros y directores de tesis.

VCS: Lo bueno fue que ellos los conocían, sabían de su formación y trabajos y debieron darles preferencia.

FCA: ¡Qué preferencia ni qué nada! Nuestros profesores, M. Ortega (doctorado en el MIT), Marío García Hernández (de Wisconsin) y E. Calva (también doctorado en Wisconsin) junto con Cuauhtémoc Krumheller (doctorado en Francia) se esmeraron para armar y operar un doctorado en bioquímica (por otro lado el primer doctorado del IPN) de máxima calidad y exigencia de modo que nos saturaron con la información original de lo más actualizado y detallista de la bioquímica de frontera en ese entonces haciéndonos sufrir lo inaudito con sendos exámenes muy frecuentes. Como sea, fuimos avanzando y logramos el anhelado doctorado: Chucho y un servidor de la Facultad; Massieu del Instituto de Biología, Kumate, entonces en el Hospital Infantil, Carvajal y Lucha del Castillo (ya fallecida) junto con M. Russek (también ya desaparecido) y Ma. Luisa Ortega de Chapingo y de la misma Escuela de Ciencias Biológicas. Todo este proceso duró cuatro años y no nos pareció que hubiese habido un trato preferencial sino más difícil. Creo que si hubiéramos salido al extranjero a sacarlo hubiese sido menos traumático, pero claro, nuestras investigaciones y compromisos académicos nos ataban fuertemente en México.

VCS: Pero mejoró la formación del grupo.

FCA: Nunca he hecho esa pregunta a los doctores compañeros que le platico, pero en lo que a mí toca, mis experimentos anteriores al doctorado y los posteriores siguieron saliendo al mismo nivel más bien modesto, aunque de calidad suficiente para significar avances discretos y aceptación en revistas internacionales.

VCS: Dr. Córdoba, me da la impresión de que el Departamento de Bioquímica en cierta forma también fue el primer Departamento dedicado a la investigación en la Universidad ¿Es esto correcto?

FCA: Bueno, en realidad funcionaban desde antes algunos institutos de investigación pero su organización y objetivos son distintos y no disponen (y se oyen voces que lo lamentan) con la cantera valiosa que significan los estudiantes, lo que impone una estrecha vinculación de ciencia y docencia como se aprecia y estimula en la actualidad. El modelo departamental de ciencia en una escuela profesional, creo que sí fue temprano en el de Bioquímica,

probablemente el primero en la Universidad, y rompió definitivamente la idea muy arraigada de que la ciencia sólo podía lograrse en los institutos.

VCS: ¿Cómo funcionaba el Departamento de Bioquímica en aquellos tiempos?

FCA: Funcionaba como una escuela "exquisita y paternalista" de bioquímica dentro de otra "escuelota tradicional". Cada profesor atendía grupos de cerca de 200 alumnos con clases en el salón y prácticas de laboratorio durante todo el año escolar (10 meses). Nos dábamos tiempo para los experimentos y para acreditar los posgrados por medio de clases, seminarios y talleres especializados. Una política importante era la de que los profesores de tiempo completo teníamos necesariamente que atender por completo la licenciatura y aunque esto incrementaba mucho la tarea, considerábamos que era la única forma de atraer estudiantes valiosos a la investigación y al posgrado.

VCS: ¿Qué hacían para reclutara los estudiantes?

FCA: Todos los cuatro profesores de base y Laguna nos dedicábamos de lleno a esta tarea a partir de nuestros grupos de licenciatura. Con gran éxito Laguna y Chucho, y menor los demás. Ondarza, siendo egresado de Ciencias reclutó con éxito excelentes jóvenes y bellas e inteligentes colaboradoras biólogas. Los integrábamos a nuestras investigaciones todo el tiempo que les dejaban sus clases, luego casi todos hacían sus tesis de licenciaturas con nosotros y de allí, entraban los más capaces y con firme vocación para la ciencia, al posgrado. Poco a poco, Laguna y Chucho les iban consiguiendo modestos nombramientos de ayudantes de profesor. En mi caso sentí la pérdida -porque les veía madera de investigadores-de Aarón Pérez y de Sergio Orozco, a los que no se les consiguió apoyo, sintiendo que la UNAM no los apreciaba. En una palabra vivíamos día con día, codo con codo y al parejo con nuestros jóvenes investigadores y ayudantes.

VCS: ¿Esta filosofía se perdió o ya no dio resultado? porque ahora el posgrado en Medicina está mayormente ocupado por químicos y biólogos, con una gran ausencia de médicos.

