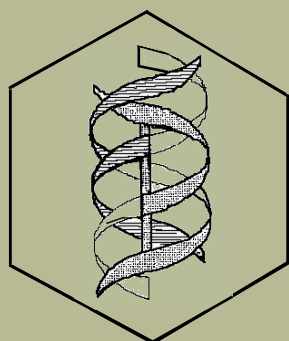


REB 2009

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. 28

No. 1

MARZO 2009

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

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

DARWIN Y LA EVOLUCIÓN A NIVEL MOLECULAR	
Víctor Valdés	1

ARTÍCULOS

LA HOMOCISTEÍNA: UN AMINOÁCIDO NEUROTÓXICO	
Mariano Sánchez Cuevas, Sebastián Patricio Jiménez Reséndiz y Jonathan Samuel Morgado Vázquez.....	3

LAS CÉLULAS CON MELANOPSINA: NUEVOS FOTORRECEPTORES EN LA RETINA DE LOS VERTEBRADOS	
Jorge Alberto Pérez-León y R. Lane Brown	9

ESTATUTOS DE LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA, A.C.	
Yolanda Saldaña Balmori.....	19

OTRAS COMUNICACIONES

CRUCIBIOQ LIPOPEROXIDACIÓN	
Yolanda Saldaña Balmori.....	27

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ LIPOPEROXIDACIÓN	
Yolanda Saldaña Balmori.....	30

INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....	31
---	----

EDITORIAL

DARWIN Y LA EVOLUCIÓN A NIVEL MOLECULAR

Ciertamente la celebración de los 200 años del nacimiento de Darwin y de los 150 años de la publicación del *Origen de las Especies* va mucho más allá del simple hecho de recordar a uno de los científicos más influyentes de todos los tiempos. La obra de Charles Darwin tiene un impacto enorme en la vida académica pero además, las ideas de Darwin tienen un impacto directo en nuestra vida cotidiana.

La evolución es un hecho y aunque suene trillado, nada en las ciencias biológicas puede ser comprendido si no es bajo la luz de ésta. Un ejemplo cotidiano son los problemas actuales de sobrepeso y diabetes que tienen que ser vistos en el contexto de las nuevas condiciones en las que vivimos; debemos entender las presiones de selección con las que contendían nuestros ancestros hace miles o millones de años para poder integrar realmente nuestra imagen fisiológica y poder tomar decisiones respecto a nuestra salud. De la misma manera, a pesar de que normalmente se piensa que los microbios no son más que una fuente de infecciones y enfermedades, hoy entendemos que los organismos patógenos no son sino una pequeña parte de los organismos que existen fuera y dentro de nosotros. Se calcula que en nuestro sistema digestivo se alojan más de 500 especies diferentes incluyendo varias arqueas de las cuales, a la fecha, no se conoce ninguna patógena. De alguna manera, somos un ecosistema en co-evolución y sería mejor si entendiéramos el devenir evolutivo de estas relaciones, en vez de utilizar antibióticos de manera indiscriminada.

Sin embargo, nunca sobra una reflexión acerca de la evolución de las especies. Jaques Monod, uno de los biólogos de mayor influencia, decía que tenía una visión histórica materialista-idealista porque proponía que los grandes ciclos en la historia provenían de la transformación de las ideas. En este sentido, yo consideraría a Darwin y a Galileo como dos de los grandes transformadores del intelecto humano. Ambos redimensionaron el sitio del hombre en el universo y pasamos a ser una especie más, aunque con nuevas responsabilidades.

Darwin en su época aplicó el enfoque científico tradicional de la ciencia, de observación, medición, comparación e inferencia. La idea de evolución por selección natural se originó y desarrolló sin ningún problema durante muchos años, aunque la biología molecular no había llegado aún. Inclusive uno podría decir que Darwin no necesitó de la genética, ya que como es sabido él no conoció a Mendel ni su trabajo. Sin embargo, es claro que la evolución por selección natural requiere de una base genética. En este sentido el *neodarwinismo* es el resultado de esta unión entre Darwin y Mendel, la cual se ha dicho, fue finalmente apadrinada por Watson y Crick. La propuesta del modelo tridimensional de la molécula del DNA le dio un sustrato concreto a la evolución.

En este contexto, los cambios de bases, las mutaciones en el DNA, son una moneda con dos lados. Un lado lo vemos negativo y frecuentemente se habla del efecto deletéreo de las mutaciones. Pero en realidad, ¿qué haríamos sin las mutaciones? En el lado positivo, la mutación es la materia prima de la evolución. En el sentido darwinista más estricto, todo somos mutantes. No sólo los humanos, sino en cualquier especie procarionte o eucarionte, la variabilidad genética es la fuente de la innovación evolutiva. Pero el asunto se iba a poner más interesante.

