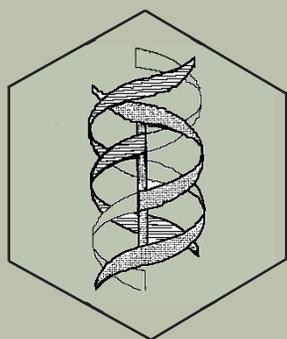


REB 2008

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. 27

No. 2

JUNIO 2008

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

LEONOR FERNÁNDEZ RIVERA RÍO

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

GRACIELA MEZA RUIZ

Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

JORGE JOEL REYES MÉNDEZ

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

ANA CECILIA ZAZUETA MENDIZÁBAL

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

ALEJANDRO ZENTELLA DEHESA

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

ASISTENTE EDITORIAL

MARIVEL ROJAS GARCÍA

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

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

CORRESPONSALES

ROCÍO SALCEDA SACANELLES

Coordinadora
Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

JORGE LUIS RICO PÉREZ

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán
Universidad Nacional Autónoma de México

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

MARTHA ANGÉLICA QUINTANAR ESCORZA

Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina Humana, Universidad Juárez del Estado de Durango

MARÍA MALDONADO VEGA

Departamento de Investigación. Centro de Innovación Aplicada en
Tecnologías Competitivas, AC. León, Gto., Mexico

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

DECIDIDO APOYO DE LA FACULTAD DE MEDICINA A LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA Leonor Fernández Rivera-Río y José Víctor Calderón Salinas	43
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

ARTÍCULOS

ENZIMAS POLIFUNCIONALES: EL CASO DE LA ACETILCOLINESTERASA Gustavo Sánchez-Chávez y Rocío Salceda.....	44
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

MARCADORES GLICOSILADOS EN CÁNCER DE MAMA Itandehui Belem Gallegos Velasco, Rocío Coutiño, Gisela Martínez y Pedro Hernández Cruz.....	52
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

PANORAMA DE LA EDUCACIÓN BIOQUÍMICA EN LA LICENCIATURA EN NUTRICIÓN EN MÉXICO Samuel Coronel Núñez, Rafael Díaz García, Jorge Joel Reyes Méndez y Janette Eunice Ramírez Alcalá	60
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

OTRAS COMUNICACIONES

CRUCIBIOQ ESTRUCTURA DE LAS PROTEÍNAS Yolanda Saldaña Balmori.....	68
--------------------------------------------------------------------------	----

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ ESTRUCTURA DE LAS PROTEÍNAS Yolanda Saldaña Balmori.....	71
--------------------------------------------------------------------------------------	----

SEMANA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA. XVI CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA, A.C. Y XXXV TALLER DE ACTUALIZACIÓN BIOQUÍMICA.....	72
XXXV TALLER DE ACTUALIZACIÓN BIOQUÍMICA.....	73

XXVII CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE BIOQUÍMICA, A.C.	74
--------------------------------------------------------------------------	----

LIBROS: RADICALES LIBRES Y ESTRÉS OXIDATIVO. Aplicaciones médicas Editora Mina Konigsberg Fainstein	75
TÉCNICAS DE LABORATORIO EN BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR María Genoveva González-Morán	75

INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....	76
---------------------------------------------------------------------------------	----

EDITORIAL

DECIDIDO APOYO DE LA FACULTAD DE MEDICINA A LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA

En el mes de febrero, la Presidencia de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C., logró importantes acuerdos con el Dr. Enrique Graue Wiechers, Director de la Facultad de Medicina de la UNAM, lo que fortalece la relación de la Revista de Educación Bioquímica (REB) con el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular en particular, y con la Facultad de Medicina de la UNAM, en general.

Dicho acuerdo de apoyo para la REB, muestra sin lugar a dudas la decidida política del Dr. Enrique Graue Wiechers para impulsar la difusión de las actividades académicas y científicas.

La REB tiene ya 26 años cumplidos, los primeros 20 como Boletín de Educación Bioquímica (BEB) y ha podido cubrir un espacio de comunicación entre los interesados en la difusión de nuestra ciencia en el país. Su permanencia no ha sido fácil, a través del tiempo ha vivido situaciones que la han puesto en peligro en varios aspectos: ya sea el económico, el material para armar un número o las revisiones oportunas, pero nunca ha faltado de parte del Comité Editorial, la decisión de seguir trabajando para que la publicación no se interrumpa.

A partir de 2003, el Programa Universitario de Investigación en Salud de la Universidad Nacional Autónoma de México (PUIS, UNAM) ha ofrecido el apoyo para que la Revista se pueda consultar en línea (<http://www.puis.unam.mx>); en 2006 la Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal (Redalyc) hizo una evaluación para el posible ingreso de la REB a su Índice, en dicha evaluación la REB obtuvo un puntaje de 93%, razón por la cual a partir de 2007 se encuentra también disponible en línea; todo esto ha permitido que hasta la fecha se le hayan hecho más de 13,000 visitas, independientemente de la consulta que regularmente se realiza en la forma impresa. Con el apoyo ofrecido por el Director de la Facultad de Medicina, UNAM, la REB se podrá consultar además en la página de la Facul-

tad, en la dirección electrónica <http://www.facmed.unam.mx/publicaciones/ampb/> que pertenece al portal de la Facultad de Medicina de la UNAM.

El Comité Editorial de la REB, continuará trabajando con el mismo entusiasmo de siempre, tomando en cuenta el compromiso de calidad para lograr que la Revista sea publicada con altos estándares de calidad y en los tiempos comprometidos de publicación.

En esta ocasión queremos agradecer a nuestros autores que, comprometidos con la difusión y divulgación, nos dan su confianza para publicar sus trabajos.

Necesitamos más trabajos y convocamos a todos los maestros e investigadores para que contribuyan más y mejor a difundir los conocimientos útiles para favorecer la enseñanza de la Bioquímica.

Es por lo anterior que agradecemos la confianza y el apoyo recibidos y reiteramos a todos, nuestro compromiso para seguir publicando la REB.

Leonor Fernández Rivera-Río
Presidenta de la Asociación Mexicana
de Profesores de Bioquímica, A. C.

José Víctor Calderón Salinas
Editor en Jefe

ENZIMAS POLIFUNCIONALES: EL CASO DE LA ACETILCOLINESTERASA*

Gustavo Sánchez-Chávez y Rocío Salceda

RESUMEN

La acetilcolinesterasa (AChE) es la enzima que termina el efecto neurotransmisor de la acetilcolina y junto con la butirilcolinesterasa (BChE) pertenece al grupo de enzimas denominadas colinesterasas (ChEs), codificadas por genes diferentes. Dependiendo de su edición alternativa en el extremo 3' de los transcritos y de modificaciones post-traduccionales se originan tres variantes de AChE: la AChE-R se expresa como monómeros en condiciones de estrés y neuropatológicas; la AChE-E como dímeros anfífilicos que están presentes en eritrocitos y la AChE-T se localiza principalmente en las sinapsis, en formas globulares como asimétricas. Adicionalmente a su función colinérgica convencional, la AChE participa en procesos de desarrollo y su secuencia contiene un dominio que se presenta en proteínas de adhesión celular como la glutactina, la neurotactina, la gliotactina y las neuroliginas. Cambios en su concentración o propiedades se presentan en algunas neuropatologías como el Alzheimer, Parkinson y miastenia gravis, aunque no son su causa.

PALABRAS CLAVE: Sinapsis, acetilcolina, colinesterasas, isoformas, desarrollo, patologías.

INTRODUCCIÓN

Las neuronas se comunican entre sí a través de sitios especializados conocidos como sinapsis, en las cuales la membrana de las terminales axónicas de una neurona presináptica está en aposición con la membrana de la neurona postsináptica. El impulso nervioso, de naturaleza eléctrica, no puede transmitirse directamente a la membrana postsináptica debido a que existe un espacio entre las membranas pre- y postsinápticas, se requiere de la libe-

ración de una sustancia llamada neurotransmisor que llega a la membrana postsináptica y se une a un receptor específico; como resultado de esta interacción, la neurona postsináptica cambia su potencial de membrana.

Existen una gran variedad de neurotransmisores, entre ellos la acetilcolina (ACh), la cual fue descrita en 1914 (1). Este neurotransmisor ejerce su acción en diferentes regiones del sistema nervioso central (SNC)

así como en ganglios periféricos y en la placa neuromuscular. La neurotransmisión mediada por ACh es fundamental en la función del SNC; su interrupción abrupta es letal y su pérdida gradual, como en múltiples atrofias y en la enfermedad de Alzheimer, está asociada al deterioro cognitivo progresivo, autonómico y a la función neuromuscular. El efecto de la ACh en la sinapsis termina por la actividad de una enzima conocida como acetilcolinesterasa (AChE) (2)

ABSTRACT

Acetylcholinesterase (AChE) is the enzyme that ends the neurotransmitter effect of the acetylcholine and together with butyrylcholinesterase (BChE) belong to a group of enzymes known as cholinesterases (ChEs), which are synthesized from a single gene for each one. Three variants of AChE are originated from alternative splicing at 3' end of the transcripts and post-translational modifications. The AChE-R is expressed as monomers in stress and neuropathological conditions; the AChE-E are amphiphilic dimers that are present in erythrocytes and the AChE-T is localized mainly in synapses, and can be expressed as asymmetric and globular forms. Additional to its classical cholinergic function, AChE participates in developmental processes and contains a domain that is present in cell adhesion proteins as the glutactin, neurotactin, gliotactin and neuroligins. Changes in their levels or properties are present in different neuropathologies as the Alzheimer, Parkinson and miastenia gravis.

KEY WORDS: Synapses, acetylcholine, cholinesterases, isoforms, development, pathologies.

*Recibido: 01 de abril de 2008 Aceptado: 10 junio de 2008 (publicado extemporáneamente)

Departamento de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México. Apdo. Postal 70-253 04510 México, D.F. Tel. (5255) 5622 5569 Fax (5255) 5622 5607 Correo E: rsalceda@ifc.unam.mx, gsanchez@ifc.unam.mx

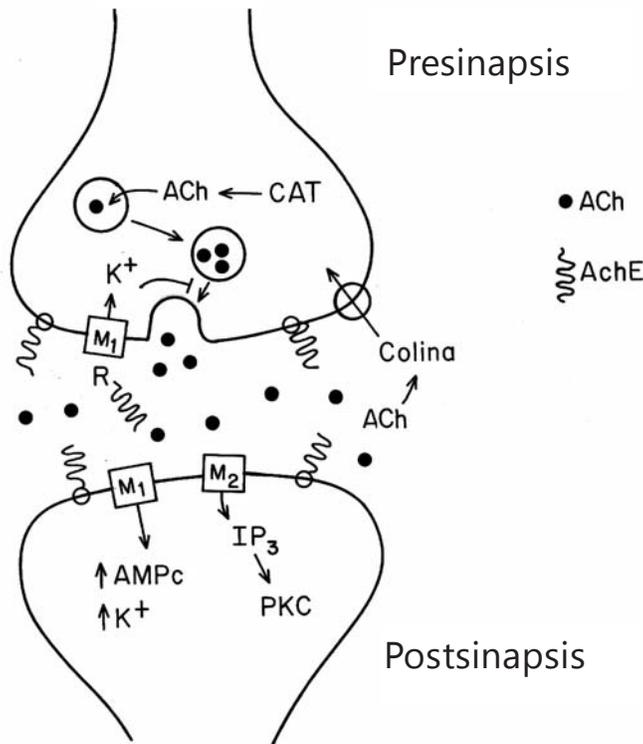


Figura 1. Esquema de una sinapsis colinérgica. En la terminal presináptica la acetilcolina transferasa (CAT) sintetiza a la acetilcolina (ACh) a partir de colina y acetil coenzima A. La ACh se acumula en las vesículas vía un transportador y se libera por la acción de potenciales de acción. La ACh se une con receptores muscarínicos (M1 y M2) en la terminal postsináptica, los que transducen la señal a través de vías que involucran al adenosin monofosfato cíclico (AMPc) y al inositol trisfosfato (IP₃). La ACh se hidroliza por la acetilcolinesterasa (AChE) soluble o anclada a la membrana pre- y postsináptica. La colina se recaptura por un transporte de alta afinidad presente en la presinapsis.

(Fig. 1). La AChE hidroliza rápidamente a la ACh en acetato y colina, un milisegundo después de que fue liberada, regulando la concentración de este neurotransmisor en la sinapsis (3).

Desde su descubrimiento en la década de 1920, la AChE ha sido una de las enzimas más estudiadas en cuanto a su efecto fisiológico, mecanismo de acción, naturaleza de su centro activo, así como su distribución y localización en diferentes tejidos (4, 5).

La AChE pertenece a una familia de enzimas conocidas como colinesterasas, las cuales pueden ser definidas como un grupo de esterasas de serina capaces de hidrolizar ésteres de colina, tales como la acetilcolina. Las colinesterasas tienen una distribución muy amplia, se han encontrado desde organismos unicelulares, plantas, inver-

tebrados y en los vertebrados aparece desde etapas muy tempranas del desarrollo embrionario antes de la sinaptogénesis, lo cual sugiere que estas enzimas pueden tener diferentes funciones.

GENERALIDADES

Las colinesterasas de vertebrados se clasifican dependiendo de sus características bioquímicas y fisiológicas en dos grupos principales, que son codificadas por dos genes distintos: la colinesterasa verdadera o acetilcolinesterasa (AChE, EC 3.1.1.7, acetilcolina hidrolasa, acetilcolina acetilhidrolasa), hidroliza a la acetilcolina mucho más rápido que a otros ésteres de colina y es mucho menos activa sobre la butirilcolina y la colinesterasa plasmática o sérica, pseudocolinesterasa o butirilcolines-

terasa (BChE, EC 3.1.1.8, acilcolina acetilhidrolasa) hidroliza a la butirilcolina, pero también a la acetilcolina. Ambas familias de enzimas pueden distinguirse por su reactividad con varios inhibidores específicos, tales como el BW284C51 (dibromuro de 1,5-bis-(alildimetilamoniofenil)-pentan-3-ona) para la AChE; y el iso-OMPA (tetraisopropil pirofosforamida), para la BChE (3, 6).

La AChE y la BChE son familias de glicoproteínas que pueden estar unidas a la membrana o ser liberadas al espacio extracelular y su heterogeneidad está dada por varias formas moleculares de cada enzima que pueden distinguirse por el número de subunidades catalíticas, las características de solubilidad y las propiedades hidrodinámicas, lo que permite separarlas y analizarlas por cromatografía de filtración en gel o por centrifugación diferencial en gradientes continuos de sacarosa (7).

La estructura molecular de ambas enzimas se estableció para el órgano eléctrico de la anguila *Electrophorus electricus*, y es válida para todos los tejidos y especies estudiados. No hay relación alguna entre la distribución de ambas colinesterasas en los tejidos. La AChE es predominante en músculo y sistema nervioso, en donde los niveles de BChE son menores. La BChE está presente en otros tejidos, como el hígado y después de ser sintetizada y es secretada al plasma.

ESTRUCTURA Y POLIMORFISMO

La AChE y la BChE son codificadas por dos genes diferentes que producen todas las formas moleculares de ambas enzimas. La edición alternativa en el extremo 3' de los transcritos y de modificaciones post-traduccionales, origina tres variantes de AChE con diferentes regiones de codificación o secuencias del carboxilo terminal: la R, la H y la T (Fig. 2).

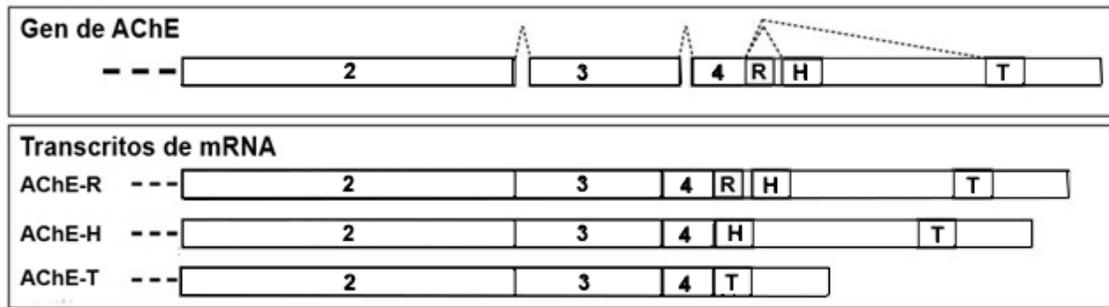


Figura 2. Estructura del gen de AChE y diferentes ediciones del RNAm. El gen de la AChE contiene 4 exones comunes; la edición alternativa en el extremo 3' de los transcritos y modificaciones post-traduccionales, originan tres variantes de la AChE con diferentes secuencias del carboxilo terminal: la AChE-R contiene las regiones 4', 5 y 6 (R, H, y T respectivamente); la AChE-H contiene las regiones 5 y 6 (H y T) y la AChE-T que contiene la región 6 o T.

En mamíferos, el gen de la AChE contiene 4 exones comunes a todas las variantes de AChE y 3 regiones adicionales de codificación. La molécula de AChE que se origina de los transcritos sin editar es un monómero

que se conoce como AChE-R (en inglés AChE "readthrough") o AChE de traducción completa y además de los 4 exones, contiene las tres secuencias adicionales: la secuencia R o 4' que no está presente en las otras variantes, la

H y la T (regiones 5 y 6 respectivamente). Esta isoforma monomérica soluble se expresa predominantemente en ciertas sinapsis durante condiciones asociadas a estrés y algunas neuropatologías (8) (Fig. 2 y Fig. 3).