FCA: Creo que se perdió. Parece que en la actualidad, además de que ingresan mucho menos alumnos de medicina que antes por el cambio de modelo educativo, y el semillero se ha reducido mucho, los estudiantes de medicina de ciencias básicas, no parecen tener la misma importancia educativa y política que tuvieron en aquellos años y creo que ven su paso en nuestros niveles básicos como requisitos premédicos ¿copia del "premed" en los Estados Unidos? en su camino a los hospitales y a la clínica. Creo que recientemente se diseñó un plan piloto de excelencia (similar a los pilotos que fueron inventos de

Laguna y Chucho) para captar a los mejores estudiantes de medicina y seguir formando buenos investigadores biomédicos. Por otro lado estudiantes de Ciencias, que entonces capacitaban para la biología descriptiva y taxonómica descubrieron, al igual que el resto de la gente, la bioquímica y la biología molecular y acuden a prepararse a un Departamento con un gran historial universitario como el nuestro en Medicina. Lo mismo se podría suponer para los estudiantes de química a pesar de que ahora ya tienen buenos profesores y laboratorios de investigación bioquímica en la misma Facultad de Ciencias Químicas.

VCS: Sin embargo, el estudiante de medicina siempre se ve influido por la clínica y una visión práctica y aplicativa de la medicina, de tal manera que el que ustedes hubieran podido revertir estas tendencias debió ser una tarea muy difícil. Sin mencionar las dificultades de los apoyos a la investigación, que no deben haber sido abundantes.

FCA: No sólo teníamos que ir en contra de la tendencia natural de los estudiantes que no entendían a un médico dedicado a la investigación básica, también estaba la familia del estudiante que les exigía dedicarse a la consulta y cirugía. De manera que nos veíamos obligados a imbuirles la drástica idea de dedicarse a la investigación, como nuevo y arriesgado plan de vida. Más aún, teníamos que soportar a nuestros colegas de asignatura y maestros clínicos que nos veían como desquiciados; no entendían la idea de tener médicos dedicados al laboratorio sin consulta privada y que vivieran con modesto sueldo universitario dando clase y dedicados febrilmente a la investigación científica.

VCS: ¿Y se podía hacer investigación?

FCA: Teníamos un piso completo para el Departamento de Bioquímica, muy amplio y soleado, limpio y totalmente vacío con excepción de las mesas desnudas y campanas de gases. Hacíamos experimentos con el equipo sencillo y reactivos que sacábamos de los laboratorios de prácticas. Alonso de Florida un fisiólogo pintoresco y claridoso que casi vivía en Bioquímica en aquellos años, pero laboraba en el piso de arriba, en las mismas condiciones, decía entonces: "no cabe duda que todos nosotros en Medicina hacemos investigación clandestina". Y tenía mucha razón ya que todo el apoyo y comprensión de las autoridades se centraba en la docencia de licenciatura. Sin embargo, a pesar de ello los jóvenes talentosos aprendían a hacer investigación rápidamente y empezaba a aparecer nuestra producción y la de ellos en revistas internacionales.

VCS: ¿En algún momento cambió el apoyo que les daban para la investigación?

FCA: Los primeros años se puede decir que hubo tole-

rancia pero no apoyos. Después, poco a poco nos fuimos agenciando de equipo, primero con donaciones, Rockieller, Kellog's, NIH y luego con apoyos extraordinarios cuando el rector Chávez y el rector Soberón, creo que en base a préstamos internacionales, surtieron de equipos nuevos a los grupos universitarios de investigación, entre ellos nosotros en Bioquímica y otros de los Departamentos de la Facultad.

VCS: ¿Ahora el apoyo ha cambiado?

FCA: Seguimos trabajando contra la corriente y ahora en el Tecnológico de Oaxaca, donde paso mucho tiempo con permiso del Consejo Técnico de la Facultad, sigue siendo difícil conseguir recursos institucionales. Ahora la responsabilidad se ha trasladado a los investigadores tiempo completo mismos. Y las instituciones reciben el beneficio del equipo y los recursos de los donativos que el investigador obtiene. Imagínese, si otro profesionista, técnico o especialista en México bajo contrato institucional exclusivo, que para poder cumplir con su trabajo deba procurarse los recursos él mismo: equipos, suministros, papelería, computadoras, muebles, reactivos, becas, porque de otra forma no tiene estudiantes, ayudantes o asistentes; pensemos en los trabajadores y empleados de Pemex, la CFE o el glorioso Ejército Mexicano. En fin, los científicos mexicanos, por lo menos la primera generación de científicos tiempo completo, somos *avis rara* ¿No cree?