El trabajo original de Darwin, el de Haeckel y el de muchos más se basó en la comparación de características morfológicas y/o anatómicas (fenotípicas / microscópicas - microscópicas - fisiológicas). Sin embargo, actualmente las secuencias de nucleótidos en nuestros genomas, o la secuencia de residuos de aminoácidos de nuestras cadenas polipeptídicas, son otra opción de cuantificar características fenotípicas que deberían seguir las reglas generales.

Sin embargo, en los años sesentas del siglo pasado, cuando aún no se habían secuenciado ni muchos genes, ni muchas proteínas y, desde luego, ningún genoma, Emile Zuckerkandl y Linus Pauling hicieron una observación sorprendente: la tasa de cambio de las secuencias de

nucleótidos y de aminoácidos es proporcional al tiempo transcurrido. A esta observación se le ha llamado el reloj molecular y aparentemente plantea una paradoja, ya que a nivel anatómico la evolución tiene una manera de operar discontinua.

Para complicar un poco más el asunto, el profesor Motoo Kimura, tratando de explicar el reloj molecular propuso una explicación extraña: "la teoría neutral de evolución molecular" en la cual sugiere que la mayor cantidad del cambio molecular tiene un valor adaptativo neutro, esto es, ni positivo ni negativo. Que lío. No obstante, tanto el reloj molecular como la propuesta de Kimura son propuestas científicas por derecho propio. ¿En donde entonces se reconcilian Darwin y Watson y Crick? Yo lo llamo el rescate molecular del paradigma darwiniano y tiene que ver con al menos cuatro aspectos:

Primero. Si bien, como dijo Kimura, la mayor parte del cambio molecular es neutro y éste determina al reloj molecular, una pequeña parte de los cambios sí tienen un papel adaptativo. Por ejemplo, entre las cadenas beta y gama de la hemoglobina humana se pueden cuantificar 39 diferencias de aminoácidos. Sin embargo, desde el punto de vista molecular, uno en especial tiene importantes implicaciones adaptativas que repercuten en el funcionamiento de la molécula.

Segundo. Hay pocas cosas nuevas bajo el sol. Dicho de otra manera, una vez que un gen demuestra tener una función útil, la estrategia es usarlo una y otra vez, por medio de lo que llamamos duplicación génica. Posteriormente, cambios en la secuencia modifican la función del gen duplicado "enseñándole nuevos trucos a un gen viejo". Tenemos muchos ejemplos, pero baste enfatizar que en los genomas existen familias multigénicas con varios elementos.

Tercero. La regulación de la expresión génica es al menos tan importante como los dos puntos anteriores. Hace casi 35 años Allan Wilson y Marie Claire King, reflexionando sobre el notable parecido genético entre

los humanos y nuestros parientes más cercanos los chimpancés (99% de identidad genómica), hicieron una propuesta fundamental. Independientemente de que existan diferencias adaptativas entre proteínas particulares, las mayores diferencias deben ser causadas por cambios en el nivel de expresión de genes críticos que codifican ya sea enzimas, proteínas estructurales o proteínas regulatorias, entre otras. Ciertamente hoy tenemos evidencias de que la regulación diferencial de la expresión génica no sólo determina aspectos importantes del desarrollo ontogenético, sino también es parte fundamental en el desarrollo filogenético.

Cuarto. Éste es un postulado heterodoxo que sugiere que "menos es más". Dicho de otro modo, no siempre la pérdida de un gen tiene una repercusión negativa. Un ejemplo, lo encontramos en los humanos, donde uno de los genes de la cadena pesada de la miosina (MYH16) ha perdido dos nucleótidos, aproximadamente a la mitad del gen, con la consecuencia de que se produce una proteína truncada que no es funcional. En otros primates, este gen tiene un patrón de expresión tejido específico en los músculos de la masticación, y la proteína está asociada a una gran fuerza muscular y a una dieta fundamentalmente vegetariana. Al haber sufrido esta mutación en el linaje humano, hace aproximadamente dos y medio millones de años, nuestros músculos de la masticación son más débiles y los humanos tuvimos que encontrar otras fuentes de energía y nutrientes, convirtiéndonos en omnívoros.

Así, la biología molecular ha tenido un fuerte impacto tanto en el paradigma darwiniano como en aspectos filogenéticos y taxonómicos. Desde que surgió esta disciplina ha contribuido a puntualizar y afinar detalles que, seguramente, Darwin estaría encantado de saber. Sin embargo, las bases que sentó Darwin siguen siendo uno de los pilares más fuertes de la ciencia contemporánea.

Víctor Valdés
Laboratorio de Biología Molecular y Genómica
Facultad de Ciencias
Universidad Nacional Autónoma de México.