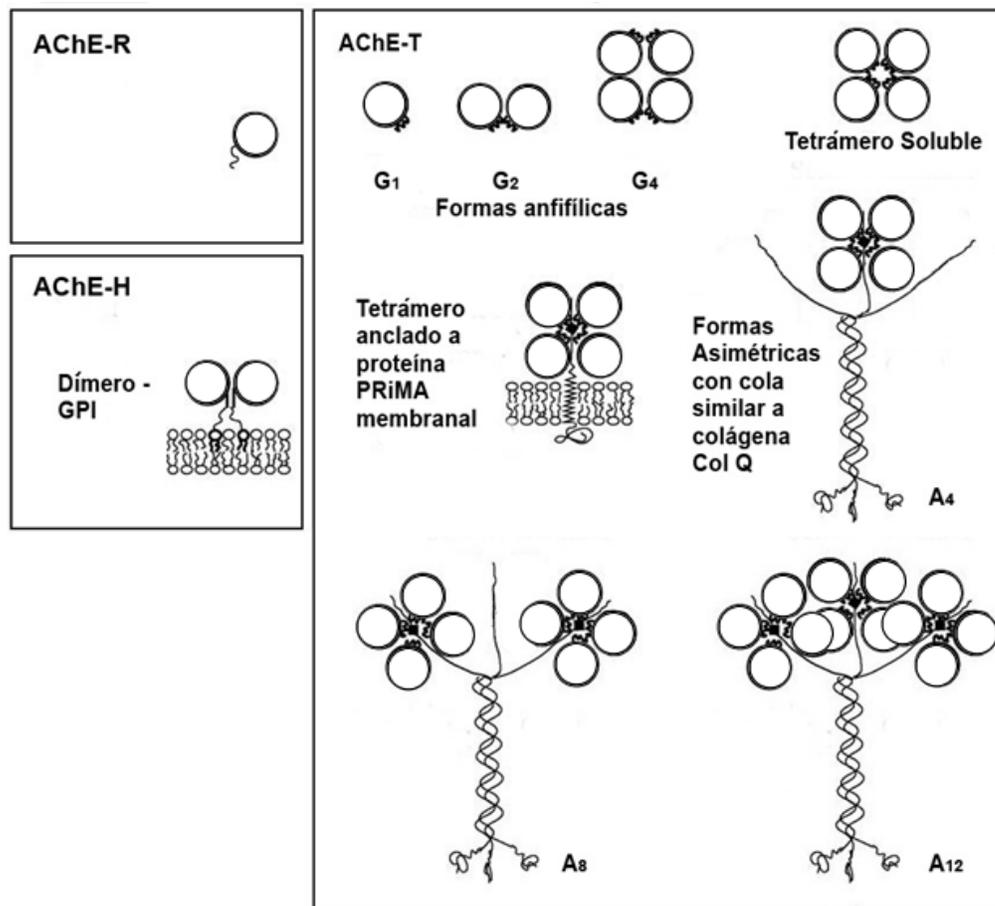


Figura 3. Formas moleculares de AChE originadas por modificaciones post-traduccionales y asociaciones cuaternarias. La AChE-R o AChE de traducción completa, constituida por isoformas monoméricas; la AChE-H o AChE-E (AChE hidrofóbica o de eritrocitos), representada por dímeros anfilílicos; y la AChE-T o AChE-S (AChE con cola o sináptica), que contiene una gran variedad de isoformas globulares y asimétricas.

El transcrito que contiene las regiones 5 y 6 (H y T), se conoce como la variante AChE-H o AChE-E (por AChE hidrofóbica o de eritrocitos) y codifica para dímeros anfifílicos. Estos dímeros están abundantemente distribuidos en las membranas de los eritrocitos de mamífero y su dominio hidrofóbico contiene fosfatidilinositol (cuyos ácidos grasos están contenidos en la membrana), glucosamina y etanolamina la cual está unida por una amida al carboxilo terminal de la subunidad catalítica (9). El anclaje llamado glucosilfosfatidilinositol (GPI), es parcialmente soluble en ausencia de detergente, ya que forma agregados. Se pueden obtener derivados hidrofílicos de esta molécula, utilizando fosfolipasa C específica para fosfatidilinositol (PI-PLC) o fosfolipasa D (PLD). Este tipo de isoformas con anclaje GPI no se han observado para la BChE (10) (Fig. 2).

Los transcritos T (de "tailed", cola en inglés) contienen la secuencia 6 y producen la AChE-T también conocida como AChE-S (AChE sináptica). Tanto la AChE como la BChE contienen éste péptido C-terminal que codifica para las múltiples formas moleculares funcionales expresadas en diferentes tejidos (Fig. 1 y Fig. 3). Las formas moleculares de ambas ChEs se presentan como homo- y hetero-oligómeros de la subunidad catalítica. La subunidad catalítica o monómero es una glicoproteína globular de peso molecular de 70 a 80 kDa que puede asociarse en dímeros y tetrámeros por enlaces disulfuro. Con base en su estructura cuaternaria, se distinguen formas asimétricas y formas globulares (6).

Las formas asimétricas (A) se caracterizan por la presencia de una cola de naturaleza similar a la colágena, formada por una triple hélice de 100 kDa de subunidades Q. Cada subunidad Q puede unirse por enlaces disulfuro a un tetrámero catalítico,

de manera que las formas asimétricas que contienen uno, dos o tres tetrámeros catalíticos son llamadas A₄ (410 kDa), A₈ (796 kDa) y A₁₂ (1,150 kDa) respectivamente y se expresan en tejidos muscular y nervioso. Estas formas asimétricas no-anfifílicas se agregan reversiblemente en concentraciones elevadas de sales debido a las colas de colágena, y son sensibles a colagenasa y a heparina. Su anclaje es a través de la cola de colágena con las cadenas de glicosaminoglicanos de los proteoglicanos ricos en heparán sulfato de la matriz extracelular (6) (Fig. 3).

Las formas globulares (G) que carecen de la cola de colágena, constituyen un grupo heterogéneo formado por: monómeros de la subunidad catalítica G₁ (70 kDa), dímeros G₂ (165 kDa) y tetrámeros G₄ (331 kDa); y estos a su vez, pueden ser anfifílicos o no-anfifílicos. Las isoformas anfifílicas se solubilizan con Triton X-100 y contienen un dominio hidrofóbico que las ancla a la membrana, el cual puede ser removido mediante digestión proteolítica.

Otro tipo de isoformas anfifílicas pertenecen al grupo II y son insensibles a la PI-PLC y a la PLD y se solubilizan fácilmente sin formar agregados en ausencia de detergentes. Una forma de BChE de este tipo se ha localizado en las células de la mucosa del intestino de la rata. En general, se ha considerado que todas las formas ligeras de la BChE en mamíferos corresponden a este tipo de isoformas anfifílicas.

El último grupo de formas anfifílicas son tetrámeros G₄ que se anclan a la membrana plasmática a través de un segmento protéico transmembranal hidrofóbico de 20 kDa conocido como subunidad P o Proteína PRiMA (proline-rich membrane anchor, anclaje membranal rico en prolina en inglés), el cual está unido por puentes disulfuro al tetrámero y es sensible a proteinasa

K. Esta G₄ anfifílica se localiza mayormente en el sistema nervioso central (3, 9) (Fig. 3).

El suero sanguíneo contiene formas de BChE completamente solubles no-anfifílicas de G₄. La forma G₄ hidrofílica de AChE es secretada por la glándula adrenal, por células nerviosas al líquido cerebroespinal (3, 6).

Los polipéptidos de la AChE son sintetizados en el retículo endoplásmico rugoso, donde son glicosilados probablemente de una manera co-traduccional. Una vez ensambladas las formas oligoméricas, principalmente dímeros y tetrámeros, son estables. Del 70 al 80% de las moléculas de AChE recién sintetizadas, son degradadas rápidamente en una etapa temprana durante su tránsito intracelular. El resto de las moléculas de AChE ensambladas, pasan por el aparato de Golgi, donde adquieren residuos de oligosacáridos adicionales como N-acetilglucosamina, galactosa y ácido siálico. Las moléculas destinadas a permanecer unidas a la membrana son modificadas por la adición covalente de glicofosfolípidos o por asociación con otra cadena polipeptídica hidrofóbica. Posteriormente las moléculas de AChE son conducidas a través de los microtúbulos a la superficie celular o son secretadas al medio extracelular. Cada forma molecular se ensambla por separado durante su maduración molecular y una vez ensambladas, son estables y no se interconvierten, de modo que las enzimas unidas a la membrana celular no son precursoras de las secretadas (3, 6, 9).

ACTIVIDAD CATALÍTICA. SITIOS ACTIVOS

La AChE es una hidrolasa de serina, su proceso catalítico implica acilación y desacilación en un residuo de serina de la triada catalítica en el centro activo de la enzima, el cual está localizado dentro de una cavidad estrecha y

con unos 20Å de profundidad o garganta, rodeada por 14 residuos de aminoácidos aromáticos que pueden ser importantes para guiar al sustrato hacia el centro activo. Los aminoácidos componentes de la triada catalítica son una serina (Ser 200), una histidina (His 440) y un glutamato (Glu 327). Pruebas cristalográficas y mutagénesis dirigida demuestran que la triada catalítica de la AChE es similar a otras proteasas de serina como la quimiotripsina y la carboxilesterasa, entre otras (3, 6, 7, 9).

La estructura del sitio activo de la AChE es complementaria a la del sustrato. Así, presenta dos subsitios: un subsitio aniónico que atrae por fuerzas electrostáticas al grupo amonio de la acetilcolina e interacciones hidrofóbicas con los grupos metilo del nitrógeno cuaternario de la colina y dispone al sustrato en una orientación adecuada y el subsitio del éster, responsable de la acción catalítica, que rompe el enlace éster (3, 6, 9).

La reacción es básicamente una sustitución nucleofílica, y desplaza a la colina de la acetilcolina, el grupo hidroxilo de la serina es finalmente acetilado. El mecanismo catalítico es de tipo ácido-base y se basa en la desprotonación del grupo hidroxilo de la serina, que incrementa la nucleofilicidad y de esta manera se acelera la acilación de la enzima. Los ésteres de colina son los mejores sustratos para la AChE, aunque puede hidrolizar otros ésteres aromáticos.

Además de los dos subsitios del sitio catalítico, la AChE presenta uno o más lugares adicionales de unión para acetilcolina u otros compuestos cuaternarios, los cuales son conocidos como sitios aniónicos periféricos que se localizan en la entrada de la cavidad del centro activo. Se ha propuesto que el sitio activo participa en asociaciones con proteínas heterólogas que ocurren durante la sinaptogénesis o en la neurodegeneración.

INHIBIDORES

El empleo de inhibidores de AChE ha sido muy útil para el estudio de la estructura del centro activo de la enzima; existen diferentes compuestos que pueden unirse a cualquiera de los subsitios del centro activo de la AChE o de la BChE e inhibirlos específicamente, tales como el BW284C51 para el subsitio aniónico de la AChE; y el iso-OMPA, etopropazina y bambuterol para la BChE.

Muchos de los inhibidores de las ChEs de tipo organofosforados (que actúan en el subsitio del éster) y carbamatos se utilizan como insecticidas (3, 7), y su toxicidad se puede determinar por los niveles de AChE y BChE en sangre.

OTRAS FUNCIONES DE LA AChE

La función biológica de la AChE no se limita a la hidrólisis de la ACh, acción que se denomina clásica o canónica. En el sistema nervioso, la AChE muestra una amplia distribución y no siempre se relaciona con la actividad de la acetilcolina transferasa, enzima que sintetiza a la ACh y que es marcadora del sistema colinérgico (Fig. 1). La primera evidencia de otras funciones de la AChE fue la observación de su presencia previa a la sinaptogénesis y en neuronas adultas no colinérgicas (2), posteriormente se demostró en tejidos no neurales en desarrollo, así como en tejido hematopoyético, en endotelio de los vasos, en la glia y en células neoplásicas. Adicionalmente, se observó que la AChE promueve el crecimiento de neuritas en células nerviosas de pollo en cultivo, efecto que no se observa con la adición de un inhibidor del sitio periférico (no catalítico) de la enzima (2, 11). La transfección de la AChE o uso de vectores antisentido del cDNA de la enzima causaron la neuritogénesis en distintos tipos neuronales en cultivo

(3), resultados que sugirieron una acción trófica de la AChE.

Se desconoce si todas las variantes de la enzima tienen la capacidad de inducir la extensión de neuritas; no obstante, la transfección con DNA murino causó un aumento en el número de dendritas en células de neuroblastoma en cultivo, lo que es revertido por la adición de un anticuerpo policlonal contra la AChE (12). La microinyección y transfección de la enzima en glioma en cultivo resultaron en diferentes efectos en el desarrollo y la morfología de los astrocitos del sistema nervioso central. La transfección de la isoforma S promovió el crecimiento de procesos dendríticos, mientras que las células se redondearon por la transfección de AChE-R. Asimismo, se demostró que la expresión de una AChE-S incapaz de hidrolizar ACh tiene los mismos efectos que la enzima activa, demostrando que el efecto en el crecimiento neurítico es independiente de la actividad catalítica (2).

Las propiedades no catalíticas de la AChE parecen ser explicadas con base en su semejanza con proteínas relacionadas con la adhesión celular (4). En los últimos 10-15 años se ha identificado una familia de proteínas de membrana que participan en la formación y diferenciación de las uniones celulares. Estas proteínas que carecen de actividad enzimática se caracterizan por la presencia de un dominio extracelular con una secuencia homóloga a la AChE, secuencia o dominio de colinesterasa (CE) (Fig. 4). El alto grado de homología de la CE en proteínas de superficie membranal de diferentes especies y tipos celulares, sugiere que la AChE puede participar en procesos de adhesión celular durante el desarrollo, así como en interacciones neurona-glia.

El primer homólogo de la AChE que se identificó fue la tiroglobulina, precursor de las hormonas tiroideas

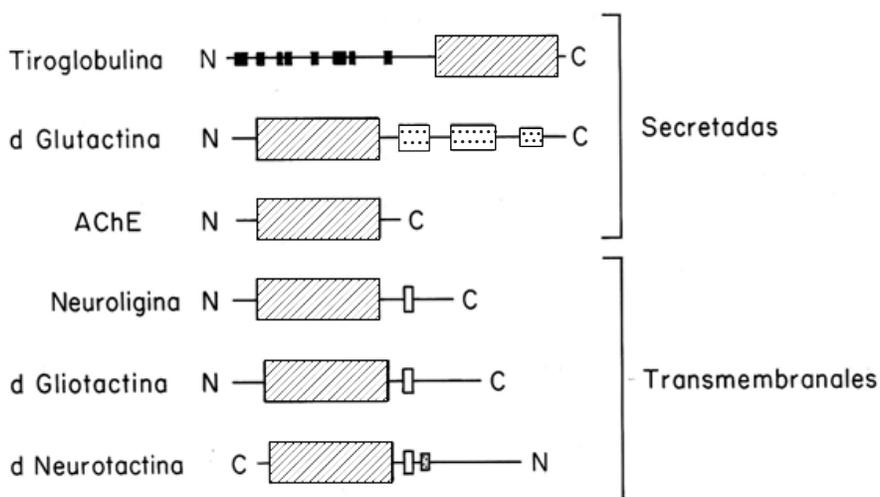


Figura 4. Estructura de proteínas con dominio de colinesterasa (CE). Los miembros de la familia comparten 25%-32% de la secuencia de aminoácidos con la AChE, dominio CE (rayado). La tiroglobulina es una proteína más grande y contiene secuencias repetitivas (negro). La glutactina y neurotactina tienen dominios de superenrollamiento (punteado). Algunas presentan un dominio transmembranal (blanco) (4).

que presenta un 28% de identidad en la secuencia de aminoácidos en la región del C-terminal (5), lo que sugiere que la región homóloga en ambas proteínas adopta una estructura tridimensional similar. En este grupo de proteínas se encuentran la glutactina, la neurotactina, la gliotactina y las neuroliginas (6, 12) (Fig. 4).

La glutactina es una glicoproteína aniónica sulfatada de la matriz extracelular de las membranas basales del embrión de *Drosophila* que se semeja a la tiroglobulina, a la AChE y a otras esterasas de serina. La neurotactina es una glicoproteína transmembranal que se expresa en tejido neuronal y epitelial de embriones y larvas de *Drosophila*; el dominio extracelular está compuesto del amino terminal y el dominio CE, cuya estructura tridimensional es casi idéntica a la de la AChE. En construcciones quiméricas en las que el dominio CE de esta proteína de adhesión, se reemplazó por el homólogo de AChE de *Drosophila* o de *Torpedo*, mantuvieron las propiedades adhesivas, a pesar de que la AChE carezca de un dominio transmembranal. Cuando el

dominio CE en la neurotactina se elimina, la agregación de células en el estadio de gástrula se pierde, no obstante, los niveles de agregación de la cepa silvestre se mantienen con proteínas quiméricas en las que el dominio se reemplaza por secuencias homólogas de glutactina o de AChE. La gliotactina, similar a la neuroligina se expresa en la glia periférica y en células epiteliales, éstas últimas contribuyen a la formación de la barrera hemolinfa-nervio en los insectos. Se han identificado cinco genes de las neuroliginas en el humano que se expresan preferentemente en el cerebro; la más estudiada es la neuroligina-1, concentrada en la membrana postsináptica de las neuronas excitadoras en la neocorteza de la rata (13, 14). Estas proteínas interactúan con una familia de receptores membranales llamados β -neurexinas y su sobreexpresión en neuronas del hipocampo estimula la diferenciación de las terminales pre- y postsinápticas, lo que sugiere que la interrelación neuroligina- β -neurexina promueve la formación y maduración de las sinapsis (15).

Los primeros estudios para determinar cómo estas neuroliginas

interactúan con el dominio de receptores a CE para producir un señalamiento específico provienen de la estructura y función de la neuroligina-1. Análisis de mutagénesis dirigida al dominio CE de la neuroligina permitieron identificar dos elementos que se requieren para que se induzca la formación de la sinapsis: a) la región central del dominio CE para la unión a la β -neurexina y b) dos alfa hélices que forman una interfase de dimerización, interfase que está conservada en las proteínas que forman oligómeros. Los dominios CE median interacciones heterofílicas y la organización de los oligómeros son importantes para su función, por lo que la identificación de ligandos para la AChE en este dominio aportará conocimiento sobre los mecanismos que regulan la diferenciación celular en respuesta a estas interacciones (14, 15).