VCS: Seguro que sí, pero ya ve, trabajando y además con gusto. Volviendo al tema, ¿cuáles eran entonces las exigencias en la producción científica?

FCA: Curiosamente, en ese entonces los rectores y directores de la Facultad nos exhortaban a publicar los resultados de nuestras investigaciones en castellano y en revistas nacionales, de preferencia universitarias, con la idea de dar a conocer los descubrimientos de mexicanos a los jóvenes y a la sociedad en primer lugar. Actualmente ese sentido nacionalista se ha perdido, en particular en los investigadores biomédicos, ya que los físicos y desde luego los investigadores de ciencias sociales, publican casi toda su producción en revistas y libros en español. Ahora sería impensable que los líderes biomédicos prefirieran publicar en castellano o que estimularan a sus graduados a hacerlo. Dicen que la ciencia es universal y que el idioma para la producción científica es el inglés. Se les olvidan las particularidades culturales y sociales que deben preservarse en este mundo globalizado, si vamos a sobrevivir como sociedad nacional.

VCS: ¿Cómo eran los programas de estudio del doctorado?

FCA: De eso se encargaba Chucho con nuestra ayuda. El es un genio y sabía de manera casi mágica lo que requería cada alumno y dónde debería tomar los cursos.

Usaba un procedimiento muy efectivo basado en su excelente memoria y se sabía la calificación de todos los alumnos del posgrado, muchachos y muchachas, principiantes y avanzados. Esto daría la impresión de desorganización, pero el talento de Chucho le permitía armar el programa de cada candidato de la manera más efectiva y expedita. Recuerde que en esa época los posgrados en la UNAM se estaban inventando, de modo que el doctorado de bioquímica; horas, cursos básicos, tópicos selectos, tiempo de investigación, requisitos de "papers", etcétera, se iba organizando sobre la marcha de acuerdo con el avance de los primeros alumnos de posgrado; rápidamente convirtiéndose en sendos investigadores, con publicaciones internacionales de su propia factura. Fue un programa muy exitoso y riguroso con propósito deliberado de "consagrar" a nuestros talentosos jóvenes científicos y darles el espaldarazo de confianza universitaria, social e internacional.

VCS: En el caso de los programas de estudio de la bioquímica en la licenciatura ¿también se realizaron innovaciones?

FCA: Además de la atención escrupulosa de clases y prácticas y reclutamiento de prospectos para la investigación, Laguna y Chucho introdujeron varios cambios importantes que han prosperado en otras facultades de la UNAM. Con algunos no estuve muy de acuerdo, aunque por estar en el proyecto y preocupados por los experimentos y el posgrado, los apoyamos de buen grado. En el Departamento surgió entre otras, la idea de los exámenes departamentales sustituyendo los tradicionales elaborados y calificados por cada profesor de grupo. También la de impartir el curso en forma idéntica y sincrónica.

VCS: ¿Lo cual es un avance, para evitar que los profesores no impartieran las clases correctamente?

FCA: Pues yo no creo que es así, siempre y cuando contemos con profesores honestos y bien capacitados. Si los profesores son improvisados y hubo esa circunstancia debido a la plétora estudiantil de entonces podría quizás justificarse. Pero desde el punto de vista pedagógico, siempre es mejor dejar amplia libertad académica al buen maestro, con lo cual el alumno saca ventaja de los excelentes docentes que siempre han existido en México, afortunadamente.

VCS: Sin embargo, es un buen intento de evitar que la enseñanza se desvíe.

FCA: Tal vez, pero lo que sí permitió este sistema fue sentar las bases para un texto de Bioquímica escrito por Laguna el que, después con el apoyo de la OEA, se hizo texto oficial de todas las escuelas de medicina del país y de algunas centroamericanas, creo hasta la fecha. Otra invención importante la hizo Chucho con los exámenes

calificados por computadora que transformó el control y la manera de examinar a los alumnos. Tanto los cursos como el contenido de los exámenes y las calificaciones corrían a cargo de la jefatura del Departamento y no de los profesores como venía sucediendo hasta entonces. Inventaron la hoja de respuestas donde los estudiantes debían llenar con lápiz los cuadritos de las respuestas para que una computadora diera la calificación exacta. Como la computadora nunca funcionó, los profesores contábamos cuadritos en lugar de enterarnos del pensamiento y respuestas de los alumnos sobre la bioquímica, para calificarlos. En alguna ocasión se hizo un experimento pasando las hojas de cuadritos a las secretarías, para que las llenaran entendiendo que no saben, ni tienen por qué saber bioquímica, y nos encontramos con la sorpresa que "contestaban" al mismo nivel que los estudiantes.