LA HOMOCISTEÍNA: UN AMINOÁCIDO NEUROTÓXICO*

Mariano Sánchez Cuevas, Sebastián Patricio Jiménez Reséndiz y Jonathan Samuel Morgado Vázquez

RESUMEN

La homocisteína es un aminoácido de gran importancia en el metabolismo celular el cual se ha considerado como factor aterogénico en diversas patologías tales como las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. En los últimos años se ha puesto atención a la relación entre la hiperhomocisteinemia y el daño a células neuronales a través de diversos mecanismos de neurotoxicidad tales como: generación de especies reactivas de oxígeno, efectos protrombóticos, promoción del estrés oxidativo, formación de derivados de homocisteína, incremento de la toxicidad de la proteína β -amiloide y la activación de apoptosis, entre otros. En esta revisión presentamos algunos de los mecanismos de neurotoxicidad de la homocisteína en la enfermedad de Alzheimer, enfermedad cerebrovascular, demencia y enfermedad de Parkinson.

PALABRAS CLAVE: Homocisteína, hiperhomocisteinemia, neurotoxicidad.

ABSTRACT

The homocysteine is an aminoacid of great importance in the cellular metabolism. It has been considered an atherogenic factor in diverse pathologies, such as cardiovascular and cerebrovascular illnesses. In the last years attention has been given to the link of high homocysteine plasma concentrations and the damage of neural cells, which has led to many mechanisms of neurotoxicity of the homocysteine, such as the generation of reactive oxygen intermediates, pro-thrombotic effects, oxidative stress, the formation of homocysteine derivatives, accumulation of the β -amyloid and the activation of apoptosis among others. In this revision examples of the mechanisms of neurotoxicity caused by the homocysteine in Alzheimer, cardiovascular illnesses, dementia and Parkinson's disease are presented.

KEY WORDS: Homocysteine, hyperhomocysteine, neurotoxicity.

La homocisteína (HC) es un aminoácido azufrado que desempeña un papel importante en la transferencia de grupos metilos en el metabolismo celular y es sintetizado como producto intermedio del metabolismo de la metionina por acción de la enzima metionina adenosil transferasa (MAT). Por su parte la metionina se puede regenerar a partir de la homocisteína por reacciones de remetilación y con la catálisis de la enzima homocisteína-metiltransferasa (HMT) llamada también metionina sintetasa, para cuya función se requiere tanto de la vitamina B12 como del 5, 10 -metil-

entetrahidrofolato, este último actuando como cosustrato una vez que es convertido a 5-metilentetrahidrofolato por acción de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). La homocisteína también se puede combinar con la serina para generar cistationina por reacciones de transulfuración y por acción enzimática de la cistationina β -sintetasa (CS) y su coenzima el fosfato de piridoxal (1-2) (Fig 1). Los valores de referencia de homocisteína plasmática, oscilan entre 5 y 12 $\mu\text{mol/L}$, sin embargo dichos valores pueden variar cuando se consideran algunos factores como la

edad, el sexo, las características poblacionales e incluso el método empleado para la valoración.

Existen diversas causas que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la homocisteína (3-5), conduciendo a una hiperhomocisteinemia, entre las que podemos mencionar:

- a) Mutaciones enzimáticas a nivel de CS, MTHFR y HMT.
- b) Alteraciones nutricionales como: deficiencia de folatos, deficiencia de cobalamina, deficiencia de piridoxina y fallas en la absorción de la vitamina B12.

*Recibido: 27 de marzo de 2008 Aceptado: 9 de diciembre de 2008

Departamento Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Calle 21 sur 1103, Colonia Santiago, C.P. 72160, Puebla, México. Correo E: mariano.sanchez@upaep.mx