Con base en las propiedades comunes de varias proteínas con dominio CE, se ha propuesto que éstas y la AChE pueden tener funciones estructurales redundantes que no están restringidas a su secuencia primaria. Aunque parece extraño que una enzima pueda tener otro tipo de funciones, la AChE no es el único ejemplo, la guanilato cinasa asociada a la membrana tiene dominios de moléculas citoplásmicas que interactúan con el citoesqueleto y con proteínas de señalización (16). Tales proteínas semejan homólogos estructurales de la guanilato cinasa pero carecen de la actividad catalítica (7). Se ha demostrado que la función de un tipo de enzima puede variar dependiendo de su localización celular, del tipo celular en que se exprese y la oligomerización que presente.

PATOLOGÍAS RELACIONADAS CON LA AChE

Cambios en los niveles de AChE-S y sus propiedades se han reportado en varias enfermedades neurodege-

nerativas (9). Las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y miastenia gravis son las tres neuropatologías más estudiadas en relación con alteraciones en la AChE.

La enfermedad de Alzheimer es un desorden degenerativo del sistema nervioso central que resulta en el deterioro de la función cognoscitiva. El estudio *postmortem* de los cerebros de pacientes con Alzheimer reveló pérdida neuronal y sináptica, así como la presencia de placas que contienen a la proteína β -amiloide y la tau fosforilada formando neurofilamentos. Asociado al complejo β -amiloide se reportó la actividad de AChE que es resistente a bajo pH, que no se inhibe por sustrato y que presenta reducida sensibilidad a agentes anticolinesterásicos (anti-ChEs). Adicionalmente, existe evidencia de que la forma R de la enzima se expresa en esta enfermedad, aunque no hay una relación causa efecto de esta enzima con la enfermedad de Alzheimer.

La mayoría de las drogas contra este padecimiento son anticolinesterásicos para la ChE-S que inhiben su sitio activo; aunque la asociación de la AChE y las placas del β -amiloide es a través del sitio periférico y no propiamente del sitio activo.

Se ha sugerido que las células gliales son la principal fuente de AChE en estas placas y los fármacos anticolinesterásicos son el único tratamiento aprobado para los pacientes, aunque esto es solo paliativo que con el tiempo presenta muchos efectos colaterales. Así, la AChE puede estar asociada no sólo al desarrollo normal de neuronas sino también al control de su capacidad de responder a daño.

La enfermedad de Parkinson es un desorden neurodegenerativo que afecta el control del movimiento causado por alteraciones en la α -synucleína. Aunque involucra degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la *substantia nigra* y el estriado; debido a la

elevada actividad de AChE en el estriado, el sistema colinérgico está estrechamente relacionado a esta patología.

En los desordenes de la movilidad conocidos como miastenias, se altera el sistema colinérgico que incluye a varias proteínas como el receptor de ACh, la acetilcolina transferasa y el transportador de colina. La miastenia gravis es un desorden autoinmunitario en el que anticuerpos circulantes contra el receptor de ACh lleva a la alteración funcional de la unión neuromuscular, caracterizada por una disminución progresiva de la amplitud de la respuesta eléctrica y por debilidad muscular.

Adicionalmente se han demostrado alteraciones en la expresión y actividad de AChE en una gama de padecimientos. Las alteraciones asociadas a la ansiedad son comúnmente desordenes psiquiátricos relacionados al estrés y a la estimulación de neuronas colinérgicas, y se conoce que el estrés induce la acumulación de la AChE-R. La actividad de AChE se encontró incrementada en meningiomas, astrocitomas y tumores de glioblastoma y su patrón de isoformas es diferente al del tejido sano. Se han observado alteraciones en la expresión de la AChE en diferentes tumores, amplificación de genes de AChE en leucemias, tumores de ovario y en la agresividad de astrocitomas; evidenciando su participación en la tumorigénesis. Estos estudios sugieren que la AChE está involucrada en la regulación del ciclo celular (17).

Las alteraciones de la AChE en varios estados patológicos que incluyen neuropatologías y síndromes relacionados con el estrés, utilizan a las variantes de la AChE como el principal blanco para el desarrollo de drogas y su correspondiente aplicación en las terapias de estas alteraciones. Los compuestos más frecuentemente empleados en la terapia son los carbamatos, inhibidores de las

colinesterasas, compuestos muy parecidos a los insecticidas y que aún a bajas dosis, presentan efectos colaterales indeseados, por lo que otras estrategias dirigidas para prevenir la sobreexpresión, particularmente de la isoforma R de la AChE, están en desarrollo.

EVOLUCIÓN DE LAS COLINESTERASAS

¿Cómo se desarrollaron en la evolución las funciones no enzimáticas de las subunidades catalíticas de la AChE?. Aunque en el caso de la AChE la mayoría de los estudios se ha enfocado a su actividad en la hidrólisis de la ACh, esta enzima no está restringida al sistema nervioso y parece tener diferentes funciones, debido a que está presente en bacterias y plantas en las que se piensa puede funcionar como un factor trófico. Las proteínas con dominio CE (Fig. 4) parecen ser el resultado de duplicaciones de un gen ancestral de AChE dado que la comparación de la secuencia del dominio catalítico y del no catalítico sugiere que en estos genes la actividad enzimática pudo perderse en varias etapas independientes durante la evolución (8).

Las comparaciones genómicas sugieren que la duplicación del gen de AChE ocurrió en diferentes tiempos durante la evolución y formaron genes nuevos que codifican para el dominio CE. Una duplicación tuvo lugar antes de la divergencia de nemátodos e insectos, subsecuentemente, duplicaciones independientes llevaron a la formación de cuatro genes en nemátodos. Algunas familias o especies pueden haber perdido copias de estos genes, como por ejemplo *Drosophila*, o tener duplicación idiotípica. Otra duplicación parece haber ocurrido en la línea de los tetrápodos, ya que anfibios y reptiles tienen homólogos de BChE, pero no los peces. Los genomas de vertebrados poseen dos genes: el de AChE y el de

BChE; las distintas isoformas de AChE y su localización es variable, nuevas formas de unión a las membranas aparecieron en la evolución de los vertebrados y pueden haber adquirido funciones diferentes. Una posibilidad es que la interacción proteína-proteína mediada por los dominios CE, se desarrollara durante la evolución de los organismos multicelulares permitiendo que la AChE se concentre en sitios celulares específicos, particularmente en las uniones sinápticas.

PERSPECTIVAS

Se requieren una gama de estudios para entender la función de las colinesterasas: profundizar en el conocimiento de su heterogeneidad molecular, que parece estar regulada a nivel transcripcional, postranscripcional y postraduccional, lo que produce patrones complejos de expresión; determinar los mecanismos que modulan la concentración de la enzima en un tejido dado, la distribución de sus isoformas, su ensamble oligomérico,

glicosilación y localización sub-celular; precisar la diferencia entre la función enzimática clásica y la no catalítica; determinar si la AChE en algunas patologías podría interactuar con proteínas con las que normalmente no interactúa; estudiar si alteraciones en las propiedades de adhesión pueden llevar a fenotipos patológicos específicos. Para estudiar estas funciones, se requiere de mutaciones en los genes de AChE y estrategias de eliminación de la actividad génica.

REFERENCIAS

- Dale HH (1914) The action of certain esters and ethers of choline, and their relation to muscarine. *J Pharmacol Exp Ther* 6: 147-190.
- Siegel GJ, Agranoff BW, Albers W, Molinoff PB (1989) *Basic Neurochemistry*. Raven Press Ltd., New York, USA, p 984.
- Massoulié J, Pezzementi L, Bon S, Krejci E, Vallette F-M (1993) Molecular and Cellular Biology of Cholinesterases. *Prog Neurobiol* 41:31-91.
- Brown GL, Dale HH, Feldberg W (1936) Reactions of the normal mammalian muscle to acetylcholine and to eserine. *J Physiol* 87: 394-424.
- Loewi O, Navratil E (1926) Übertragbarkeit der Herznevenwirkung, X. Mitteilung. Über das Schicksal des Vagusstoffes. *Pflugers Arch* 214:678-688.
- Massoulié J, Bon S, Perrier N, Falasca C (2005) The C-terminal peptides of acetylcholinesterase: Cellular trafficking, oligomerization and functional anchoring. *Chem Biol Interact* 157-158:3.14.
- Rotundo RL (1983) Acetylcholinesterase biosynthesis and transport in tissue culture. En: *Methods in Enzymology*. Editores: Colowick SP, Kaplan NO. Academic Press, New York. Vol 96, Parte J: 353-367.
- Meshorer E, Soreq H (2006) Virtues and woes of AChE alternative splicing in stress-related neuropathologies. *Trends Neurosci* 29(4):216-224.
- Silman I, Futerman AH (1987) Modes of attachment of acetylcholinesterase to the surface membrane. *Eur J Biochem* 170:11-22.
- Chatonnet A, Lockridge O (1989) Comparison of butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase. *Biochem J* 260: 625-634.
- Layer PG, Weikert T, Alber R (1993) Cholinesterases regulate neurite growth of chick nerve cells in vitro by means of a non-enzymatic mechanism. *Cell Tissue Res* 273: 219-226.
- Koenigsberger C, Chiappa S, Birmijoin S (1997) Neurite differentiation is modulated in neuroblastoma cells engineered for altered acetylcholinesterase expression. *J Neurochem* 69: 1389-1397.
- Grifman M, Galyam N, Seidman S, Soreq H (1998) Functional redundancy of acetylcholinesterase and neuroigin in mammalian neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 13935-13940.
- Sternfeld M, Ming G, Song H, Sela K, Timberg R, Poo M, Soreq H (1998) Acetylcholinesterase enhances neurite growth and synapse development through alternative contribution of its hydrolytic capacity, core protein and variable C termini. *J Neurosci* 18: 1240-1249.
- Scholl FG, Scheiffele P (2003) Making connections: cholinesterase-domain proteins in the CNS. *Trends Neurosci* 26: 618- 624.
- Olsen O, Bredt DS (2003) Functional analysis of the nucleotide binding domain of membrane-associated guanylate kinases. *J Biol Chem* 278: 6873-6878.
- Vidal CJ (2005) Expression of cholinesterases in brain and non brain tumor. *Chem Biol Interact* 157-158: 227-232.

MARCADORES GLICOSILADOS EN CÁNCER DE MAMA*

Itandehui Belem Gallegos Velasco¹, Rocío Coutiño²,
Gisela Martínez³ y Pedro Hernández Cruz¹

RESUMEN

El cáncer de mama es la segunda causa de muerte de mujeres en el mundo, sin embargo si es diagnosticado oportunamente puede ser curado. Recientemente se ha observado que cambios en la estructura de los oligosacáridos de las proteínas de membrana, se relacionan con los procesos de transformación y proliferación celular, los cuales pueden originar el cáncer de mama. En esta revisión se presenta una visión general de los marcadores glicosilados que se han asociado al cáncer de mama.

PALABRAS CLAVE: Carbohidratos, mucinas, cáncer de mama, lectinas.

ABSTRACT

Breast cancer is the second cause of death of women in the world and when it is diagnosed opportunely can be cured. Recently it has been observed that changes in the oligosaccharides structures of membrane proteins are related to the transformation processes and cellular proliferation, which can originate breast cancer. In this review we present a general overview of the glycosylated markers associated to the breast cancer.

KEY WORDS: Carbohydrates, mucins, breast cancer, lectins.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias son crecimientos descontrolados de células en cualquier tipo de tejido. En la actualidad el cáncer de mama es la principal causa de muerte en mujeres en países desarrollados.

Las glándulas mamarias se localizan en el tejido subcutáneo, están constituidas de tejido parenquimatoso que se divide en un número de 15 a 20 lóbulos. Cada lóbulo está formado por una serie de conductos intralobulillares que desembocan en los conductos galactóforos que se vierten a nivel del pezón (Fig. 1). Los conductos galactóforos tienen un epitelio cilíndrico o cúbico con células que tienen un núcleo redondeado y en el citoplasma contienen pocas mitocondrias y escaso retículo endoplásmico rugoso.

En 1957, Bloom y Richardson propusieron (1) el sistema de clasificac-

ión histológico que actualmente se emplea en la tipificación del grado de avance del cáncer de mama. El cáncer ductal infiltrante se inicia en el sistema de pequeños conductos que llevan la leche de los lóbulos al pezón. Empieza cuando las células epiteliales anormales que recubren los ductos, se dividen, se multiplican y, posteriormente, estas células invaden el ducto y, en su fase más dañina, llegan a invadir el estroma que rodea a los ductos (Fig. 2).

El diagnóstico del cáncer de mama se realiza mediante la correlación de la exploración clínica, la mastografía y la confirmación siempre se hace con el estudio histopatológico. Además de la caracterización histológica mediante la tinción con hematoxilina-eosina, se realizan pruebas de inmunohistoquímica, en donde se utilizan una serie de marcadores tumorales, como por

ejemplo: los receptores de estrógenos y progesterona, el antígeno nuclear de proliferación celular, la catepsina D, el c-erb-2, Bcl-2 y P53, entre otros.

PRINCIPALES MARCADORES DE PRONÓSTICO PARA EL CÁNCER DE MAMA

1. El análisis de la expresión de los receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP) es el estudio de mayor aceptación y aplicación clínica para el diagnóstico del cáncer de mama. Los RE son proteínas intranucleares capaces de unir estradiol, efectuando así un papel esencial en la regulación de la proliferación y diferenciación del epitelio mamario. El complejo estrógeno-receptor activa los mecanismos de división celular, debido a que son factores de transcripción y los niveles bajos de estrógenos circulantes se aso-

*Recibido: 10 de junio de 2008 Aceptado: 19 de agosto de 2008 (publicado extemporáneamente)

¹Centro de Investigaciones en Ciencias Médicas y Biológicas Facultad de Medicina UABJO Oaxaca Méx. C.P 68020 Tel y Fax: 951 513 9784 Correo E: pedro@bq.unam.mx. ²Instituto de Salud Pública. Universidad Veracruzana. Xalapa, Ver. ³Departamento de Bioquímica Facultad de Medicina UNAM. México DF.

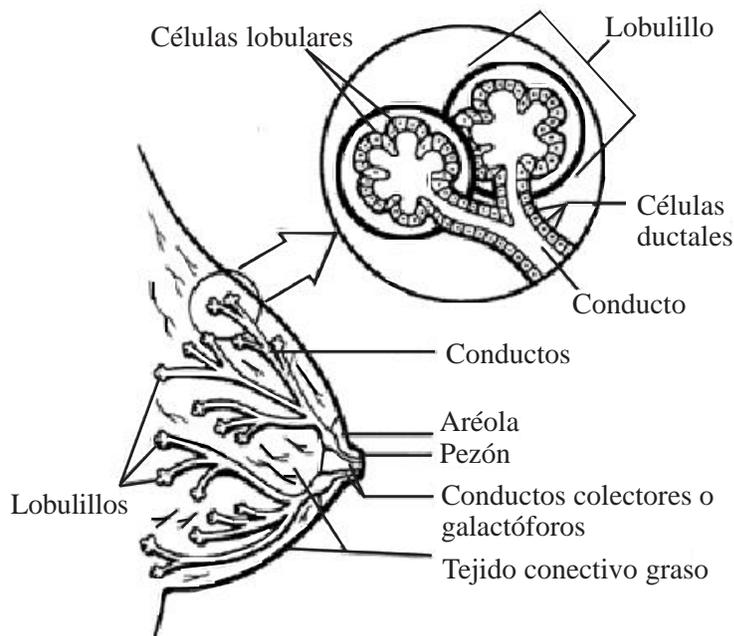


Figura 1. Esquema que representa la anatomía de la glándula mamaria.

cian a baja actividad proliferativa tumoral (2,3). Los genes que codifican para los RE y RP se encuentran localizados en los cromosomas 6q25.1 para el RE alfa, 14q23.2 para el RE beta y 11q22 para el RP. La determinación de la presencia y número de receptores de estrógenos y progesterona en las biopsias de mama se ha convertido en una práctica habitual de evaluación de las pacientes con cáncer de mama, debido a que las células epiteliales obtenidas de biopsias de mujeres sin alteración en la glándula mamaria expresan pocos receptores para estrógenos o progesterona. En el 70% de las muestras estudiadas con cáncer

de mama sobreexpresan dichos receptores (4). En la mama y en los órganos reproductores, la transcripción del gen del RP está regulada por los estrógenos. Los tumores que expresan los receptores de estrógeno (RE+) y que carecen de la expresión del receptor de progesterona (RP-) suelen responder al tratamiento hormonal en menor medida que aquellos que los expresan. La expresión tanto de los RE como del RP pueden cambiar en el transcurso de la enfermedad o como consecuencia del tratamiento endocrino. Durante la terapia con tamoxifeno, el antiestrógeno, los niveles de ambos receptores pueden disminuir, depen-

diendo de la dosis de tamoxifeno, pero los de RP lo hacen en mayor magnitud. Los tumores pueden perder completamente la expresión de los RP a medida que desarrollan resistencia al tamoxifeno y aumenta la edad de las pacientes, por lo que se vuelven más agresivos y empeoran la supervivencia global, lo que sugiere la participación de otras alteraciones en los mecanismos moleculares que dirigen su crecimiento (5,6).