VCS: Hasta la fecha, continúan sin funcionar las computadoras pero ya nos modernizamos, nos dan una hoja perforada que ponemos encima y sólo contamos los aciertos.

FCA: Mire usted, todavía no funciona la computadora... será porque solamente han pasado 40 años. Pero el problema, que veo subsiste, no es la computadora, sino que este tipo de examen afecta la evaluación del conocimiento adquirido por el alumno, en el hecho de que tiene que convertir una respuesta cualitativa de criterio personal y reflexión, a un cuadrito de cinco posibles.

VCS: Usted me ha mencionado que en aquellos años el ingreso de médicos a los cursos de posgrado era importante, sin embargo, en años recientes se ha observado que el ingreso al posgrado en el Departamento de Bioquímica ha sido principalmente de egresados de las carreras de biología y de química ¿esto tendría alguna explicación?

FCA: La reducción del semillero de estudiantes de medicina actualmente, puede contribuir a esa reducción en los posgrados. Pero no sólo eso, ya que se puede aceptar que las ciencias químicas y biológicas reconocen actualmente la trascendencia de la bioquímica y en especial de la biología molecular. En aquellos tiempos aun los investigadores bioquímicos en los Institutos de investigación universitarios resultaban anómalos ya que la biología consistía en la descriptiva y taxonómica, y la química era únicamente la orgánica de productos naturales. Eso explica un poco cómo Massieu y sus jóvenes colaboradores de tiempo completo en el Instituto de Biología se reunían, colaboraban y participaban activamente con los bioquímicos en Medicina, escapando del ambiente del Instituto donde no encontraban comprensión ni apoyos en su trabajo. Un poco de lo mismo sucedía con Arreguín, investigador hasta la fecha en el Instituto de Química donde las autoridades lo

toleraban en un rinconcito por lo que discutía sus ideas y participaba de lleno como profesor de posgrado en el Departamento donde era considerado, al igual que Massieu, maestro y gran colaborador y amigo del Departamento de Bioquímica. Digamos que estas escuelas entraron en esta etapa después del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, por lo cual no me parece raro que recientemente haya interés y comprensión de los biólogos y químicos por la bioquímica y nuestros posgrados los atraigan.

VCS: ¿En aquel entonces la bioquímica la realizaban solamente médicos?

FCA: No, de ninguna manera, pero creo que es cierto que los primeros que reconocieron la importancia bioquímica fueron médicos destacados y líderes biomédicos nacionales; Zubirán, Soberón, Roca, Laguna, Calva, hasta el maestro Chávez (cardiólogo, pero que reconocía su importancia y la apoyó tempranamente creando el Departamento de Bioquímica en el Instituto de Cardiología de tanto renombre). Por otro lado, al reclutar nosotros a jóvenes estudiantes de medicina convirtiéndolos en investigadores bioquímicos de tiempo completo y vemos favorecidos con su exitoso desempeño y progreso científicos por méritos propios, dio como resultado que, hoy por hoy, en posiciones clave, figuren destacadamente muchos médicos en el entorno muy activo de la biomedicina mexicana. La lista de médicos bioquímicos de primer nivel es numerosa y bien conocida para enumerarlos, todos los conocemos y apreciamos desde estudiantes.

VCS: Debe de haberse formado un núcleo muy importante de investigadores alrededor del Departamento.

FCA: Cuando iniciamos con nuestros estudiantes, nos reuníamos en talleres y seminarios de investigación frecuentemente y muy animados, participaban otros investigadores, algunos como Massieu y Arreguín, y de Florida que mencioné. Más adelante investigadores nacionales y extranjeros que visitaban el Departamento, que empezaba a ser conocido fuera del país. Recuerdo reuniones con Pauling, Lehninger, Racker, Sela, Leloir, Djerassi, entre muchos otros. Constituimos un grupo académico de buena ciencia bioquímica y de educación científica que en cierta forma no existía entonces en otras instituciones, aunque ya aparecían grupos calificados de bioquímica, en Cardiología, en Nutrición y con Carvajal en Ciencias Biológicas del IPN.

VCS: ¿Usted en algún momento dejó el Departamento de Bioquímica?