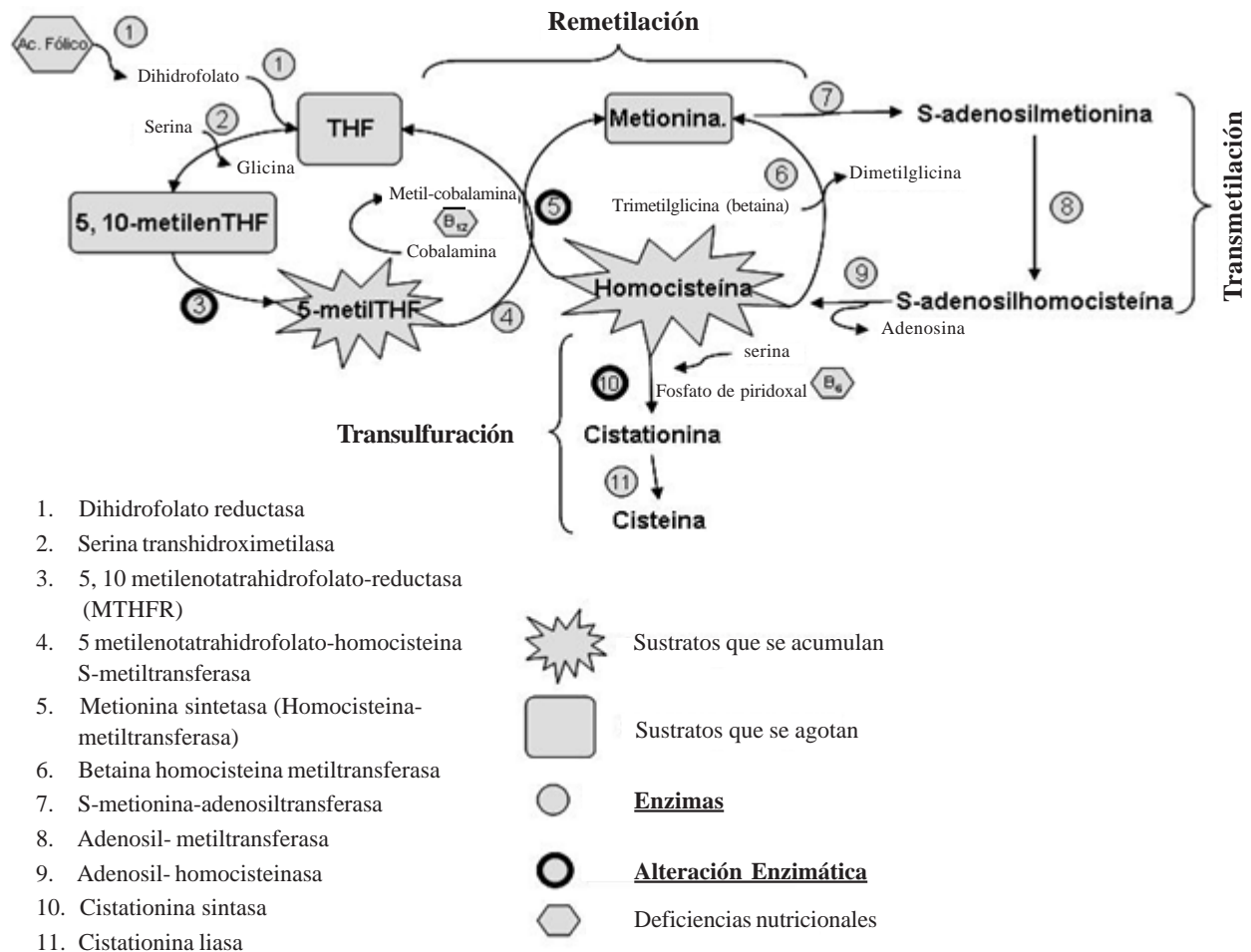


Figura 1. Metabolismo de la homocisteína y sus posibles alteraciones.

- c) Alteraciones sistémicas, entre las que se encuentran: insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, anemia perniciosa, insuficiencia hepática, neoplasias y trasplantes.
- d) Factores farmacológicos y tóxicos: tabaquismo, consumo excesivo de café, alcoholismo crónico, fármacos anticomisiales (fenitoína, carbamazepina, topiramato), administración de metionina oral, colestiramina y colestipol, inhibidores de dihidrofolato reductasa, ciclosporina, niacina, teofila y metotrexate.

HOMOCISTEÍNA COMO FACTOR NEUROTÓXICO

La hiperhomocisteinemia se ha asociado frecuentemente con la enfermedad arterial coronaria, trombosis

vascular, desarrollo de aterosclerosis prematura y complicaciones severas tromboembólicas, incluyendo derrame cerebral (6-7). En los últimos años la hiperhomocisteinemia se ha considerado como un factor de riesgo en varias enfermedades neurológicas y cerebrovasculares como son: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia, epilepsia y enfermedades cerebrovasculares (ejem: ictus, daño vascular, hemorragia cerebral, trombosis venosa). Existen evidencias que en pacientes con concentraciones plasmáticas elevadas de HC se han reportado una diversidad de manifestaciones clínicas como: retraso mental, atrofia cerebral, convulsiones, predisposición a esquizofrenia y epilepsia, entre otros (4).

Las alteraciones neurológicas relacionadas con hiperhomocisteinemia se pueden explicar desde la consideración de los mecanismos de neurotoxicidad de la HC que se han reportado, tales como: generación de especies reactivas de oxígeno (EROs), efectos protrombóticos, promoción del estrés oxidativo, formación de derivados de homocisteína (ejem: tiolactona de homocisteína), efectos pro-inflamatorios, activación de apoptosis (por mecanismos de: aumento citoplásmico de calcio, activación de caspasas, disfunción mitocondrial, desintegración nuclear, activación de p53 y daño en DNA), acumulación de la proteína β -amiloide, hiperactivación de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), acción

mitogénica sobre células vasculares, alteración en el metabolismo de óxido nítrico y la acción sinérgica del aminoácido con cobre(3-4, 8-10).