2.- El gen Her-2/neu (c-erbB-2) es uno de los cuatro miembros de la familia de genes HER; codifica una proteína promotora del crecimiento, llamada receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2). La proteína HER-2 tiene un peso de 185 kDa con actividad de tirosina cinasa. El oncogen Her-2/neu está ubicado en el brazo largo del cromosoma 17q21. Se ha demostrado que Her-2/neu está amplificado en los carcinomas de mama y metástasis hacia ganglios linfáticos, lo que genera mayor índice de recurrencia y disminución de la supervivencia (7). Entre el 20 y el 30% de casos de carcinoma ductal infiltrante de mama presentan sobreexpresión y/o amplificación de HER-2/neu y cursan con peor pronóstico (8). La activación de HER-2 en células normales, estimula vías de señalización que controlan la proliferación la diferenciación, movilidad y adhesión celular. La sobreexpresión del HER-2 puede detectarse por

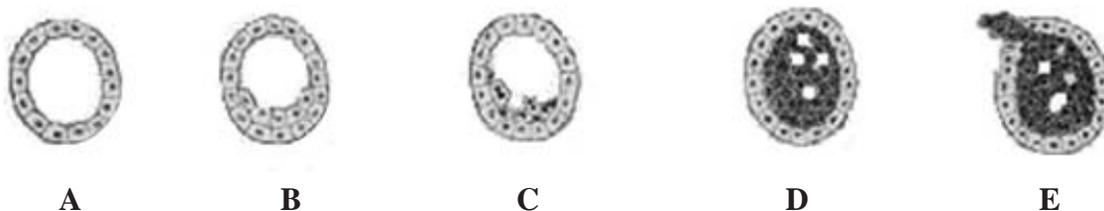


Figura 2. Evolución del carcinoma in situ a infiltrante. A) se observa el ducto normal, el cual está constituido por tres partes principales: membrana basal del conducto, epitelio ductal y la capa superficial constituida por las células ductales. B) Crecimiento de las células epiteliales intraductales. C) Cambio en la morfología de las células epiteliales D) invasión de la luz del ducto. E) Invasión del estroma. (Modificado de la referencia 1).

inmunohistoquímica, que reconoce la proteína en la membrana celular o la amplificación del gen que la codifica a través de la técnica de hibridación *in situ* (9).

3.-El gen supresor de tumores p53 tiene once exones, el primero de ellos codifica un factor de transcripción de 55 kDa, la expresión de p53 es inducida bajo condiciones de estrés celular ocasionada por distintos factores que pueden originar daños en el DNA. La expresión de p53 provoca arresto celular para permitir la reparación del DNA. La vida media de la proteína normal es corta (6-30 minutos), sin alcanzar niveles suficientemente elevados para que sea inmunohistoquímicamente detectable, mientras que la proteína mutante tiene una extensa vida media y su acumulación permite detectarla mediante inmunohistoquímica. Se han desarrollado un gran número de anticuerpos que reconocen a la proteína normal, en su forma mutante o con ambas. La mayoría de los estudios muestran correlación entre la positividad para p53 y las alteraciones genéticas en el cromosoma 17p13.1, las cuales aumentan su periodo de vida media. En las células que no expresan la proteína P53 o en las que está alterada por mutaciones, el DNA se replica a partir de un molde dañado generando clonas celulares genéticamente aberrantes de las que pueden desarrollarse clonas malignas. La expresión de p53 en el cáncer de mama se ha correlacionado con: tumores RE negativos, HER-2/neu positivos e índices de proliferación elevados (10). Sin embargo, existe controversia sobre el uso de p53 como marcador de pronóstico en el cáncer de mama, debido a que existen mutaciones del gen, inserciones, deleciones y generación de codones de término, que pueden llevar a la síntesis de una proteína truncada, la cual no puede ser detectada por la técnica de immuno-

histoquímica, generando falsos positivos y falsos negativos (11).

A pesar de la gran utilidad de estos marcadores, existe controversia de su uso para el diagnóstico oportuno de cáncer de mama, por lo que nuevos marcadores están siendo explorados para este fin.

GLICOSILACIÓN Y CÁNCER DE MAMA

Los oligosacáridos son cadenas cortas de monosacáridos unidos entre sí por medio de enlaces glicosídicos, los cuales se encuentran formando parte de glicoproteínas y glicolípidos, presentes en la parte externa de las membranas celulares, donde intervienen en funciones como anclaje a la membrana basal, tráfico de proteínas, interacciones de ligandos con sus receptores, relación huésped-parasito. Las cadenas oligosacáridicas están constituidas por tres regiones principales: a) el núcleo o core, es la región en donde se encuentran los carbohidratos más cercanos al sitio de unión con la cadena polipeptídica, b) el esqueleto, que es la región en donde se determina la longitud del oligosacárido y c) la región periférica, donde se encuentran antígenos de im-

portancia biológica, como por ejemplo los antígenos de los grupos sanguíneos.

Las glicoproteínas se clasifican de acuerdo a la unión entre el azúcar y el aminoácido, en N- y O-glicanos (Fig. 3) si la unión es con el nitrógeno (N) del aminoácido asparagina (Asn) o con el oxígeno (O) de la serina (Ser) o de la treonina (Thr) respectivamente. Los N-glicanos, que generalmente presentan un residuo de N-acetil-D-glucosamina (GlcNAc) unida al nitrógeno de la Asn, se clasifican en tres grandes grupos: a) con un alto contenido de manosa (Man) en su estructura, b) las estructuras del tipo lactosamínico, las cuales tienen como característica principal, la presencia de Gal β (1-4)GlcNAc y c) las estructuras híbridas, las cuales contienen una mezcla de las estructuras lactosamínicas y de manosas. Sin embargo, hasta el momento no se han encontrados N-glicanos asociados al desarrollo de cáncer de mama. Por otro lado, los O-glicanos poseen una N-acetil-D-galactosamina (GalNAc) unida al hidroxilo de la Ser o de la Thr de la cadena polipeptídica y presentan mayor variedad de estructuras que los N-glicanos, ya que se han descrito ocho

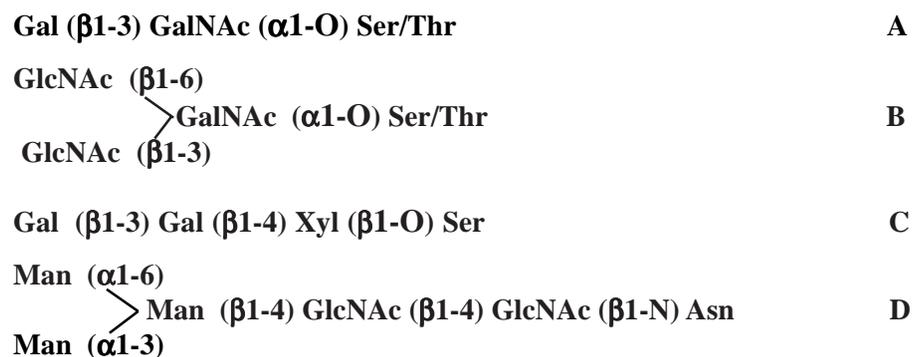


Figura 3. Oligosacáridos más comunes identificados en glicoproteínas. Las letras A, B y C corresponden a O-glicanos, siendo las estructuras B y C las que se encuentran en O-glicoproteínas tipo mucina; el núcleo C constituye la secuencia terminal de casi todos los glicosaminoglicanos de los proteoglicanos. La estructura D es común en todas las N-glicoproteínas. Gal= Galactosa, GalNAc= N-acetil-galactosamina, GlcNAc= N-acetil-glucosamina, Man= Manosa y Xil= Xilosa. (α 1-3) enlace glicosídico alfa 1-3, (α 1-6) enlace glicosídico alfa 1-6, (β 1-3) enlace glicosídico beta 1-3, (β 1-6) enlace glicosídico beta 1-6.

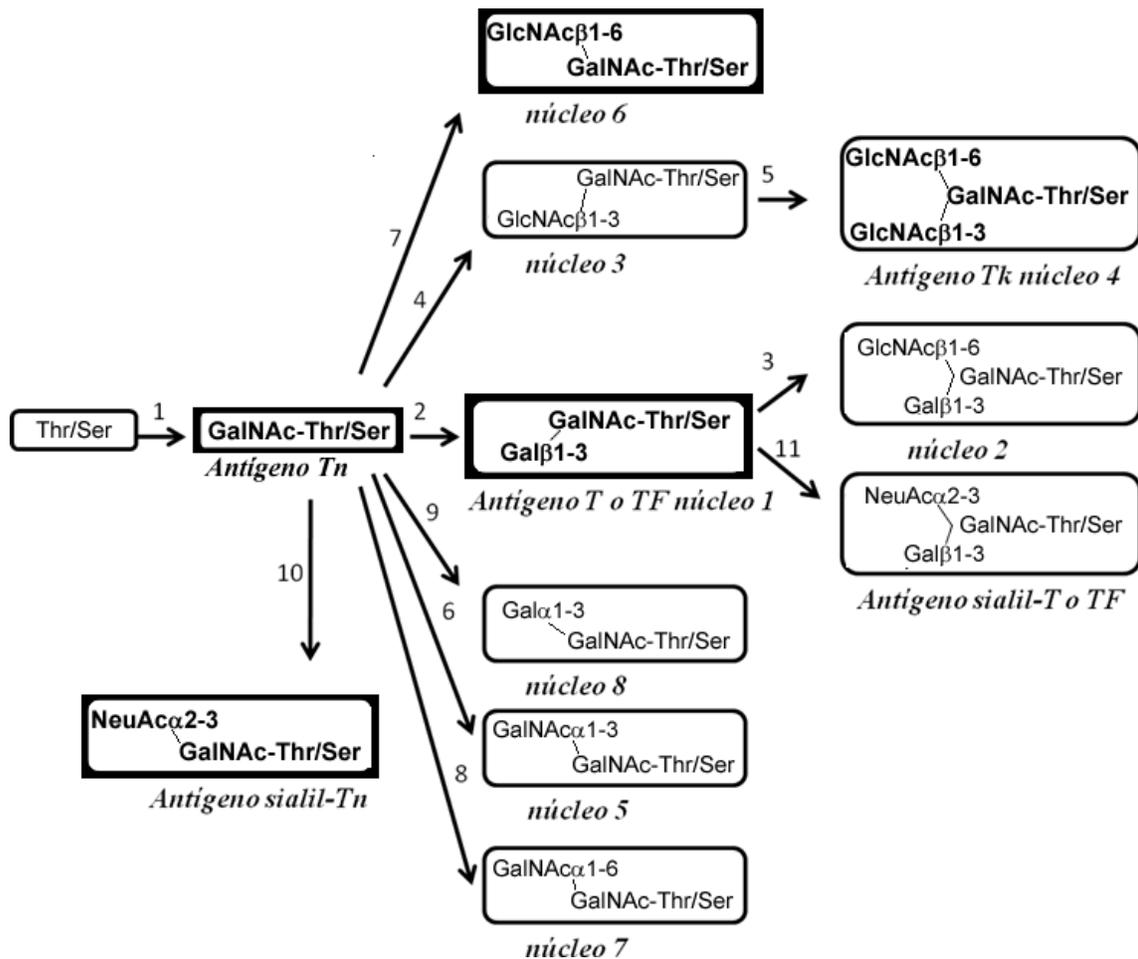


Figura 4. Estructura y biosíntesis de los núcleos (core) de los O-glicanos. En color oscuro se indican los antígenos asociados a tumores en el cáncer de mama identificados hasta el momento. La primera etapa de la O-glicosilación ocurre por la adición de GalNAc a un residuo de Thr o de Ser de la cadena polipeptídica, catalizada por una GalNAc-Transferasa (paso 1). Ocho tipos diferentes de núcleos de O-glicanos pueden luego formarse por la actividad de distintas glicosiltransferasas: núcleo 1 β3Gal-Transferasa (paso 2), núcleo 2 β6GlcNAc-Transferasa (paso 3), núcleo 3 β3GlcNAc-Transferasa (paso 4), núcleo 4 β6GlcNAc-Transferasa (paso 5), núcleo 5 α3GalNAc-Transferasa (paso 6), núcleo 6 β6GlcNAc-Transferasa (paso 7), núcleo 7 α6GalNAc-Transferasa (paso 8) y núcleo 8 α3Gal-Transferasa (paso 9). Las estructuras sialil-Tn y sialil-TF se forman mediante sialilación de los antígenos Tn y TF, en reacciones catalizadas por la α2-6-sialil-Transferasa (paso 10) o la α2-3-sialil-Transferasa (paso 11), respectivamente. Con un recuadro grueso se observan los antígenos asociados al cáncer de mama.

diferentes núcleos (core) de los cuales se derivan el resto de estructuras oligosacáridicas presentes en las glicoproteínas (Fig. 4). Por su gran complejidad y diversidad, los O-glicanos se encuentran participando en funciones tan diversas como en la conformación de la estructura secundaria, terciaria e inclusive de la cuaternaria de algunas proteínas, como en el caso de las mucinas y también participan evitando la agregación de las proteínas (12).

Como consecuencia de la transformación maligna (cáncer) ocurren cambios muy importantes en la

glicosilación, sobre todo en la etapa de elongación de los O-glicanos. Esto determina que algunos tipos de núcleos (cores), que en las células normales se encuentran enmascarados por la adición de otros azúcares, queden expuestos en la superficie celular, resultando en la formación de nuevos antígenos asociados al cáncer. Los antígenos mejor caracterizados en el cáncer de mama son los antígenos Tn, [GalNAc(α1-O-)Ser/Thr], sialil-Tn [NeuA(α2-6)GalNAc(α1-O-)Ser/Thr], T o TF [Gal(β1-3)GalNAc(α1-O-)Ser/Thr] y sialil-T [NeuA(α2-

6)Neu(α2-3)Gal(β1-3)GalNAc(α1-O-)Ser/Thr] (13) (Fig. 4). La expresión de estos antígenos es el resultado de una glicosilación incompleta, lo que origina que las cadenas de oligosacáridos de las proteínas se acorten, exponiendo carbohidratos que normalmente se encuentran enmascarados por la adición de otros azúcares, quedando expuestos en la superficie celular y originan nuevos antígenos. La expresión de estos antígenos suele ser discontinua a lo largo de la cadena polipeptídica. El antígeno Tn es el precursor del

TABLA 1

Secuencia de aminoácidos susceptibles a la O-glicosilación en mucinas humanas

Nombre de la proteína	Tejido ubicación	Secuencia de aminoácidos repetida
Mucina 1	Glándula mamaria	PPAHGVTSAPDTRPAPGSTA
Mucina 2	Intestino	PTTTPTTTTVTPTPTPTGTQT
Mucina 3	Intestino	HSTPSFTSSTTTTETTS
Mucina 4	Pulmón	TSSASTGHATPLPVTA
Mucina 5	Pulmón	TTTPDV
Mucina 6	Estómago	Secuencia de 169 aminoácidos donde 30% son Thr, 18% Ser y 15% Pro

P= Prolina (Pro), A= Alanina (Ala), H= Histidina (His), G= Glicina (Gly), V= Valina (Val), T= Treonina (Thr), S= Serina (Ser), D= Ácido aspártico (Asp), R= Arginina (Arg), Q= Glutamina (Gln), F= Fenilalanina (Phe), E= Ácido glutámico (Glu) y L= Leucina (Leu).

antígeno T o TF que se forma por la acción de una β galactosil transferasa, la cual puede estar bloqueada y provocar una sialilación temprana del antígeno Tn, (14), que normalmente se encuentra sustituido con galactosa (Gal) o N-acetilglucosamina (GlcNAc), lo que permite la formación del esqueleto del oligosacárido y finalmente su terminación con la adición del ácido siálico (NeuA). La expresión del antígeno sialil-Tn se ha asociado con diferentes carcinomas, como el adenocarcinoma gástrico difuso, los cánceres de pulmón, cervico-uterino y de hígado (15). Al antígeno Tn también se le puede adicionar N-acetilglucosamina (GlcNAc) formando los núcleos 3, 4 y 6 y N-acetilgalactosamina (GalNAc) formando los núcleos 5,7 y 8 según la figura 4. La expresión de estos "cores", no se ha relacionado con cáncer de mama.

El antígeno Sialil Lewis es un pentasacárido, que se expresa en células del sistema inmune, que participan en procesos inflamatorios, siendo su receptor en las células endoteliales la E-selectina. La expresión de antígenos del tipo Sialil-Lewis,

se ha asociado con la capacidad de las células transformadas para invadir otros tejidos y evadir al sistema inmune. Estos O-glicanos algunas veces están unidos a glicoproteínas que pueden ser expresadas en las membranas celulares, lo que permitiría la búsqueda de nuevos marcadores glicosilados para la detección del cáncer de mama desde sus fases iniciales, en donde los métodos histológicos no logran diferenciar la morfología celular.

MARCADORES GLICOSILADOS EN EL CÁNCER DE MAMA

Las mucinas son glicoproteínas de elevado peso molecular que se caracterizan por tener cadenas complejas de oligosacáridos unidas a proteína por enlaces O-glicosídicos, se ha observado que estas glicoproteínas se modifican estructural y funcionalmente como respuesta a procesos inflamatorios o procesos de transformación celular (16), debido a la expresión de nuevas estructuras de oligosacáridos, como en las mucinas de las células epiteliales. Estructuralmente las mucinas se dividen en dos regiones principales: la región que comprende los dominios

amino y carboxilo terminal, donde se presentan varios residuos de cisteína, que participan en la formación de puentes disulfuro entre los monómeros de mucina, así como una región central, ubicada entre los dominios amino y carboxilo terminales, la cual es rica en residuos de Ser o Thr; éstos últimos se agrupan en secuencias de 10 a 80 aminoácidos que se repiten a lo largo de la región central y son susceptibles de ser O-glicosiladas por la acción de la enzima GalNAc transferasa. Se han caracterizado las secuencias de aminoácidos repetidas de algunas mucinas (Tabla 1), mismas que al quedar descubiertas por una glicosilación incompleta ha permitido la obtención de anticuerpos monoclonales, utilizados como posibles marcadores en el cáncer, en particular la mucina 1, asociada al de mama (17).

Existen tres clases principales de mucinas humanas (MUC), la primera familia corresponde a la que se encuentra asociada a la membrana celular y está representada por las mucinas 1, 3 y 4; los genes que codifican para estas glicoproteínas se encuentran ubicados en el cromosoma 7q22. La se-

gunda familia corresponde a mucinas formadoras de moco y está representada por las mucinas 2, 5 y 6; los genes que codifican para estas glicoproteínas se encuentran ubicados en el cromosoma 11p15. La tercera familia corresponde a las mucinas solubles, representada por la mucina 7 y que es codificada en el cromosoma 4q13. Es importante señalar que estas familias presentan un gran polimorfismo de las secuencias de aminoácidos susceptibles a ser glicosiladas, lo que origina variaciones en los pesos moleculares debido a cambios en el número de O-glicanos unidos a la cadena polipeptídica.