FCA: Desde que ingresé a la UNAM de tiempo completo, hace ya 39 años formo parte del Departamento de

Bioquímica. Por azares del destino recientemente me he esforzado en contribuir modestamente a la descentralización científica, primero en Baja California Sur y ahora en Oaxaca, pero sigo activo en proyectos y colaboraciones científicas con colegas y discípulos en ese y otros Departamentos de la Facultad. Siempre he vivido con el sueldo universitario exclusivamente, aunque ahora, por razones obvias, complementado con el SNI y becas CONACyT ocasionalmente. Los resultados de mis trabajos en Baja California empiezan a verse en un buen número de jóvenes investigadores sud-californianos que laboran con gran mérito y entusiasmo en el ahora Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste. Mis tareas en el Instituto Tecnológico de Oaxaca también empiezan a notarse por los jóvenes científicos y bioquímicos oaxaqueños que van destacando en la ciencia, tanto local como internacionalmente. Por supuesto el modelo formativo y filosófico que privilegio en provincia es el aprendido y vivido en el Departamento de Bioquímica.

VCS: ¿Y qué investigación desarrolla actualmente?

FCA: Siempre he tratado de efectuar investigaciones que arranquen en una área de interés de mis estudiantes del laboratorio para lograr su comprensión y cariño por la ciencia desde el principio. Es por ello que en los primeros años, en el Departamento de Bioquímica nos dedicamos a explorar los efectos de anticuerpos contra enzimas, dejando para más adelante mi inquietud por la inmunoquímica básica que había aprendido en mis estancias y estudios en el extranjero. Cuando estuve en Baja California quedé fascinado por la química y la bioquímica de organismos marinos que se convirtió en el área de entrenamiento en el Centro. Ahora en Oaxaca hemos escogido estudiar lectinas vegetales nuevas del maíz y del frijol en la región donde se inventaron estos cultivos y donde la sociedad local aprovecha y conserva un tesoro de variedades locales criollas. Nuestros ayudantes y colaboradores bien entienden y aprecian lo que vienen haciendo en el laboratorio. La idea es entusiasmar a los estudiantes a partir de su medio natural familiar, hacerlos identificar un problema bioquímico y trasladarlo al laboratorio para su estudio y posible resolución. Creo que la vieja fórmula me ha dado algunos resultados en la tarea prioritaria nacional de formar buenos científicos.

VCS: Dr. Córdoba, estoy seguro que podemos platicar días y mantener el interés; por ahora sólo me resta darle las gracias por esta entrevista y no quiero terminar sin antes hacer que me prometa que terminando su labor en Oaxaca irá a Torreón, Coahuila y aplicará la fórmula con mis compañeros de la Facultad de Medicina, aun cuando se tenga que empezar con "investigación clandestina".

FCA: Por supuesto, estaré donde se requiera entusiasmar jóvenes en el difícil pero fantástico camino de la ciencia y la investigación. Sobre lo clandestino, ya hasta me estoy acostumbrando.

Después de colgar el teléfono, la sensación de que muchas cosas habían quedado claras en mi mente invadió mis sentidos. Sonreí recordando algunas de las anécdotas

y pensé en lo realmente importante que sería contar con alguien como el Dr. Córdoba en la Facultad de Medicina de donde yo había egresado.

José Víctor Calderón Salinas
Departamento de Bioquímica
Centro de Investigación y Estudios Avanzados

OBITUARIO DEL MAESTRO GARCILASO

Jesús Rubén Garcilaso Pérez nació el 29 de noviembre de 1929 en Puebla, Puebla. Sus estudios hasta la escuela preparatoria, los realizó en su ciudad natal, posteriormente inició la carrera de Biología en la UNAM, tuvo la oportunidad de cursar Bioquímica en la Escuela de Medicina como respuesta a una convocatoria que para formar un grupo piloto de estudiantes selectos que lanzara el Dr. José Laguna en colaboración de los Drs. Jesús Guzmán García, Guillermo Masssieu Helguera y Guillermo Soberón cuando se iniciaron las actividades de la UNAM en Ciudad Universitaria. Este hecho resultó ser determinante en su formación y en sus aspiraciones para el ejercicio profesional, pues un poco más adelante obtuvo una beca para ir a continuar sus estudios en Marquette University en Wilwaukee, Wisconsin en donde obtuvo el grado de Master of Science in Biochemistry el 25 de junio de 1966.

Su trabajo académico en la carrera de Químico Biológicas de la Universidad de Sonora data desde 1970 el cual cumplió hasta la fecha de su muerte el 12 de diciembre de 2006. Como Maestro de Tiempo Completo, tuvo oportunidad de impartir diversas materias: Bioquímica Descriptiva con laboratorio, Bioquímica Metabólica con laboratorio, Microbiología, Fisiología, Enzimología, Enzimología Diagnóstica, Seminario de Clínicos y Seminario de Disertación.