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer se considera como un deterioro adquirido en las habilidades cognitivas, en la que además de la memoria se pueden ver afectadas capacidades como: lenguaje, capacidad visuoespacial y habilidades de razonamiento (ejemplo: juicio y solución de problemas). Aunado a lo anterior se puede presentar con depresión, retraimiento, alucinación, delirios, agitación e insomnio. En esta enfermedad se afecta principalmente la zona cortical del lóbulo temporal medial y el hipocampo, el cual tiene una función crucial en el aprendizaje y en la memoria declarativa (11). Se han propuesto diversos factores etiológicos para la alteración y muerte de las neuronas corticales y sus circuitos; entre éstos en los últimos años la hiperhomocisteinemia. Dicha relación se ha reportado por acción independiente de la HC ó en sinergismo con otros factores.

Seshadri y colaboradores en el 2002, reportan que la HC por sí sola puede causar daño a las neuronas a altas concentraciones, en estudios observacionales prospectivos en pacientes con un incremento de los niveles de HC plasmática de 5 $\mu\text{mol/L}$ por arriba de los rangos normales se incrementa el riesgo de presentar enfermedad de Alzheimer en un 40%. Dicha asociación parece ser independiente de otros factores tales como la edad, sexo, niveles de vitamina plasmática y genotipo ApoE. Entre los mecanismos de neurotoxicidad de la hiperhomocisteinemia se encuentran: daño endotelial, fallas en la actividad vasodilatadora del óxido nítrico e incremento del estrés oxidativo (12). De igual manera se tienen hallazgos de toxicidad mediada por la pro-

teína β -amiloide en cultivos de células neuronales e inducción de apoptosis en neuronas del hipocampo (13).

En lo referente a la acción sinérgica de la HC, estudios realizados con cultivos de neuronas corticales han demostrado que la HC en combinación con el cobre provocan reacciones metaloreductoras, teniendo como consecuencia la liberación de EROs y el incremento de la neurotoxicidad de la proteína β -amiloide dependiente de Cu^{++} y H_2O_2 , lo cual altera la composición celular llevando a una neurotoxicidad y muerte neuronal (8). La proteína β -amiloide en sinergia con la HC activan la apoptosis en neuronas corticales al aumentar los niveles citoplásmicos del Ca^{++} , el primero estimulando los canales de Ca^{++} sensibles a voltaje y la HC por la vía de los receptores de NMDA activando la generación de EROs, proceso mediado por el estrés oxidativo mediante la estimulación del flujo de Ca^{++} a partir de otras fuentes como las mitocondrias y el retículo endoplásmico. Dichas evidencias refuerzan una vez más que la HC potencia la acción de la proteína β -amiloide causando una neurodegeneración mediante mecanismos de excitotoxicidad, daño al DNA, modificación oxidativa de bases nitrogenadas y fallas en mecanismos de reparación, conduciendo a muerte celular programada (10).

Los mecanismos explicados en el párrafo anterior concuerdan con la hipótesis de la activación de la apoptosis mediada por una acumulación de la proteína β -amiloide a nivel de fluidos intersticiales cerebrales y dentro de las neuronas. Dicha acumulación proteica induce alteraciones en la homeostasis iónica, particularmente de Ca^{++} , lo que contribuye a la disfunción neuronal y muerte celular. De igual manera se han reportado evidencias que involucran la participación de las caspasas en la muerte neuronal, estimulada por estrés

del retículo endoplásmico como mecanismo de neurotoxicidad de la proteína β -amiloide (13).

De igual manera, recientes estudios muestran una correlación entre los niveles disminuidos de vitaminas con la presencia de hiperhomocisteinemia, como es el caso de el ácido fólico, cuya deficiencia en personas de edad avanzada refleja alteraciones a nivel de las funciones cognitivas relacionado con demencia vascular y enfermedad de Alzheimer (14).

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Para la enfermedad cerebrovascular se han reportado diversos factores etiológicos, entre los que podemos mencionar al infarto isquémico, el cual tiene su origen en diversas causas como: enfermedad cardiovascular, infección cerebromeningea, leucemia, migraña, síndrome hemolítico isquémico, neurofibromatosis, hipertensión, cáncer y artritis reumatoide entre otros. Otro factor importante que se ha considerado es el infarto hemorrágico, cuyas causas radican a nivel de malformaciones cerebrovasculares, sepsis fulminantes, síndrome nefrótico e insuficiencia hepática aguda (15-16). Diversos estudios clínicos y epidemiológicos en los últimos años muestran que la elevación moderada de HC plasmática constituye un factor de riesgo independiente para padecer enfermedad vascular, dicha vinculación se fundamenta en que la HC puede causar daño a la matriz vascular propiciando mecanismos oxidativos con la subsecuente disminución de la acción antitrombótica del endotelio y propagación del músculo liso (17-18).