La mucina humana MUC1 es una glicoproteína con peso molecular aproximado de 250-500 kDa, se encuentra asociada a la membrana celular y constituye uno de los componentes principales de la superficie ductal de las células del tejido glandular normal, aunque también se puede expresar en células de páncreas y ovario. El dominio extracelular de MUC1 se caracteriza por tener secuencias repetidas de 20 aminoácidos, ricas en serinas y treoninas, cada una de las cuales tiene cinco sitios potenciales de O-glicosilación. En la glándula mamaria sin alteración, los O-glicanos que se expresan en MUC1 son del tipo del núcleo 2 (Fig. 4), con terminaciones en fucosa y/o ácido siálico (NeuA), mientras que en muestras con cáncer ductal infiltrante, se ha observado que las cadenas de oligosacáridos unidas a MUC1, pertenecen al núcleo 1 (Fig. 4). Este acortamiento en las cadenas de O-glicanos unidas a MUC1 genera que se expongan regiones en la cadena polipeptídica que pueden ser inmunogénicas, permitiendo la generación de anticuerpos monoclonales contra éstas, los cuales han sido empleados en técnicas de inmunohistoquímica para la detección temprana del cáncer de mama (17).

La presencia de MUC1, con

glicanos del tipo 2, en el tejido tumoral provoca la pérdida de la polaridad, interfiere con la adhesión celular y protege a la célula tumoral del reconocimiento por la vía efectora celular del sistema inmune, favoreciendo la metástasis (18). La molécula de MUC1 asociada al tejido tumoral tiene cadenas glicosídicas laterales más cortas que la expresada en tejido normal, lo cual conduce a la exposición de epítopes en el núcleo peptídico de la molécula. La MUC1, cuando se vuelve soluble, puede acceder a la circulación e induce respuestas inmunes de tipo humoral y celular contra ella. En cuanto a los oligosacáridos unidos a MUC1, encontramos a los antígenos Tn, TF y sialil-Tn, presentes en más del 90% de los carcinomas de origen mamario. Los antígenos TF y Tn, son antígenos asociados al crecimiento descontrolado de las células. Además, la expresión de estructuras oligosacáridicas relacionadas con el antígeno Sialil-Lewis pueden ser responsables de la evasión del sistema inmune por parte de las células que los expresan; algunos de estos antígenos han mostrado ser biomarcadores tempranos de malignidad de estructuras glicosídicas, lo que origina la formación de nuevos antígenos asociados al cáncer (19).

La MUC2 es una proteína integral de membrana, la cual es expresada en el intestino y en otros epitelios, contiene cuatro dominios ricos en cisteína que presentan similitud al dominio D del factor de la coagulación de Von Willebrand, estos dominios están implicados en la oligomerización y en la unión de O-glicanos en los dominios ricos en treonina y serina. La MUC2 se encuentra altamente glicosilada, aunque su participación en el desarrollo del cáncer de mama no ha sido esclarecida, existen reportes en donde se le ha asociado con el desarrollo del cáncer de mama (20). Las mucinas humanas cinco y seis (MUC5 y MUC6) pertenecen a la familia de

mucinas productoras de moco, en el caso de MUC5 está constituida por las subunidades MUC5B y la MUC5AC, codificadas por genes diferentes. Ambas glicoproteínas presentan homología estructural a la MUC2. En el caso particular de MUC5AC, el acortamiento de los oligosacáridos se ha asociado al desarrollo del cáncer de estómago y el de mama (20). La mucina 6 (MUC6) es la menos caracterizada, estructuralmente presenta homología con el factor de Von Willebrand, además de su alto contenido de O-glicanos, su expresión también se ha relacionado con el desarrollo del cáncer de mama (20).

La mucina humana 3 (MUC3) también es una glicoproteína integral de membrana y es expresada en el intestino por las células productoras de moco, presenta dominios ricos en cisteína y un alto contenido de O-glicanos, en algunos casos se ha reportado la presencia de MUC3 en el cáncer de mama (20).

La mucina humana 4 (MUC4) es una glicoproteína de membrana, con peso aproximado de 930 kDa, está constituida por dos subunidades, una de las cuales está altamente O-glicosilada, con un peso aproximado de 850 kDa y otra subunidad de aproximadamente 50 kDa, que le permite asociarse a la membrana celular. La MUC4 se expresa principalmente en la traquea, el colon, el estómago, el cervix y el pulmón. Cambios en los O-glicanos presentes en esta glicoproteína se han asociado al desarrollo del cáncer de mama (20).

EMPLEO DE LECTINAS EN LA DETECCIÓN DE MARCADORES GLICOSILADOS

El término lectina se aplica a proteínas o glicoproteínas de origen no inmune que reconocen de manera específica carbohidratos de la membrana celular o en suspensión, aglutinan células y precipitan glicoconjugados.

Las lectinas poseen por lo menos dos sitios de reconocimiento a los carbohidratos, de ahí su capacidad para aglutinar células, aunque en la actualidad el término de lectina se ha aplicado a proteínas con un solo sitio de reconocimiento a carbohidratos, como es el caso de las selectinas. Las lectinas carecen de actividad enzimática y no son producto de una respuesta inmune. Estas proteínas se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza y han sido identificadas en diversos organismos como virus, bacterias, hongos, plantas, así como en vertebrados superiores. Aunque varias de estas proteínas poseen especificidad por estructuras de oligosacáridos semejantes, presentan actividades biológicas diversas, como son: la aglutinación de eritrocitos de diferentes especies, la estimulación mitogénica de linfocitos e inhibición de la fagocitosis, interactúan con células del sistema inmune y participan en la adhesión celular (21). Las lectinas se consideran valiosas herramientas en el campo de la genética, la biomedicina y la inmunología. Su utilidad se basa en la propiedad para enlazarse con varios tipos de glicoconjugados presentes en las superficies celulares y fluidos corporales, así como la actividad mitogénica

que permite utilizarlas en estudios de proliferación de linfocitos.

Actualmente se han empleado lectinas para investigar el desarrollo del cáncer, como por ejemplo por métodos de histoquímica se ha demostrado que la lectina obtenida de *Vicia villosa* (VVA), (22) y la de *Helix pomatia* (HPA) (23), ambas con especificidad hacia GalNAc, han sido utilizadas como factor pronóstico en el cáncer de mama. La lectina obtenida de *Arachis hypogaeae* (PNA), específica para el antígeno TF, ha demostrado servir como marcador pronósticos en el cáncer de mama (24), mientras que la lectina de *Amaranthus leucocarpus* (ALL), específica para los antígenos Tn y TF, se ha empleado en el estudio del cáncer cérvico-uterino (25).

IMPORTANCIA DE LA DETECCIÓN DE LOS MARCADORES GLICOSILADOS EN EL CÁNCER DE MAMA

El carcinoma de mama es una de las neoplasias malignas más frecuentes y de mayor mortalidad en las mujeres de los países industrializados. Debido al comportamiento agresivo de algunas de sus variedades y dado que la mama es un órgano accesible para

el diagnóstico temprano, el cáncer de mama es objeto permanente de estudios en relación con los métodos de diagnóstico y tratamiento; esto ha llevado a la búsqueda de nuevos marcadores tumorales específicos para el cáncer de mama. Las mucinas, como marcadores glicosilados, son de gran importancia para el diagnóstico del cáncer de mama, sin embargo, su detección se basa en el empleo de anticuerpos monoclonales que reconocen epítopes que, en algunas ocasiones, debido a las diferencias de glicosilación en estas moléculas, pueden dar resultados falsos negativos. Las lectinas con especificidad para los antígenos Tn y TF, como las obtenidas de *Vicia villosa*, *Helix pomatia* y *Amaranthus leucocarpus*, podrían emplearse como herramientas alternativas en la detección de los marcadores glicosilados en cáncer de mama, reconociendo cambios desde sus fases iniciales, donde su diagnóstico histológico se vuelve difícil debido a que en esta etapa aun no se identifican claramente anomalías en las células que puedan ser observadas al microscopio y que indiquen la presencia de cáncer, lo que podría contribuir con el tratamiento oportuno de las pacientes con riesgo de tener cáncer de mama.

REFERENCIAS

1. Bloom HJG, Richardson WW (1957). Histologic grading and prognosis in breast cancer: A study of 1.709 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 2: 353-377.
2. Andersen J, Thorpe SM, King WJ, Rose C, Christensen I, Rasmussen BB, Poulsen HS (1990). The prognostic value of immunohistochemical estrogen receptor analysis in paraffin-embedded and frozen sections versus that of steroid-binding assays. *Eur J Cancer* 26: 442-449.
3. Wittliff JL (1984). Steroid hormone receptors in breast cancer. *Cancer* 53: 630-643.
4. Holst F, Stahl PR, Ruiz C, Hellwinkel O, Jehan Z, Wendland M, Lebeau A, Terracciano L, Al-Kuraya K, Janicke F, Sauter G, Simon R (2007). Estrogen receptor alpha (ESR1) gene amplification is frequent in breast cancer. *Nat Genet.* 39(5):655-660.
5. Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM (2003). Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol.* 21(10):1973-1979.

6. Yu KD, Liu GY, Di GH, Wu J, Lu JS, Shen KW, Shen Z Z, Shao ZM (2007). Progesterone receptor status provides predictive value for adjuvant endocrine therapy in older estrogen receptor-positive breast cancer patients. *Breast*. 16(3):307-315.
7. Korkolis D, Ardavanis A, Yotis J, Kyroudi A, Gorgolis V, Kittas C (2001). HER-2/neu overexpression in breast cancer: an immunohistochemical study including correlations with clinicopathologic parameters, p53 oncoprotein and cathepsin D. *Anticancer Res*. 21: 2207-2212.
8. Jacobs TW, Gown A M, Yaziji H, Barnes MJ, Schnitt SJ (1999). Comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry form the evaluation of HER-2/neu in breast cancer. *J Clin Oncol*. 17: 1974-1982.
9. Pauletti G, Godolphin W, Press MF, Slamon DJ (1996). Detection and quantitation of HER-2/neu gene amplification in human breast cancer archival material using fluorescence in situ hibridization. *Oncogene*. 13: 63-72.
10. Alexiev BA, Bassarova A V, Popovska SL, Popov AA, Christov CZ (1997). Expression of c-erbB-2 oncogene and p53 tumor suppressor gene in benign and malignant breast tissue: correlation with proliferative activity and prognostic index. *Gen Diagn Pathol*. 142:271-279.
11. Sjörgen S, Inganas M, Norberg T, Lindgren A, Nordgren H, Holberg L, Bergh J (1996). The p53 gene in breast cancer: prognostic value of complementary DNA sequencing versus immunohistochemistry. *J Natl Cancer Inst*. 88: 173-182.
12. Carraway KL, Hull SR (1991). Cell surface mucin-type glycoprotein and mucin like domains. *Glycobiology*. 1: 131-138.
13. Brockhausen I (2006). Mucin-type O-glycans in human colon and breast cancer: glycodynamics and functions. *EMBO Rep*. 7:599-604.
14. Zhuang D, Yousefi S, Dennis JW (1991). Tn antigen and UDP-Gal:GalNAc alpha-R beta1-3Galactosyltransferase expression in human breast carcinoma. *Cancer Biochem Biophys*. 12: 185-198.
15. Cao Y, Karsten U, Otto G, Bannasch P (1999). Expression of MUC1, Thomsen-Friedenreich antigen, Tn, sialosyl-Tn, and alpha2,6-linked sialic acid in hepatocellular carcinomas and preneoplastic hepatocellular lesions. *Virchows Arch* 434: 503-509.
16. Van den Steen P, Rudd MP, Dwek AR, Opdenaker G (1998). Concepts and Principles of O-glycosylation. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol*. 33: 151-208.
17. Croce M V, Isla-Larrain M, Remes-Lenicov F, Colussi AG, Lacunza E, Kim KC, Gendler SJ, Segal-Eiras (2006). A MUC1 cytoplasmic tail detection using CT33 polyclonal and CT2 monoclonal antibodies in breast and colorectal tissue. *Histol Histopathol*. 21: 849-855.
18. Li YS, Kaneko M, Sakamoto DG, Takeshima Y, Inai K. (2006). The reversed apical pattern of MUC1 expression is characteristics of invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Breast Cancer*. 13: 58-63.
19. Jeschke U, Mylonas I, Shabani N, Kunert-Keil C, Schindlbeck C, Gerber B, Friese K (2005). Expression of sialyl lewis X, sialyl Lewis A, E-cadherin and cathepsin-D in human breast cancer: immunohistochemical analysis in mammary carcinoma in situ, invasive carcinomas and their lymph node metastasis. *Anticancer Res*. 25: 1615-1622.
20. Rakha EA, Boyce RW, Abd El-Rehim D, Kurien T, Green AR, Paish EC, Robertson JF, Ellis IO (2005). Expression of mucins (MUC1, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5AC and MUC6) and their prognostic significance in human breast cancer. *Mod Pathol*. 18: 1295-304.
21. Lis H, Sharon N (1988). Lectins: Carbohydrate-Specific Proteins That Mediate Cellular Recognition. *Science Chem Rev*. 98: 637-674.
22. Kawaguchi T, Takazawa H, Imai S, Morimoto J, Watanabe T, Kanno M, Igarashi S (2006). Expression of Vicia villosa agglutinin (VVA)-binding glycoprotein in primary breast cancer cells in relation to lymphatic metastasis: is atypical MUC1 bearing Tn antigen a receptor of VVA? *Breast Cancer Res Treat*. 98: 31-43.
23. Brooks SA, Hall DM, Buley I (2001). GalNAc glycoprotein expression by breast cell lines, primary breast cancer and normal breast epithelial membrane. *Br J Cancer*. 28: 1014-1022.
24. Stanley MW, Kiang DT, Sibley RK (1986). Peanut lectin binding in breast carcinoma. Lack of correlation with estrogen receptor content. *Cancer*. 58(9): 2046-2051.
25. Santaella A, Gallegos B, Perez E, Zenteno E, Hernández P (2007). Use of *Amaranthus leucocarpus* Lectin to Differentiate Cervical Dysplasia (CIN) *Prep Biochem Biotechnol* 37(3): 219-228.

PANORAMA DE LA EDUCACIÓN BIOQUÍMICA EN LA LICENCIATURA EN NUTRICIÓN EN MÉXICO*

Samuel Coronel Núñez¹, Rafael Díaz García², Jorge Joel Reyes Méndez³ y Janette Eunice Ramírez Alcalá⁴

RESUMEN

Se hizo un estudio del diseño curricular de la Licenciatura en Nutrición de las instituciones afiliadas a la Asociación Mexicana de Miembros de Facultades y Escuelas de Nutrición con el objetivo de analizar las características de la educación bioquímica, se analizaron los perfiles de egreso, los planes y los programas de estudio. Entre los resultados más importantes, se obtuvieron los siguientes: en los perfiles de egreso generalmente no se menciona la formación en bioquímica; sin embargo, en la mayor parte de los planes de estudio se incluyen dos asignaturas relacionadas con esta ciencia, la primera tiene como objetivo general el estudio de la estructura y función de hidratos de carbono, proteínas, lípidos, vitaminas y nutrimentos inorgánicos y en la segunda el objetivo es el metabolismo. Si bien los objetivos y los contenidos son semejantes, el tiempo que se dedica para cubrirlos es muy heterogéneo, por lo que se considera conveniente que en los trabajos de evaluación curricular de cada institución educativa se tome en cuenta este aspecto para establecer el tiempo adecuado para la educación bioquímica.

PALABRAS CLAVE: Licenciatura en Nutrición, educación bioquímica, diseño curricular.

INTRODUCCIÓN

La creación de la Licenciatura en Nutrición en México es reciente, por lo que es de la mayor importancia realizar estudios tanto de la formación como de la práctica profesional de los egresados. En este estudio se hizo el análisis del diseño curricular de 25 escuelas y facultades que ofrecen la

licenciatura con el propósito de caracterizar la educación bioquímica en los diseños curriculares, para ello se revisaron los perfiles de egreso, los planes y los programas de estudio. Las variables utilizadas fueron: nombres de las asignaturas de bioquímica, trimestre en que se ofrecen, horas/semana teóricas, horas/semana

prácticas, número de créditos y horas totales en el plan de estudio. En el perfil de egreso y los programas se hizo un análisis de contenido tanto de los objetivos como de los temas centrales.

En este trabajo se presenta inicialmente un panorama general de la formación de los nutriólogos en

ABSTRACT

We studied the curricular design of the nutrition programs from the affiliated institutions to the Mexican Association of Members of Schools and Nutrition Faculties with the purpose of analyzing the characteristics of the biochemical education, the graduate profiles, the courses outline and the study programs were analyzed. Among the most important results, the following ones were obtained: in the graduate profiles generally there are not clearly explicit the formation in biochemistry; however, in most of the study plans two subjects related with this science are included, the first have as general objective the study of the structure and function of carbohydrates, proteins, lipids, vitamins and organic nutriments. The second objective is related with metabolism. Although the objectives and the contents are similar in all the analyzed institutions, the time to cover them is very heterogeneous among the different schools for what is convenient to considerer to establish the appropriate time for the biochemical education in the works of curricular evaluation of each educational institution.

KEY WORDS: Degree in nutrition, biochemical education, curricular design.

*Recibido: 14 de agosto de 2007 Aceptado: 10 junio de 2008

¹Departamento de Producción Agrícola y Animal, ²Coordinador de la Licenciatura en Nutrición Humana, ³Departamento de Atención a la Salud, ⁴Pasante de la Licenciatura en Nutrición, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, Calzada del Hueso No. 1100, Col. Villa Quietud, C. P. 04960. México D. F. Tel/Fax 54-83-72-02 Correo E. samcor@correo.xoc.uam.mx

México y algunos datos importantes de la Asociación Mexicana de Miembros de Facultades y Escuelas de Nutrición, (AMMFEN) que ha sido una institución que ha trabajado constantemente en estudios sobre la formación y mercado laboral de los nutriólogos, posteriormente se presentan la metodología y los resultados obtenidos así como su análisis, finalmente se dan las conclusiones correspondientes.