Como académico siempre procuró estar al día, fue miembro honorario de diversas sociedades como son los Colegios de Químicos de Hermosillo, de Nogales y de Guaymas. Fue Miembro de diversas sociedades científicas, una de ellas la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C., de la cual fue miembro fundador en 1992 y permaneció activo hasta su muerte, además fungió como Corresponsal del Boletín de Educación Bioquímica para el noroeste del país.

Dada su entrega en la formación de profesionistas el Maestro Garcilaso recibió muy diferentes premios y dis-



tinciones, por mencionar algunos, en 1997 la Universidad de Sonora le otorgó el premio Anual como Profesor Distinguido, desde el año 2000 el Auditorio del Departamento de Ciencias Químico Biológicas de la Universidad de Sonora lleva su nombre y en 2002 se le nombró Profesor Emérito.

Participó activamente en revisiones de planes de estudios, elaboró programas de los diferentes enfoques de la Bioquímica tanto en las escuelas de Ciencia Químicas como en la de Medicina. Publicó diversos libros editados por la Universidad de Sonora: Bioquímica descriptiva, Bioquímica metabólica, Introducción a la tecnología enzimática, Enzimología diagnóstica, Lecturas de bioquímica metabólica y De bioquímica y algo más.

Escribió 14 artículos en revistas nacionales; 4 capítulos en libros; dirigió 151 tesis teóricas en la Universidad de Sonora; impartió 15 cursos extracurriculares en hospitales o diferentes instituciones; en su curriculum tiene documentado que asistió a 106 cursos con distinta temática ya sea, científica, didáctica o tecnológica, todos ellos con duración entre una semana y un semestre; asistió a 15 cursos de actualización en pedagogía y didáctica; impartió 119 conferencias en las ciudades más importantes del

estado de Sonora, seis de ellas en radio o televisión; asesoró el trabajo de diferentes grupos de estudiantes participantes en congresos estudiantiles, algunos de ellos recibieron premios; elaboró material didáctico que proporcionaba a sus estudiantes.

Su muerte fue un hecho que consternó a todos aquellos que le conocimos, tratamos y apreciamos; uno de sus exalumnos el Dr. Ramón Pacheco Aguilar, al saber de la enfermedad que lo conduciría a la muerte, publicó en el periódico El Imparcial de Hermosillo, Sonora un documento de donde se extrajo el siguiente párrafo: "El maestro Garcilaso, es la medida de lo correcto, siempre en la correcta medida. Referencia necesaria, sin par e indiscutible, de los que tuvimos el honor de formarnos en su aula, con sus clases y sus anécdotas, en el fascinante mundo de la bioquímica. Profesional, respetuoso, dedicado, distinguido, competente, pero sobre todo, jovial y apasionado en su encomienda de transmitir su sentir y sus conocimientos a todos, los que con orgullo y honor, hemos sido sus alumnos. Sus clases, un deleite; la más fina expresión de un docente. Sus exámenes, profundos e interminables, pues siempre había algo más que decir. Bien lo sabíamos. Como maestro, un revolucionario con una paradigmática capacidad y talento didáctico. Siempre actualizado, siempre prediciendo el futuro; sin compromisos políticos que

podieran matizar su "comprometida" propuesta, sólo con la excelencia académica de la Universidad de Sonora.

El recuerdo del Maestro Garcilaso está presente en aquellos que le tratamos cuando en compañía de su esposa, la también profesora universitaria QFB Eva Irma Vejar, asistía con regularidad a Ciudad de México a las reuniones convocadas por el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, UNAM; recuerdo que en 1974 que convocamos al Taller de Actualización Bioquímica como un evento único, fue uno de los profesores, que en broma, nos dijeron que no se irían si el Departamento no se comprometía a convocarlos al año siguiente. El trato que desde hace poco más de 30 años, tuvimos algunos profesores con él, tanto en el campo académico como en el amistoso, nos hace recordar agradablemente pero con añoranza las ocasiones en las que disfrutamos ya sea en una sala de conferencias o en los pasillos sus reflexiones y sus comentarios o bien al compartir los alimentos oírle sus inquietudes y anécdotas; en fin enriquecernos con su conocimientos, descanse en paz.