Estudios en pacientes con diagnóstico de ictus isquémico reportan como uno de los factores de riesgo vascular los niveles elevados de HC, afectando principalmente a pacientes mayores de 45 años. Además del factor

edad, los niveles de HC plasmática se han encontrado elevados en pacientes portadores de una mutación homocigótica a nivel del gen que codifica a la enzima MTHFR. Aunado a lo anterior se consideran otros factores como el tabaquismo y una mayor recurrencia en pacientes del sexo masculino (19-21).

Los niveles elevados de HC en dichos pacientes pueden ser disminuidos con estrategias terapéuticas que involucren el empleo de las vitaminas involucradas en su metabolismo, lo cual se ha demostrado en estudios que reflejan los beneficios vasculares de dichas intervenciones en pacientes con infarto agudo al miocardio, trombosis, estenosis vascular e isquemia cerebral (3, 22).

Por otro lado existen estudios que confirman que la HC es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cerebral microvascular en especial de la leucoaraiosis isquémica, en la que se considera a la HC como causa de disfunción endotelial por estimulación de procesos inflamatorios (23).

DEMENCIA

La demencia constituye un síndrome caracterizado por el deterioro de la función intelectual, adquirida y persistente, que compromete a algunas áreas de la actividad mental como la memoria, aspectos emocionales, personalidad y cognición (ejemplo: abstracción, cálculo y juicio). En 1998 Clarke y cols reportaron altas concentraciones de HC plasmática en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, de igual manera postularon entonces la "hipótesis de la homocisteína" como factor de riesgo para la demencia (24-25). Posteriormente estudios realizados con pacientes de edad avanzada reportan que las personas con concentraciones plasmáticas de HC por arriba de los 14 $\mu\text{mol/L}$ tienen el

doble de riesgo de presentar demencia, comparados con aquellas con valores normales. Por otro lado, se ha encontrado una marcada asociación inversa entre los niveles de HC plasmática y las funciones cognitivas, en este sentido las disfunciones cognitivas también se han explicado a nivel de deficiencias vitamínicas, con afectación del metabolismo de la HC (13).

La relación entre la hiperhomocisteinemia y la demencia ha sido un tópico importante en diversos estudios, en los que se fundamenta que ésta puede promover el desarrollo de la demencia por mecanismos tales como: promoción de microangiopatía cerebral, disfunción endotelial, estrés oxidativo, estimulación de neurotoxicidad dependiente de proteína β -amiloide, generación de derivados ácidos y estimulación de receptores NMDA (9).

En el caso de la demencia asociada al alcoholismo, en 1993 se tuvo el primer reporte de pacientes masculinos hospitalizados para destoxificación después de un abuso en el consumo de alcohol quienes presentaron niveles elevados de HC, dicha relación se confirmó en estudios posteriores en pacientes con alcoholismo crónico y con riesgo de demencia por atrofia a nivel de hipocampo (26).

ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson es uno de los principales problemas de salud pública de los últimos años en la población de edad avanzada, cuyas características más importantes son la presencia de neurodegeneración dopaminérgica a nivel de la sustancia negra y la acumulación de inclusiones intraneuronales conocidos como cuerpos de Lewy. A la fecha, el factor de riesgo que más se ha considerado para esta patología es la edad, ya que los pacientes pre-

sentan una mortalidad de dos a cinco veces mayor que los controles de la misma edad (27).

En los últimos años la enfermedad de Parkinson se ha relacionado con la hiperhomocisteinemia, fundamentado en que durante el metabolismo de la HC se forma el sustrato S-adenosilmetionina, quien juega el papel de donador de grupos metilo en el sistema nervioso central. Por tanto, las alteraciones que se presenten en la producción de dicho sustrato tendrán impacto en el desarrollo, diferenciación y función celular, como es el caso de la disminución de los procesos de metilación que se ha reportado en trastornos psiquiátricos y neurológicos. Por otro lado la cisteína, metabolito formado a partir de la HC es un precursor del glutatión (buffer celular redox) quien a su vez tiene función protectora a nivel vascular para la prevención del daño oxidativo. En el caso de las neuronas carecen de ésta vía protectora y dependen de la cisteína glial para la generación de glutatión (28).

Además de las alteraciones metabólicas en la relación enfermedad de Parkinson-hiperhomocisteinemia, se han considerado otros factores como las deficiencias nutricionales y las mutaciones enzimáticas a nivel de la MTHFR (29).