Panorama de la formación de los nutriólogos en México. La nutriología es una ciencia multidisciplinaria consolidada en el siglo XX, su juventud se debe a que fue necesario primero contar con teorías científicas que explicaran, en lo macro, la alimentación y a nivel celular, la nutrición; estos conocimientos han sido aportados por distintas disciplinas, como química, biología, medicina, psicología, agronomía, economía, sociología y antropología. Como se puede constatar, la nutriología cuenta con un sólido cuerpo de conocimientos, pero requiere la formación de recursos humanos especializados en esta área para aplicar el conocimiento en la solución de problemas de la mala nutrición y en la generación de nuevas hipótesis y problemas de investigación, que le permitan enfrentar los graves desafíos de la transición epidemiológica y la globalización mundial (1).

En 1943, el Dr. Rafael Ramos Galván impartió los primeros cursos para formar dietistas con funciones específicas, creándose el primer servicio de dietología en el Hospital Infantil de México. En el mismo año, el Dr. José Quintín Olascoaga y la Dra. Juana Navarro, prepararon a un grupo de dietistas para trabajar en el Instituto Nacional de Cardiología, formándose el segundo servicio de dietología en México. De forma más sistemática, la enseñanza de la nutriología se inició

en 1945 en la Escuela de Dietética de este mismo Instituto (2).

En 1963 el Dr. Pedro Daniel Martínez se dedicó a formar personal para el trabajo epidemiológico en la Escuela de Salud Pública, dependiente de la Secretaría de Salud, en donde se sembró el interés por el trabajo sanitario y comunitario, ésta fue la primera institución que formó recursos humanos en nutrición a nivel licenciatura con reconocimiento de la Secretaría de Educación Pública (2).

De las licenciaturas en nutrición que actualmente se ofrecen en México la de mayor antigüedad es la que imparte la Universidad Iberoamericana que inició en 1972, en 1975 la Universidad Veracruzana y el Instituto Politécnico Nacional, en 1976 la Universidad Autónoma de Nuevo León y la Escuela de Dietética y Nutrición del Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado. A partir de entonces, la nutriología cuenta ya con licenciaturas independientes y no simplemente como orientación de la medicina o de la química.

Al final de la década de los 70 surgió la inquietud de agrupar en una asociación a nivel nacional a las diferentes escuelas y facultades que impartían la licenciatura; sin embargo, fue hasta el año de 1986 cuando se logró este propósito al crearse la AMMFEN, entre sus objetivos más importantes están los siguientes: Agrupar, integrar y coordinar actividades con los estudiantes, profesionales, docentes, directivos y las instituciones públicas y privadas que imparten la Licenciatura en Nutrición dentro del territorio mexicano; mantener en constante superación los planes de formación del nutriólogo a través de la interacción entre los diferentes miembros que integran las instituciones; proporcionar asesoría en los planes de estudio y programas de alimentación

y nutrición a las instituciones que lo soliciten.

En el año 2002, el Consejo de Gobierno de la AMMFEN aprobó su misión declarada en los siguientes términos: "Fortalecer los programas académicos de nutriología mediante procesos educativos y de investigación, en un ámbito de calidad y pertenencia, fomentando la integración, identidad, respeto y participación responsable y comprometida de sus miembros, en un marco ético que responda a las necesidades de la sociedad en el campo de la alimentación, nutrición y salud" (3).

Hasta el año de 2001 había 26 instituciones que ofrecían planes de estudio para la formación de licenciados en nutrición, 24 de las cuales se encontraban afiliadas a la AMMFEN (4), en el año 2006 se aprobó como asociado a un nuevo miembro llegando a un total de 25 instituciones asociadas. (Tabla 1).

Se estima que actualmente se tiene una matrícula superior a los 8,000 alumnos en las escuelas asociadas a la AMMFEN y más de 12,000 egresados (5). Es importante señalar que además de las 25 escuelas afiliadas a la AMMFEN a partir del año 2000 han surgido un número importante de escuelas que ofrecen la Licenciatura en Nutrición, es difícil establecer el número preciso porque el crecimiento se ha dado de manera acelerada y sin los controles adecuados, sin embargo se han identificado más de 50 nuevas escuelas.

METODOLOGÍA

Componentes del currículo. En la literatura especializada se pueden obtener diferentes definiciones de currículo de acuerdo a la visión que los autores tienen de la problemática educativa; sin embargo, existe consenso de que los componentes del diseño curricular son el perfil de egreso, el plan de estudio y los

TABLA 1

Facultad o Escuela	Año de inicio
Universidad Iberoamericana, Ciudad de México	1972
Instituto Politécnico Nacional	1975
Universidad Veracruzana, Zona Veracruz	1975
Escuela de Dietética y Nutrición del ISSSTE	1976
Universidad Autónoma de Nuevo León	1976
Universidad Veracruzana, Zona Xalapa	1977
Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco	1982
Universidad de Ciencias y Artes del Estado de Chiapas	1982
Universidad de Morelos	1983
Universidad Autónoma del Estado de México, Amecameca	1986
Universidad del Valle de Atemajac	1987
Universidad Iberoamericana, León	1987
Universidad Autónoma de Querétaro	1988
Universidad Autónoma de Chihuahua	1990
Universidad Juárez Autónoma de Tabasco	1990
Universidad Iberoamericana, Puebla	1992
Universidad Autónoma de Yucatán	1995
Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca	1996
Universidad de Guanajuato	1996
Universidad Autónoma de Ciudad Juárez	1997
Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud	1997
Universidad Autónoma de Tlaxcala	1999
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo	2000
Universidad de Guadalajara, Centro Universitario del Sur	2001
Universidad del Mayab	2002

Facultades y Escuelas de Nutrición afiliadas a la AMMFEN hasta el año 2007 y año de inicio de la licenciatura.

programas de estudio (6), por lo que para el análisis de la educación bioquímica en las facultades y escuelas de nutrición se analizaron estos tres aspectos.

Perfil de egreso. Constituye un modelo de las características, conocimientos, habilidades y valores que debe poseer el egresado de una carrera, lo que comúnmente se expresa en un documento en forma de objetivos terminales con las que se propone alcanzar un nivel de enseñanza dado en la formación de estudiantes. Es el inicio del proceso de elaboración del currículo y por tanto de toda la planificación del proceso educativo (7). En los perfiles de egreso se hizo un análisis de contenido sobre los conocimientos

que se refieren específicamente a la educación bioquímica.

Plan de estudio. Documento normativo que señala para cada curso, los subsectores de aprendizaje, asignaturas y actividades de carácter genérico, con indicación de la respectiva carga horaria semanal (8). En los planes de estudio se analizaron los siguientes indicadores: Organización de los contenidos, periodo escolar en que se ofrecen las asignaturas de bioquímica, diferentes nombres utilizados en la educación bioquímica, horas de enseñanza por semana, horas por semana de prácticas de laboratorio y horas totales.

Programas de estudio. Documentos de carácter normativo que exponen

secuencialmente los objetivos, los contenidos de enseñanza y las actividades que deben aplicarse en conformidad con el plan de estudio (8). En relación con la selección de unidades de enseñanza-aprendizaje, para el análisis de los planes de estudio, se incluyeron las que tienen en su título la palabra bioquímica o en su caso, cuando se contó con los programas de estudio, también se tomaron en cuenta asignaturas o módulos como nutrimentos y energía, biología celular, energía y consumo de sustancias fundamentales y bases moleculares de la nutrición que contienen un componente importante de bioquímica. Los nombres más frecuentes de las asignaturas fueron: bioquímica I, bioquímica II y bioquímica de la nutrición. Se hizo un análisis de contenido con base a los objetivos generales de cada una de los programas.

Población de estudio. Está integrada por las escuelas y facultades de nutrición afiliadas a la AMMFEN.

Búsqueda de información. La información sobre perfiles de egreso, planes de estudio y programas se obtuvo de las siguientes fuentes: a) archivo de la Asociación Mexicana de Miembros de Facultades y Escuelas de Nutrición, b) Internet, c) documentos obtenidos directamente en las instituciones educativas, d) entrevistas telefónicas con los directivos de las instituciones.

RESULTADOS

Antes de presentar los resultados de este estudio es conveniente señalar que el objetivo central es presentar un panorama nacional de la educación bioquímica en la Licenciatura en Nutrición en México y que en diferentes publicaciones los autores de este documento hemos hecho el compromiso con la AMMFEN de

guardar confidencialidad con los datos recabados en cada institución educativa, por lo que en los resultados no se especifica la institución educativa a menos que sea necesario de acuerdo a los objetivos planteados.

Se revisaron los documentos de las instituciones educativas afiliadas a la AMMFEN y se encontró que solamente en los perfiles de las siguientes instituciones: Escuela de Dietética y Nutrición del ISSSTE, Universidad de Guanajuato, Universidad Autónoma de Yucatán, Universidad Iberoamericana Ciudad de México, Universidad Autónoma de Querétaro y Universidad de Guadalajara, se hace mención de manera específica a los conocimientos de bioquímica de la siguiente manera: Conocer y evaluar el funcionamiento del organismo humano mediante la aplicación de conceptos anatómicos, fisiológicos, biomoleculares, microbiológicos y patológicos; aplicar los conceptos básicos sobre la estructura, funcionamiento, constantes bioquímicas, organismo y expresión molecular y biológica del humano en las diferentes etapas del ciclo de la vida; evaluar procesos bioquímicos y fisiológicos de la nutrición; reconocer, describir y analizar las características físicas bioquímicas y fisiológicas de los nutrimentos y otros compuestos relacionados con la nutrición e integrarlos al metabolismo humano; describir y evaluar procesos bioquímicos y fisiológicos de la nutrición; conocimiento de formas y vías de obtención de energía.

El hecho de que solamente en seis perfiles se haga mención específica a la bioquímica o aspectos relacionados no significa de ninguna manera que esta ciencia carezca de importancia en la formación de licenciados en nutrición, se considera que el problema se debe a una insuficiente elaboración de perfiles de egreso y que se hace mayor énfasis en los aspectos

relacionados con los cuatro campos profesionales básicos del nutriólogo: nutrición clínica, nutrición poblacional (comunitaria), ciencia de los alimentos y servicios de alimentos, no obstante, se descuida hacer mención a la formación en ciencias básicas, es conveniente que esta situación sea tomada en cuenta en posteriores rediseños curriculares.

Los planes de estudios pueden tener diferentes formas de organización y estructura: plan lineal que comprende una organización horizontal y vertical de los contenidos de enseñanza-aprendizaje estructurados en materias o asignaturas, plan modular donde se requieren problemas teóricos y prácticos que sirven de centro integrador de los contenidos, el plan mixto tiene características combinadas de los modelos anteriores (9). Las escuelas con planes de estudio modular pertenecen a la Universidad Autónoma Metropolitana unidad Xochimilco (UAM-X) y al Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud del Instituto Politécnico Nacional, sin embargo el modelo dominante es por asignaturas.

Los planes de estudio revisados en su gran mayoría corresponden al plan lineal y por lo que respecta a los períodos escolares en 23 instituciones se organizan en semestres, la UAM-X en trimestres y la Universidad del Valle de Atemajac en cuatrimestres. Para asignar carga horaria se hicieron los ajustes pertinentes de la organización trimestral y cuatrimestral para hacerlos equivalentes a períodos semestrales. En dieciséis escuelas la duración de la carrera es de cuatro años, en cuatro es de cinco años y en tres de ellas es de cuatro años y medio; solamente en una institución educativa la duración de la licenciatura es menor a cuatro años. El tiempo de duración de la carrera sólo corresponde a la realización de cursos; a los estudiantes

generalmente se les considera como egresados al concluir sus materias.

Para el análisis de los planes de estudio las asignaturas se pueden ubicar en 6 grupos: a) ciencias básicas, b) nutrición básica, c) nutrición clínica, d) nutrición comunitaria, e) servicios de alimentos y f) ciencia de los alimentos. En el grupo de ciencias básicas se ubican asignaturas como bioquímica, anatomía, fisiología, parasitología, química, fisicoquímica, biología y genética entre otras; en nutrición básica: bioenergética, alimentación en el individuo sano y requerimientos de nutrimentos y energía; en nutrición clínica: fisiopatología, alimentación enteral y dietoterapia; en nutrición comunitaria: evaluación del estado nutricional en grupos humanos, desarrollo de la comunidad y epidemiología; en servicios de alimentación: administración, planeación y control sanitario de alimentos y en ciencias de los alimentos: tecnología alimentaria, control de calidad y elaboración de nuevos productos.

En la Tabla 2 se presentan las asignaturas con contenido bioquímico que se cursan en cada institución, el periodo escolar en el que se ofrecen y el número de horas/semana (h/s) correspondientes a teoría y práctica, el número total de h/s y el total de horas en la licenciatura.

En la misma tabla se puede observar que en 23 instituciones la educación bioquímica se realiza fundamentalmente en dos semestres, en 7 de ellos lo hacen en los semestres 1 y 2 y excepto en 2 de ellas, una asignatura de bioquímica se ubica en la segunda mitad de la carrera. El hecho de incluir las asignaturas de bioquímica en los 2 primeros semestres puede tener el inconveniente de la insuficiente formación en química de los estudiantes egresados del bachillerato y que en varias instituciones la química orgánica es prerrequisito para cursar bioquímica.

TABLA 2

ESCUELA	SEMESTRE	ASIGNATURA	HORAS SEMANA TEORIA	HORAS SEMANA PRÁCTICA	TOTAL HORAS/ SEMANA	HORAS TOTALES EN LICENCIATURA
1	4	Bioquímica	4.5	1.5	6	
	5	Bioquímica de la nutrición	4.5	1.5	6	192
2	*	Bioquímica de nutrición	5	3	8	
	*	Nutrientes y energía	4	1	5	208
3	*	Bioquímica de la nutrición	5	3	8	
	*	Nutrientes y energía	4	1	5	208
4	1	Bioquímica I	3	2	5	
	3	Bioquímica II	3	2	5	160
5	3	Biología celular	4	0	4	
	*	Bioquímica de la nutrición	4	0	4	128
6	*	Bioquímica de los alimentos	4	0	4	
	*	Bioquímica de la nutrición	4	0	4	128
7	3	Bioquímica general	4	0	4	
	4	Bioquímica metabólica	4	0	4	128
8	*	Bioquímica	4	2	6	
	*	Bioquímica de la nutrición	4	2	6	192
9	3	Bioquímica I	3	2	5	
	4	Bioquímica II	3	0	3	128
10	3	Bioquímica de la nutrición	4	2	6	
	4	Bioquímica de los nutrientes	3	2	5	176
11	1	Bioquímica	5	3	8	
	2	Bioquímica de los alimentos	3	2	5	208
12	1	Bioquímica	5	3	8	
	2	Bioquímica de los alimentos	3	2	5	208
13	1	Bases moleculares de la bioquímica	4	2	6	
	4	Bioquímica clínica	2	4	6	192
14	2	Procesos celulares fundamentales	3	1	4	
	3	Energía y consumo de sustancias fundamentales	4	2	6	
	4	El ser humano y su alimentación	3	0	3	208
15	1	Bases moleculares de la nutrición	3	0	3	
	2	Bioquímica de la nutrición	3	2	5	128
16	1	Base moleculares de la nutrición	3	0	3	
	2	Bioquímica de la nutrición	3	2	5	128
17	1	Bioquímica I	2	2	4	
	2	Bioquímica II	2	2	4	128
18	1	Bioquímica	3	2	5	
	3	Bioquímica de la nutrición I	3	2	5	
	4	Bioquímica de la nutrición II	2	1	3	208
19	1	Bioquímica I	3	2	5	
	2	Bioquímica II	3	2	5	160
20	3	Bioquímica de la nutrición I	4	0	4	
	4	Bioquímica de la nutrición II	4	0	4	128
21	1	Nutrientes y energía	12	2	14	
	2	Metabolismo de nutrientes	10	2	12	416
22	2	Bioquímica I	4	2	6	
	3	Bioquímica II	4	2	6	192
23	1	Bioquímica general	5	5	10	
	3	Bioquímica aplicada	5	5	10	320
24	1	Hombre y homeostasis (nivel molecular)	3	1	4	
	3	Bioquímica	3	1	4	128
25	3	Bioquímica I	3	3	6	
	4	Bioquímica II	3	3	6	192

Asignaturas con contenido bioquímico en los planes de estudio.

* Se pueden cursar en diferentes semestres.

En cuanto al total de horas/semana por unidad de enseñanza aprendizaje (UEA), se encontró que el 75% de las asignaturas de bioquímica, tienen una duración de entre 4 y 6 h/s, el 10% de 3 horas y el 15% mayor a 8, por lo que respecta al trabajo de laboratorio se destaca que un 35% de las asignaturas no cuenta con enseñanza práctica o ésta limitada a 1 h/s. Así mismo en cuatro instituciones no se reporta trabajo de laboratorio, lo que puede considerarse como una deficiencia ya que en los estándares de calidad para la acreditación de programas de la Licenciatura en Nutrición se señala al laboratorio de bioquímica como indispensable.

En la columna de la tabla 2 en que se reporta el total de horas dedicadas a la bioquímica durante la licenciatura, se considera un trabajo promedio de 16 semanas/semestre. Se puede observar la gran heterogeneidad de la educación bioquímica en la Licenciatura en Nutrición, las instituciones identificadas con los números 5, 6, 7, 9, 15, 16, 17, 20 y 24 tienen 128 horas durante la carrera en tanto que el promedio de las escuelas estudiadas fue de 185.6 horas. Es muy importante señalar que no hay criterios que permitan decir cual es la mejor opción, la Comisión de Estudios sobre Programas Académicos en Nutrición de América Latina (CEPANDAL) hizo una recomendación de que el 20% del plan de estudios debería estar dedicado a las ciencias básicas considerando éstas como química, biología y matemáticas, respecto a la bioquímica, no se hacen especificaciones (9).

En los programas de estudio los elementos comunes que se presentan en la mayor parte de instituciones son: nombre de la asignatura, área o departamento, horas/semestre, créditos, semestre al que corresponde, objetivo general, contenidos, actividades de aprendizaje y bibliografía.

Se obtuvo información de los programas de estudio de 18 escuelas o facultades. En la Tabla 3 se presentan los objetivos generales correspondientes a 10 programas, bajo la consideración de que los objetivos de los restantes guardan similitud.