Yolanda Saldaña Balmori
Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina, UNAM

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

que se llevará a cabo durante la Semana de Educación Bioquímica 2007

La Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C. (AMPB) convoca a todos los involucrados en el proceso de educación bioquímica: profesores, jefes de departamento, coordinadores y directores de cualquier carrera universitaria donde se enseñe bioquímica o materias afines a que participen sus trabajos en el XV Congreso de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C. Los trabajos serán presentados en forma de cartel (90 cm de ancho por 100 cm de largo) y serán objeto de discusión en una sesión oral durante el Congreso.

El XV Congreso de la Asociación, se llevará a cabo los días 9 y 10 de agosto del presente año en el Auditorio Alfonso Caso de la Universidad Nacional Autónoma de México, dentro del marco de la Semana de Educación Bioquímica 2007.

Los temas de los carteles del Congreso son:

A. Planes de estudio, programas, materiales de apoyo (libros, prácticas u otros), índices de inscripción, porcentajes de acreditación, de reprobación, de deserción, etc.

B. Investigación educativa.

C. Diseño de material didáctico

D. Otros

Para su participación en el Congreso es indispensable enviar un resumen que deberá estar escrito en letra Arial 10 a 11 puntos, con una extensión máxima de una cuartilla, a espacio sencillo y con un margen de 2.5 cm. por lado. El resumen del trabajo y la forma de registro se enviarán a más tardar el día **22 de junio del 2007**, por correo electrónico a: ampbcongreso@bq.unam.mx.

COSTOS

Socios:

Inscripción y pago de Membresía anual

Antes de 1 de junio de-2007

MN \$ 400.00

Después de 1 de junio de 2007

\$ 500.00

No socios:

Inscripción

MN \$ 500.00

\$ 600.00

El pago de inscripción al Congreso deberá efectuarse por depósito a la cuenta No. 0133718123 en el banco BBVA Bancomer, Sucursal Perisur (3517) a nombre de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C y la fotocopia del mismo deberá enviarse **al mismo tiempo** que su ficha de registro por vía electrónica a ampbcongreso@bq.unam.mx o por fax a la señora Marivel Rojas García al número 01 (55) 5616 2419, asegurándose que en el anverso estén claros los datos del depositante.

La presentación del resumen debe apegarse al siguiente ejemplo:

PERCEPCIONES COGNITIVAS, MOTIVACIONALES, PROBLEMAS, VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS AL USAR ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

(renglón libre)

Martha Elba Gutiérrez Vargas, Román Espinosa Cervantes, Roberto Jiménez Torres, Gabriel Ruiz Castañeda y J. Marcos Aguilar Venegas. Depto. Producción Agrícola y Animal, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco. Calzada del Hueso 1100, Villa Quietud, C. P. 06970, Coyoacán, México, D. F. Correo E: martha_egu@hotmail.com

(renglón libre)

TEXTO...

COMITÉ ORGANIZADOR DEL CONGRESO

Dra. Yolanda Saldaña Balmori
balmori@laguna.fmedic.unam.mx

Dra. Virginia Sánchez Meza
virginia@laguna.fmedic.unam.mx

Dra. Rocío Salceda Sacanelles
rsalceda@ifc.unam.mx

Dra. Leonor Fernández Rivera-Río
leonor_fernandez@hotmail.com

INFORMES:

Sra. Marivel Rojas García reb@bq.unam.mx

Teléfono: 01 (55) 5623-2170 Fax: 01(55) 5616-2419

Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C, Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM. Apartado Postal 70-281, C. P. 04510, México, D. F.

Para más información consulte la página web: <http://bq.unam.mx> o <http://www.ampbac.org>

PROGRAMA**JUEVES 9 de agosto de 2007**

08:00 - 09:00 h	Registro e Inscripciones. Colocación de carteles
09:00 - 09:15 h	INAUGURACIÓN
09:15 - 10:15 h	CONFERENCIA Edema cerebral: aspectos moleculares de un problema clínico Dra. Herminia Pasantes. Instituto de Fisiología Celular, UNAM
10:25 - 11:25 h	CONFERENCIA Estrategias de aprendizaje autorregulado y el desempeño académico de estudiantes universitarios: retos de la evaluación educativa Dr. José Martínez Guerrero. Subdirector de la Dirección General de Evaluación Educativa, UNAM
11:25 - 12:00 h	RECESO
12:00 - 13:00 h	CONFERENCIA Ciclo celular y su regulación. Jorge Vázquez Ramos. Departamento de Bioquímica, Facultad de Química, UNAM
13:00 - 14:30 h	VISITA A CARTELES
14.30 - 16.00	RECESO
16:00 - 19:00	TALLER: Fundamentos y construcción de mapas mentales. MDCS. María Elena Fonz Cabrera y MCS. Mariano Sánchez Cuevas. Área básica, Facultad de Medicina, Universidad Popular Autónoma de Puebla (UPAEP).