Una evidencia más de la elevación de los niveles plasmáticos de HC con esta enfermedad es la terapia con levodopa, cuyos mecanismos incluyen:

1. Metilación de L-dopa, catalizada por la catecol-O-metiltransferasa, enzima que emplea S-adenosilmetionina como donador de grupos metilo y produce S-adenosilhomocisteína, el cual se hidroliza posteriormente a HC.
2. Reducción de la remetilación de homocisteína a metionina, causa-

do por defectos en la actividad de la MTHFR.

3. Deficiencias nutricionales de folatos y cobalamina.

Los procesos neurotóxicos de la HC implicados en la enfermedad de Parkinson involucran: aumento de estrés oxidativo y disfunción mitocondrial por despolarización de la membrana y producción de oxiradicales, lo cual sensibiliza a las neuronas dopaminérgicas a la apoptosis sobre todo cuando existe acción sinérgica de la HC con hierro y rotenona (30). De igual manera, como consecuencia de la neurotoxicidad de la HC se han reportado hallazgos clínicos como la depresión, deterioro cognitivo y funciones motoras atenuadas (31).

CONCLUSIONES y PERSPECTIVAS

La homocisteína como aminoácido azufrado juega un papel importante en diversos procesos metabólicos celulares, sin embargo en concentraciones por arriba de los valores de referencia se convierte en un factor neurotóxico relevante en diversas alteraciones neurológicas. Si bien es cierto que se tienen diversos estudios en torno al mecanismo de acción de la HC como factor aterogénico sobre todo en enfermedades cardiovasculares, es importante ahondar en los mecanismos de neurotoxicidad provocados por una hiperhomocisteinemia, tales como los tipos de EROs que se están generando, los mecanismos apoptóticos implicados en el daño neuronal, la determinación y cuantificación de derivados

de homocisteína, los efectos moleculares del estrés oxidativo, entre otros. El conocimiento integral de dichos mecanismos, así como sus efectos sinérgicos con las etiologías ya conocidas de las enfermedades neurodegenerativas son por tanto, un área de oportunidad para la investigación tanto básica como clínica, con lo cual se podrían plantear estrategias de diagnóstico y seguimiento más oportunos para tratar las alteraciones neurológicas.

AGRADECIMIENTOS

Lic. Carlos Manuel Martínez Cruz, por el diseño y elaboración de las figuras.

Mtro. Luis Humberto Medina Luna, por habernos apoyado en la traducción al idioma Inglés del resumen.

REFERENCIAS

- Mathews CK, van Holde KE, Ahern KG (2002) Bioquímica. Adisson Wesley, Madrid España, p. 1335.
- Baynes JW, Dominiczak MH (2005) Medical Biochemistry. Elsevier Mosby. Philadelphia, USA, p. 693.
- Sepúlveda SJM, Matía FR, Martínez SA, González de la Aleja TJ, Rodríguez PM, Porta EJ (2004) Homocisteína y enfermedad cerebrovascular. Rev Neurol 38: 347-5.8
- Kruman II, Culmsee C, Chan SL, Kruman Y, Guo Z, Penix L, Mattson PM (2000) Homocysteine Elicits a DNA Damage Response in Neurons That Promotes Apoptosis and Hypersensitivity to Excitotoxicity. J Neurosci 20: 6920-6926.
- Parra OI, Estrada GR, Guzmán GMO (2007) La mutación 677 C>T en la 5, 10 metilentetrahidrofolato reductasa y el aumento de homocisteína en pacientes mexicanos con un estado de trombofilia. Med Int Mex. 23: 15-18.
- Karine R, Santiard-Baron D, Chassé JF, Paly E, Aupetit J, Kamoun P, London J, Janel N (2004) The neuronal SAPK/JNK pathway is altered in a murine model of hyperhomocysteinemia. J Neurochem 89: 33-43.
- Sanchez CM. Un factor aterogénico no convencional: La homocisteína (2001) Bioquímica 26(3): 54-58.
- White AR, Huang X, Joblin FM, Barrow JC, Beyreuther K, Masters LC, Bush IA, Cappai R (2001) Homocysteine potentiates copper- and amyloid beta peptide-mediated toxicity in primary neuronal cultures: possible risk factors in the Alzheimer's-type neurodegenerative pathways. J Neurochem 76:1509-1520.
- Loscalzo J (2002) Homocysteine and dementias. N Engl J Med 346:466-468.
- Ho PI, Collins SC, Dhitavat S, Ortiz D, Ashline D, Rogers E, Shea BT (2001) Homocysteine potentiates β -amyloid neurotoxicity: role of oxidative stress. J Neurochem 77: 1-6.
- Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (2005) Harrison Principios de Medicina Interna. Mc Graw Hill-Interamericana, México D.F, p.3100.
- Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques FP, Rosenberg HI, D'Agostino B, Wilson WFP, Wolf AP (2002) Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease. N Engl J Med 346 : 476-486.
- García VA, Custodio N, Montesinos R (2000) Apoptosis y caspasas en enfermedad de Alzheimer. Rev Per Neurol 6: 24-29.