Como se dijo previamente la mayor parte de instituciones contemplan 2 asignaturas de bioquímica en su plan de estudios, en la que se ofrece primero, el objetivo está dirigido a la estructura y función de las biomoléculas, lo que se expresa de diferentes maneras.

Es interesante destacar que si bien el objetivo general es semejante en cuanto a su contenido, los verbos que se utilizan son diversos tales como: identificar, comprender, explicar, que son categorías diferentes en la taxonomía del aprendizaje, sin embargo consideramos que la profundidad con que se revisa cada tema tiene mayor relación con el tiempo que se dedica a la asignatura que con el objetivo planteado.

En la asignatura que se ofrece en segundo término, el nombre que se utiliza con mayor frecuencia es bioquímica de la nutrición, y el objetivo de estudio en la mayor parte de escuelas está centrado en el metabolismo, al que se refieren de diferentes maneras: metabolismo de macronutrientes, vías metabólicas en el organismo, vías metabólicas en diferentes tipos de células, vías del metabolismo intermediario.

Otro aspecto que se puede destacar en los objetivos generales, se refiere a que en la mayor parte de las instituciones no se especifican las alteraciones metabólicas a las que se hace mención en las instituciones 5 y 15, además de las escuelas 2 y 8 donde se especifica como objeto de estudio el metabolismo en la salud y en la enfermedad.

Finalmente se puede decir que los objetivos generales de los programas

de estudio que se presentan en las instituciones afiliadas a la AMMFEN son semejantes.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Se realizó el análisis del diseño curricular de las 25 escuelas y facultades integrantes de la AMMFEN. En la mayor parte de los perfiles de egreso no se hace mención de manera específica a los conocimientos de bioquímica, por lo que es conveniente que en los rediseños curriculares sean tomados en cuenta, aunque en todos los planes de estudio de la Licenciatura en Nutrición se incluye esta ciencia, lo que pone de relieve su importancia en la formación de los nutriólogos. Los planes de estudio generalmente contienen dos asignaturas de bioquímica que se ubican al inicio de la licenciatura, la primera, en la mayor parte de los casos, se dirige a la estructura y función de hidratos de carbono, proteínas, lípidos, vitaminas y nutrimentos inorgánicos; en la segunda el objetivo general, se enfoca en el metabolismo, por lo que se puede decir que hay homogeneidad en los objetivos generales de las asignaturas.

La diferencia más importante se encuentra en el tiempo que se otorga a la educación bioquímica, en varias instituciones se calcula que se dedica aproximadamente un total de 128 horas durante la licenciatura mientras que el promedio se encuentra en 182.5, es necesario buscar una mayor homogeneidad en este sentido, además es recomendable que las asignaturas de bioquímica tengan duración mínima de 4 h/s para lograr una mayor integración de conocimientos y por otro lado que siempre se contemple el trabajo de laboratorio.

Es conveniente que dentro de los talleres de formación docente que la AMMFEN desarrolla anualmente, realice uno que sea dirigido a las

TABLA 3

ESCUELA	ASIGNATURAS	OBJETIVOS GENERALES
1	Bioquímica general Bioquímica de la nutrición	Identificar las características de los constituyentes celulares del metabolismo y expresión genética. Identificar estructura propiedades y características que distinguen la digestión la absorción y metabolismo de macronutrientes, vitaminas y nutrimentos inorgánicos.
2	Nutrimentos y energía Bioquímica de la nutrición	Análisis de la absorción, transportación y aprovechamiento de los nutrimentos para la obtención de energía identificando diferentes estructuras físicas así como las funciones metabólicas específicas. Identificación y aplicación de la estructura molecular y metabolismo de los nutrimentos y energía en el proceso de nutrición en la salud y la enfermedad.
4	Bioquímica I Bioquímica II	Conocer a cada uno de los tipos de nutrimento que existen en los alimentos útiles en la buena nutrición de un individuo. Conocerá los ciclos metabólicos que se llevan a cabo en el organismo para la obtención de energía su buen funcionamiento.
5	Biología celular Bioquímica de la nutrición	Identificar componentes moleculares de la célula y analizar las vías metabólicas de la nutrición. Identificar las vías metabólicas en el organismo, las alteraciones metabólicas y analizar la nutrición como fenómeno fisiológico y bioquímico.
8	Bioquímica Bioquímica de la nutrición	Distinguir la composición química de los seres vivos, relacionando la estructura química de las biomoléculas con su función bioquímica. Explicar las vías del metabolismo intermediario, definiendo los mecanismos de su regulación y la participación de los distintos órganos y tejidos en el individuo sano y en estados patológicos.
9	Bioquímica I Bioquímica II	Explicar los procesos bioquímicos que se presentan en el organismo humano, analizando el metabolismo de los principales componentes celulares. Analizar las transformaciones químicas que sufren los alimentos a través de las manipulaciones las que están sujetos.
10	Bioquímica de la nutrición Bioquímica de los Nutrimentos	Explicar la estructura y función de las principales moléculas biológicas, sus rutas metabólicas, regulación e interconexión. Describir las características fisicoquímicas de los nutrimentos.
13	Bases moleculares de la bioquímica Bioquímica clínica	Conocer los contenidos básicos sobre la estructura y función de las biomoléculas, como los son los carbohidratos, lípidos, vitaminas, proteínas y ácidos nucleicos que se encuentran formando parte de los sistemas que integran el cuerpo humano y los alimentos, así como los principios energéticos que prevalecen en la naturaleza. Explicar los mecanismos bioquímicos que se realizan en el metabolismo celular, para explicarlos en la elaboración de diagnósticos y tratamientos nutricionales.
15	Bases moleculares de la bioquímica Bioquímica de la nutrición	Identificar componentes moleculares de la célula y analizar las vías metabólicas de la nutrición. Identificar las vías metabólicas en el organismo las alteraciones metabólicas y analizar la nutrición como fenómeno fisiológico y bioquímico.
18	Bioquímica Bioquímica de la nutrición	Comprender el comportamiento químico fisiológico de las moléculas que sirven como nutrientes en función de sus estructuras químicas. Describir los principales procesos de digestión y asimilación de nutrientes en los organismos vivos para la obtención de energía calórica necesaria.

Objetivos generales de las asignaturas de bioquímica.

ciencias básicas con especial énfasis en bioquímica, para compartir experiencias y establecer consensos sobre el tiempo recomendable para esta ciencia en la formación de los nutriólogos en México.

REFERENCIAS

1. Lowenberg M (1987) Los alimentos y el hombre. Limusa, México, p 18-20.
2. Quintín J (1977) Historia de la Nutriología. Documento policopiado, México, p 501-509.
3. AMMFEN (2002) Misión y Visión de laAMMFEN. Boletín de la Asociación Mexicana de Miembros de Facultades y Escuelas de Nutrición A. C. 28, México, p 6-7.
4. Solís PE, Tijerina L, Pale L, Martínez MA, Mateo V, Rosas T, Solís MG, Villagomez MC (2003) Los Nutriólogos en México. Calidad educativa y profesional. Proceso de acreditación. Trillas, México, p 23-29.
5. Coronel S, Díaz R, Ramírez V, Berrún N, Gutiérrez R, Romero M, Méndez I, Reynaga G, Cruz RM, Zúñiga AC, Rodríguez LA (2006) Los nutriólogos en México. Un estudio de mercado laboral, Trillas, México, p 25-36.
6. Pansza M (1987) Notas sobre planes de estudio y relaciones disciplinarias en el currículo. Perfiles educativos CICE UNAM, 36 (abril-junio): 18-34.
7. González O (1994) Diseño y Práctica curricular. CEPES, La Habana, p 84-90.
8. Román M, Diez E (2000) Aprendizaje y currículo. Diseños curriculares aplicados. Novedades educativas, Buenos Aires, p 199 -228.
9. Casarini R (2001) Teoría y diseño curricular. Trillas, México, p 129-140.
10. Comisión de Estudios sobre Programas Académicos en Nutrición de América Latina (1973) Formación académica de nutricionistas dietistas en América Latina. OPS, p 73-93.



ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA, A. C.

CONVOCATORIA

Con fundamento en el artículo 47 de los Estatutos Sociales, se convoca a todos los Asociados a la Reunión de Negocios que tendrá verificativo el día 5 de agosto de 2008, en el Auditorio "Jacinto Pallares" en la Facultad de Derecho de la UNAM, en Ciudad Universitaria, Coyoacán, D. F., C. P. 04510, la primera convocatoria será a las 18:00 hs. y la segunda a las 19:00 hs. con el siguiente:

ORDEN DEL DÍA

1. Designación de una nueva mesa directiva.
2. Renovación y otorgamiento de poderes.
3. Propuesta de modificación de los Estatutos de la Asociación.
4. Asuntos varios.

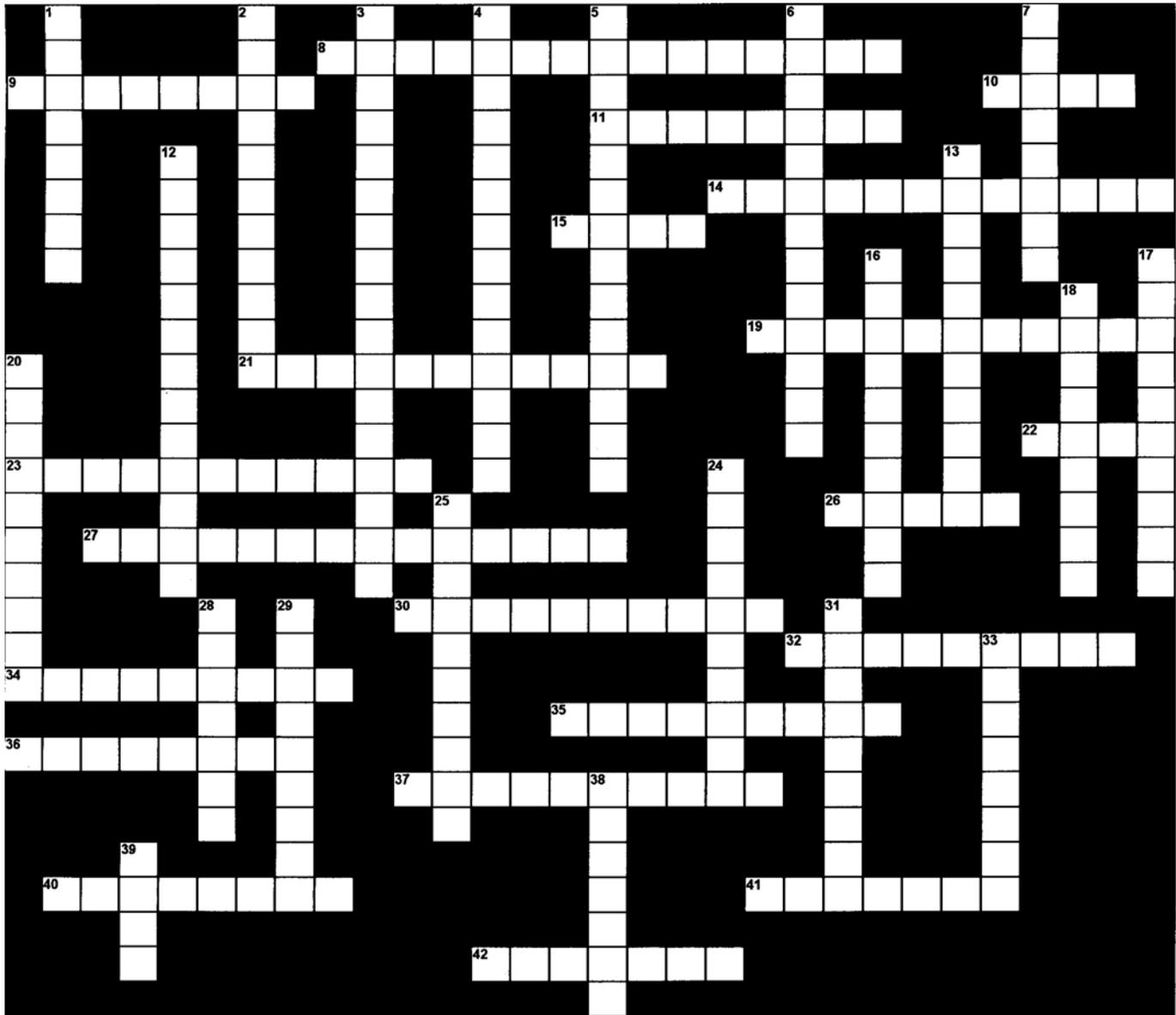
YOLANDA SALDAÑA BALMORI
Presidenta

México, D. F. a 30 de mayo de 2008

CRUCIBIOQ

ESTRUCTURA DE LAS PROTEÍNAS

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



HORIZONTALES

8 En este grupo de proteínas quedan incluidas la hemoglobina, los citocromos y la mioglobina debido los iones que participan en su estructura.

9 Son proteínas estructurales, entre otras las de la piel, pelo, tendones o huesos; sus principales funciones son las de protección, sostén, conexión o de movimiento en los organismos; muy pocas son susceptibles de cristalizarse.

- 10** Hélice dextrógira, es la base de la estructura secundaria de las proteínas, fue descubierta mediante la construcción de modelos hechos por Linus Pauling en 1951; tiene 3.6 residuos de aminoácidos por vuelta.
- 11** Son unidades compactas, de características globulares, constituidas por 30-150 aminoácidos, esta conformación es la ordenación de fragmentos de la estructura secundaria: láminas β , hélices α , sus asas curvas y vueltas, estas regiones de las proteínas forman parte de la estructura terciaria.
- 14** Así se les llama por convención a los isómeros D- y L-aminoácidos; si el grupo NH_3^+ se proyecta a la izquierda del carbono α , el aminoácido tiene una configuración L-, a diferencia de cuando se encuentra a la derecha, se designa D- aminoácido. En las proteínas de los mamíferos sólo se encuentran los L-aminoácidos.
- 15** Grupo prostético que contiene hierro oxidoreductible, se encuentra presente en la mioglobina, los citocromos y la hemoglobina.
- 19** Proteína globular tetramérica que tiene la capacidad de enlazar cuatro moléculas de oxígeno, una en cada grupo hemo, este oxígeno es transportado de los pulmones a los tejidos periféricos y además transporta CO_2 de los tejidos periféricos a los pulmones.
- 21** Son proteínas que se producen en las células plasmáticas como respuesta a la presencia de una sustancia extraña, a la cual eliminan como mecanismo de defensa.
- 22** Se llama Efecto _____ cuando la hemoglobina al eliminar protones, eleva su pH y este es el estímulo para fijar O_2 .
- 23** Así es la estructura del carbono α de los aminoácidos, es asimétrico ya que tiene cuatro sustituyentes distintos y presenta isomería óptica.
- 26** Es la conformación que asumen la gran mayoría de los grupos R en un polipéptido como resultado de la interferencia estérica.
- 27** Grupo al que pertenecen las proteínas transmembranales que se caracterizan por tener un dominio extracelular glicosilado con residuos de azúcar que forman cadenas complejas.
- 30** Proteína férrica del músculo rojo, tiene un peso molecular de 17,000 posee 8 hélices α y gran afinidad para unir oxígeno, mismo que es utilizado por las mitocondrias para generar ATP.
- 32** Estructura que es el resultado de las interacciones de las cadenas laterales (grupos R) de los aminoácidos, esto es lo que permite la forma tridimensional de las proteínas globulares.
- 34** Enfermedad neurodegenerativa en la que además de otras posibles causas, hay un plegamiento erróneo y acumulación de la proteína β amiloide que al formar fibrillas amiloides, destruyen a las neuronas.
- 35** Enfermedad ocasionada por la falta de vitamina C en donde la colágena tiene un déficit de hidroxiprolina e hidroxilisina, esto hace que se deteriore la conformación de sus fibras.
- 36** Molécula proteica constituida por dos cadenas: la A de 21 residuos de aminoácidos y la B de 30, las que están unidas mediante 2 puentes disulfuro; la identificación de esta estructura fue hecha por Sanger, premio Nobel 1958.
- 37** Enfermedades genéticas ocasionadas por la alteración parcial o total de una o más cadenas α o β de la hemoglobina, como consecuencia hay alteraciones en la composición de la proteína que ocasiona la destrucción prematura del eritrocito.
- 40** En las hojas β _____ los puentes de hidrógeno se establecen entre cadenas polipeptídicas vecinas a diferencia de las cadenas α , en donde éstos, se establecen dentro de la misma cadena.
- 41** La proteína más abundante del músculo esquelético, tiene actividad de ATPasa, junto con la actina, la tropomiosina y la troponina desarrolla el proceso de la contracción muscular.
- 42** Molécula específica que se une a una proteína para realizar su función; ejemplos de ello son, el sustrato para las enzimas y el oxígeno para la hemoglobina.