VIERNES 10 de agosto de 2007

8:00 - 9:00 h	Colocación de carteles
9:00 - 10:00 h	CONFERENCIA Un nuevo paradigma en el estudio de la estructura-función de las apolipoproteínas humanas. Dr. Jaime Mas Oliva. Instituto de Fisiología Celular y Programa Universitario de Investigación en Salud, UNAM
10:10 - 11:10 h	CONFERENCIA Visualización molecular para la enseñanza de la Bioquímica. Dr. Luis Rosales León ¹ y MC. Celia Virginia Sánchez Meza ² . ¹ Dirección General de Servicios de Cómputo Académico (DGSCA), UNAM ² Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM.
11:10 - 11:40 h	RECESO
11:40 - 12:40 h	CONFERENCIA La cadena respiratoria de las mitocondrias: elementos alternos y supercomplejos. Dr. Juan Pablo Pardo Vázquez. Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM
12:50 - 13:50 h	CONFERENCIA Estrategias de enseñanza Lic. Marta Rosa del Moral Nieto. Centro de Docencia. Facultad de Ingeniería, UNAM
13:50 - 16:00 h	RECESO
16:00 - 17:30 h	VISITA A CARTELES
17:30 - 18 - 30	DISCUSIÓN DE CARTELES
18:30 - 19:30 h	SESIÓN DE NEGOCIOS Y CLAUSURA

El Grupo de Estrés Oxidativo (antes Red Neo ahora Rama de Radicales Libres y Estrés Oxidativo) y la Sociedad Mexicana de Bioquímica (SMB) invitan a la comunidad científica a participar en el:

**"Third Workshop on Comparative Aspects of Oxidative Stress
in Biological Systems."**

Que se llevará a cabo en la Ciudad de Cuautla Morelos
del 16 al 19 de Octubre del 2007.

El programa preliminar, así como toda la información referente al taller, se encuentra
a su disposición en la página:

<http://www.cibnor.mx/anuncios/oxistress/einfo.html>

El principal objetivo del taller es proporcionar un espacio para que los investigadores y estudiantes de México, así como Centro y Sudamérica, y de otros países, interactúen de manera cercana con aquellos investigadores líderes en el campo. De igual forma, se busca fortalecer la red de apoyo interactiva, multidisciplinaria y multinacional que se inició a partir del primer y segundo talleres, llevados a cabo en el 2001 y 2005 respectivamente. Este tercer taller pretende ser un vehículo para continuar el intercambio, cooperación y colaboración en estudios de estrés oxidativo en sistemas biológicos. Por lo que a cada sesión le seguirá una discusión sobre el tema expuesto y, a través de todo el taller se fomentará el intercambio informal de ideas.

Así mismo, durante este tercer taller se dará a conocer oficialmente la rama de Radicales Libres y Estrés Oxidativo de la SMB, se conformará la mesa directiva de la misma, y se definirá el comité organizador para realizar el cuarto taller y primer congreso de la rama.

Para mayores informes contactar a:

Dra. Mina Königsberg Fainstein (UAM-Iztapalapa): mkf@xanum.unam.mx

Dra. Tania Zenteno (CIBNOR): tzenteno04@cibnor.mx

Dr. Abel Santamaría (INNN): absada@yahoo.com

XV CONGRESO DE BIOENERGETICA Y BIOMEMBRANAS

Hotel Hacienda San Miguel Regla, Hidalgo
del 4 al 9 de noviembre de 2007

CONFERENCISTAS PARTICIPANTES

Dr. José Luis Aragón

LAS TURBULENCIAS DE VAN GOGH

Dr. Antonio Peña Díaz

**AVANCES Y RETOS DE LA BIOENERGÉTICA Y BIOMEMBRANAS: A 30 AÑOS DE NUESTRO
PRIMER CONGRESO.**

Dr. Ulrich Brandt

MITOCHONDRIAL COMPLEX I

Dr. Daniel A. Beard

SYSTEMS BIOLOGY OF THE MITOCHONDRION

Dr. Milton H. Saier

**FROM SIMPLE PEPTIDES TO COMPLEX METABOLONS: THE STORY OF TRANSPORT
PROTEIN EVOLUTION**

Dr. Michael P. Sheetz

MEMBRANE AND CYTOSKELETON DYNAMICS

Dra. Ana María Cuervo

AUTOPHAGY AND THE LISOSOMAL SYSTEM

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.