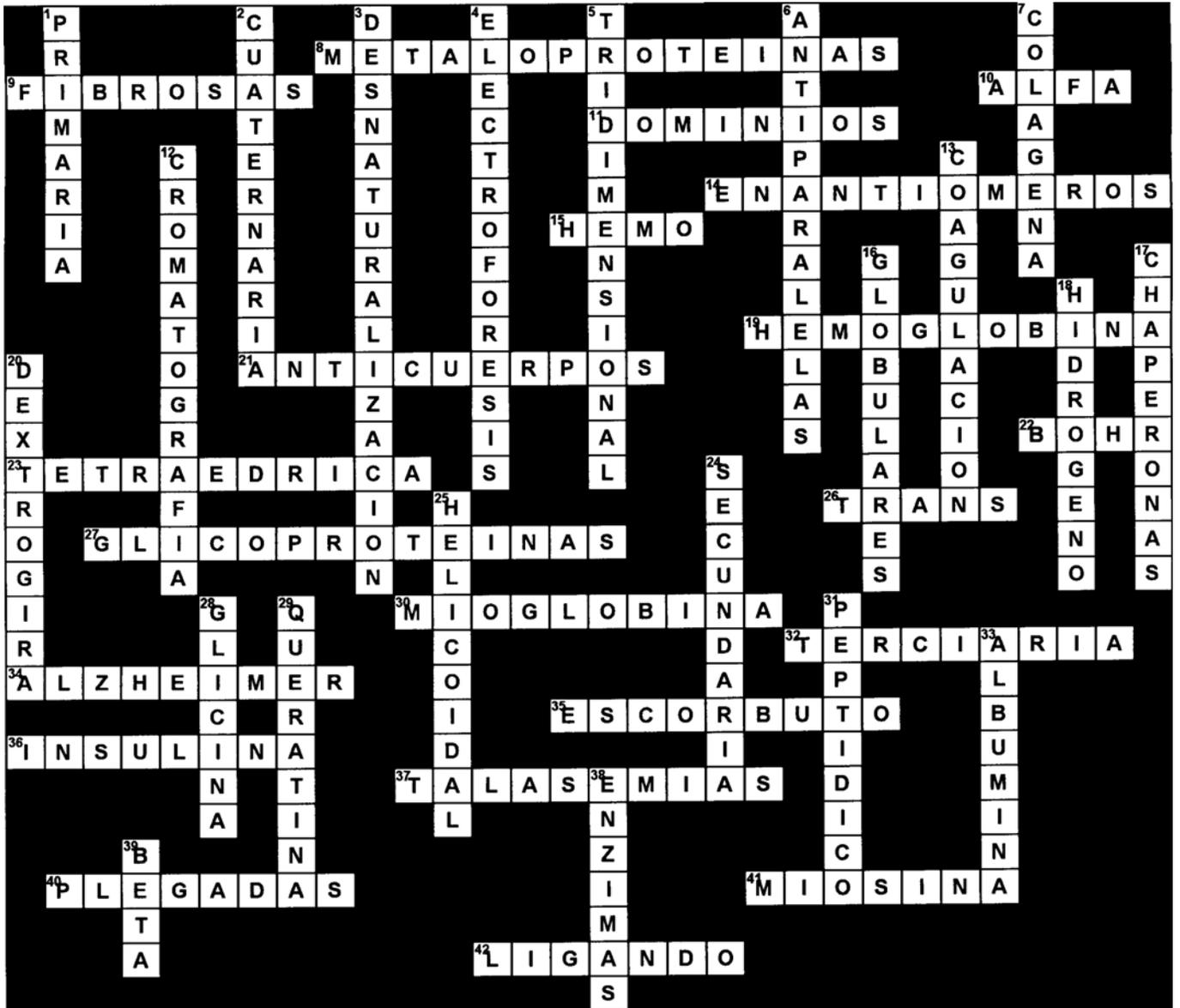
VERTICALES

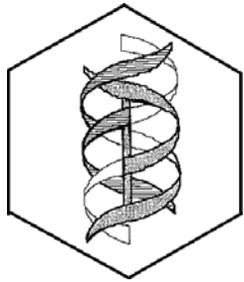
- 1** Es la estructura de las proteínas que resulta de la polimerización de aminoácidos en la que hay la eliminación de una molécula de agua, por cada enlace peptídico que se forma.
- 2** Estructura de las proteínas que posee varias subunidades, cada una con su estructura terciaria que incluye a uno o más dominios, no todas las proteínas poseen esta estructura, ya que existen muchas proteínas que son monoméricas.
- 3** Proceso que ocurre cuando una proteína nativa es calentada abruptamente ya que cambia su conformación, viscosidad, absorción a la luz ultravioleta, debido a que se altera el balance de las uniones débiles de la estructura.
- 4** Técnica empleada para separar biomoléculas que debido a su carga, emigran a diferente velocidad en un campo eléctrico.
- 5** Configuración espacial que adopta una proteína nativa, está determinada por la naturaleza de los radi-

- cales de los aminoácidos y la participación de las uniones e interacciones de la estructura terciaria.
- 6 Así se llaman a las hojas β plegadas que mediante puentes de hidrógeno, unen a dos cadenas polipeptídicas que corren en sentido opuesto.
 - 7 Es la proteína más abundante de los vertebrados; tiene una gran resistencia a la tensión en los tejidos conectivos del diente, cartílago, hueso y tendón. Su estructura cuaternaria está constituida por tres cadenas polipeptídicas paralelas que se enrollan una alrededor de la otra y forman una hélice triple.
 - 12 Técnica que sirve para separar a las proteínas aprovechando su carga, peso molecular, hidrofobicidad, radio de Stokes (relación entre peso molecular y forma de la proteína) y propiedades de enlace del ligando.
 - 13 Fenómeno mediante el cual junto con el trombo rojo de eritrocitos, la protrombina se transforma en trombina que cataliza al fibrinógeno para dar lugar a la fibrina, que es una proteína insoluble.
 - 16 Proteínas que en su estado nativo son esferoides, en la mayoría de las proteínas de este tipo se encuentran presentes tanto hélices α como hojas β plegadas, en este grupo se encuentran las enzimas, las proteínas de transporte y los receptores.
 - 17 Se conoce con este nombre a aquellas proteínas que acompañan a otras, estabilizando las formas inestables, actuando por medio de uniones y desuniones controladas, facilitando el ensamblado, la correcta unión de oligómeros, su transporte o la disposición para la degradación; además de que previenen interacciones incorrectas entre polipéptidos, de esta manera se aumenta las reacciones de ensamble aunque no su velocidad.
 - 18 Se llama puente de _____ al que se establece entre el NH de un enlace peptídico de un residuo de aminoácido enésimo y el C=O del cuarto aminoácido de esa misma secuencia.
 - 20 Así es la cadena helicoidal polipeptídica formada por L- α aminoácidos, con ángulos de torsión $\phi = -57^\circ$ y $\psi = -47^\circ$ y 3.6 residuos por giro.
 - 24 Así se designa a la estructura que debido al plegamiento de un polipéptido ocasiona hélices, hojas paralelas y giros.
 - 25 Es la estructura que adopta una cadena polipeptídica cuando gira sobre si misma, tiene 3.6 residuos por espira y cada una de ellas tiene una altura de 5.4 Angstroms.
 - 28 Aminoácido de muy bajo peso molecular que no es ópticamente activo y que constituye el 35% de la estructura de la colágena.
 - 29 Es el componente principal de la capa externa de la epidermis, se encuentra en pelo, cuernos, uñas y plumas. La α se encuentra presente en mamíferos, la β en aves y reptiles.
 - 31 Es el enlace químico que se produce por la reacción entre el carbono carboxílico de un aminoácido y el grupo amino de otro; Pauling lo identificó como una estructura plana rígida debida a las interacciones de resonancia que le dan un carácter de alrededor del 40% de doble ligadura.
 - 33 Proteína plasmática, principal responsable de la presión oncótica, tiene 610 aminoácidos en una sola cadena polipeptídica, 55% de estructura hélice α y 15% de láminas β plegadas; es transportadora de ácidos grasos, bilirrubina, oligoelementos y algunos fármacos, entre otras sustancias.
 - 38 Tipo de proteínas que catalizan reacciones que sintetizan y degradan moléculas, generan energía, isomerizan moléculas, etc.
 - 39 Estructura llamada hoja_____ plegada, es característica de las proteínas fibrosas, en ella los puentes de hidrógeno se establecen entre cadenas polipeptídicas vecinas a diferencia que en la alfa los puentes son dentro de la propia cadena.

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ ESTRUCTURA DE LAS PROTEÍNAS

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





Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica A. C.

**XVI Congreso el 4 y 5 de
Agosto del 2008
Aula Magna “Jacinto Pallares”,
Facultad de Derecho,
UNAM, en Ciudad
Universitaria.**

Conferencias:

- **Anticuerpos terapéuticos.**
- **Linfocitos T CD 57+, ¿Héroes o villanos?**
- **Las interfases en enzimas oligoméricas.**
- **La bioquímica de la memoria.**
- **La participación de canales iónicos en la fisiología del espermatozoide.**
- **Respondiendo a una pregunta hecha hace un siglo: El transporte epitelial.**

Informes e inscripciones (55) 5623 2178

<http://www.ampbac.org/>



XXXV Taller de Actualización Bioquímica
Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
6 al 8 de Agosto de 2008
Aula Magna "Jacinto Pallares", Facultad de Derecho

Conferencistas

Dr. Juan Armendáriz Borunda

Instituto de Biología Molecular en Medicina y Terapia
Génica, Universidad de Guadalajara
*Desarrollo de la Medicina Genómica en México. Mitos y
Realidades*

Dr. Baltazar Becerril Luján

Instituto de Biotecnología, UNAM
*Las Amiloidosis Humanas: Cuando las Proteínas
Muestran su Lado Oscuro*

Dr. Miguel Ángel Cevallos

Centro de Ciencias Genómicas, UNAM
*La Contribución de las Ciencias Genómicas al Estudio de
la Vida*

Roberto Docampo, M.D., Ph.D.

University of Georgia, Athens, Georgia, USA.
Estructura y Función de los Acidocalcisosmas

Dra. Susana López Charreton

Instituto de Biotecnología, UNAM
*Biología Molecular de Rotavirus: Una Mirada a Través
de la Interferencia de RNA*

Dr. Jorge Meléndez Sajgala

Instituto Nacional de Medicina Genómica
*Sobreviviendo a Diablo: Lecciones de la Survivina en la
Apoptosis*

Dr. Horacio Merchant Larios

Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM
*Biología de las Células Troncales y su Aplicación con la
Terapia Regenerativa: Aspectos Éticos*

Dra. Guadalupe Ortega Pierres

CINVESTAV-IPN.
*Giardia duodenalis como Modelo de Estudio en Procesos
de Diferenciación y en la Interacción con Células
Epiteliales*

Dra. Annie Pardo Semo

Facultad de Ciencias, UNAM
*Metaloproteasas en la Remodelación Aberrante de la
Fibrosis Pulmonar*

Dr. Juan Pablo Pardo Vázquez

Facultad de Medicina, UNAM
Las Herramientas del Modelado Molecular

Mtro. Jorge Joel Reyes Méndez

Universidad Autónoma Metropolitana
*Pensamiento Analítico y Lectura Crítica: Cómo Evitar la
Info-Basura en la Era de la Información*

Dr. Enrique Rudiño Piñera

Instituto de Biotecnología, UNAM
*Cristales, Difracción y Movimientos: ¿Es Posible Usar
Datos Cristalográficos para Extraer Movimientos
Moleculares en Proteínas?*

M. en C. Celia Virginia Sánchez Meza

Dr. Luis Rosales León
Facultad de Medicina, UNAM
*Herramientas de Visualización Molecular para la
Enseñanza*

Dra. María Teresa Tusié Luna

Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM
Factores Genéticos en el Desarrollo de la Diabetes Tipo 2

Informes e Inscripciones:

<http://laguna.fmedic.unam.mx/comitetab/>

Sra. Marivel Rojas García

Tels (55) 5623 2170

(55) 5623 2175

Comité organizador:

Dr. Ismael Bustos Jaimes ismaelb@servidor.unam.mx

Dra. Ma. Cristina Castañeda Patlán cristi_ccp@yahoo.com

Dr. Jesús Oria Hernández joria@bq.unam.mx

Dra. Érika Rendón Huerta erendon@bq.unam.mx

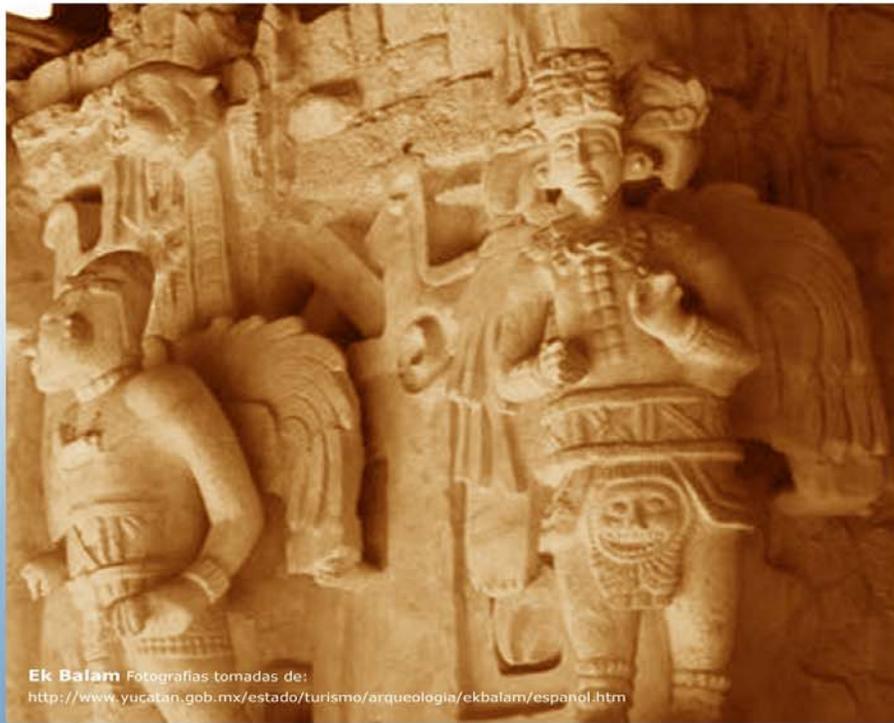
Dr. Horacio Reyes Vivas hreyesvivas@yahoo.com.mx

Dra. Irma Romero Álvarez irma@bq.unam.mx



SOCIEDAD MEXICANA DE BIOQUÍMICA A.C.

XXVII Congreso Nacional



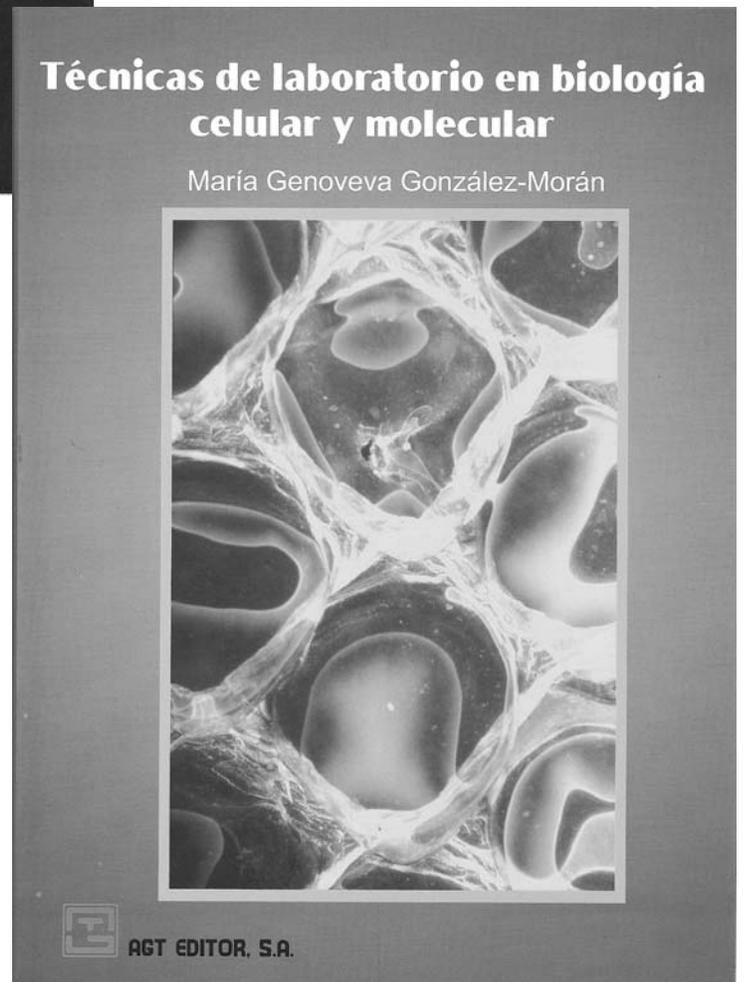
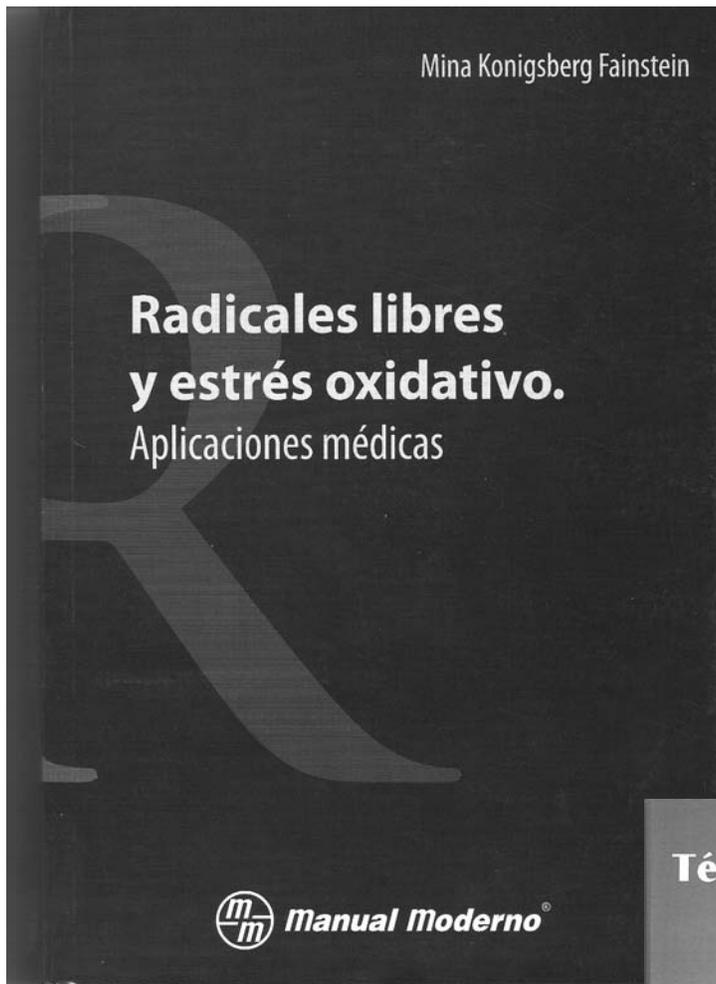
Ek Balam Fotografías tomadas de:
<http://www.yucatan.gob.mx/estado/turismo/arqueologia/ekbalam/espanol.htm>

16 al 21 de noviembre, 2008

Mérida Yucatán

INFORMACIÓN:
<http://smb.org.mx>





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.