14. Korczyn A (2002) Homocysteine, Stroke and Dementia. *Stroke* 33: 2343-2344.
15. Cardo E, Pineda M, Vilaseca MA, Artuch R, Campistol J (2000) Risk factors in cerebrovascular disease in childhood. *Rev Neurol* 30:21-27.
16. Naess H, Nyland HI, Thomassen L, Aarseth J, Myhr MKL (2004) Etiology of and risk factors for cerebral infarction in young adults in western Norway: a population-based case-control study. *Europ J Neurol* 11: 25-30.
17. Rodríguez ML, Serra VI, Álvarez GE (2003) Homocistinemia, factor de riesgo oculto en la enfermedad cerebrovascular isquémica. Presentación de un caso. *Rev Cubana Med* 42:0-0 .
18. Fernández MM, Castilla GL, Castilla MA, Cueli RB, Fernández BR, Gutiérrez TR, Jiménez GT (2003) Trombosis venosa cerebral en relación con la hiperhomocisteinemia. *Rev Neurol* 37:1040-1043.
19. Sánchez MB, Grasa JM (2006) Polimorfismo C677T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) en la patología isquémica vascular. *Rev Neurol* 43: 630-636.
20. Carod- Artal FJ, Nunes SV, Vargas AP, Portugal D (2007) Factores determinantes de la hiperhomocisteinemia en la fase crónica del ictus. *Rev Neurol* 44:513-519.
21. Kullo JJ, Ding KY, Boerwinkle E, Turner ST, Mosley TH, Kardis SL (2006) Novel Genomic Loci Influencing Plasma Homocysteine Levels. *Stroke* 37:1703-1709.
22. Amos DK (2002) Homocysteine, stroke, and dementia. *Stroke* 33:2343-2344.
23. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Bell R, D´Souza R, Jeffery S, Bamford MJ, Markus SH (2004) Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain* 127: 212 - 219.
24. Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM (1998) Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol* 55:1449-1455.
25. Clarke R (2006) Vitamin B 12, Folic Acid, and the Prevention of Dementia. *N Engl J Med* 354: 2817-2818.
26. Robinson G, Narasimhan S, Weatherall M, Beasley R (2005) Raised plasma homocysteine levels in alcoholism: increasing the risk of heart disease and dementia? *J New Zealand Med Assoc* 118:24-30.
27. Zhang J, Kravtsov V, Amarnath V, Picklo JM, Graham GD, Montine JT (2000) Enhancement of dopaminergic neurotoxicity by the mercapturate of dopamine: relevante to Parkinson`s disease. *J Neurochem* 74: 970-978.
28. Martínez LE, Martínez HR, Del Roble VM, Sampallo E, Aguirre RA, González HC, Cantú LA, Garza NL, Rivas MA (2003) Niveles séricos de homocisteína en enfermedad de Parkinson. *Rev Mex Neuroci* 4: 413-418.
29. Rivas MA, Martínez LE, Martínez HR, Del Roble VM, González HC, Cantú ML, Sampallo E, Aguirre RA (2003) Niveles séricos de homocisteína en enfermedad de Parkinson. *Rev Mex Neuroci* 4: 429.
30. Duan W, Ladenheim B, Cutler GR, Kruman II, Cadet JL, Mattson PM (2002) Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson`s disease. *J Neurochem* 80: 101-110.
31. O'Suilleabhain PE, Sung V, Hernandez C, Lacritz L, Dewey BR, Bottiglieri T, Díaz -Arrastia R (2007) Elevated Plasma Homocysteine Level in Patients With Parkinson Disease. *Arch Neurol* 61: 865-868.

LAS CÉLULAS CON MELANOPSINA: NUEVOS FOTORRECEPTORES EN LA RETINA DE LOS VERTEBRADOS*

Jorge Alberto Pérez-León^{1,2,3} y R. Lane Brown^{1,4}

RESUMEN

Las células ganglionares de la retina codifican y proyectan hacia el encéfalo el impulso nervioso que inicia la percepción visual. Un subgrupo de estas neuronas sintetiza a la melanopsina, fotopigmento que les permite transformar a la luz en un impulso nervioso de manera homóloga a la fototraducción de los bastones y los conos. Se conoce a las células con melanopsina como células ganglionares fotorreceptoras o intrínsecamente fotosensibles (ipRGC) y se ha descrito su participación en una serie de funciones adicionales a la formación de imágenes (funciones accesorias o extravisuales de la retina), entre las que destaca la sincronización del ritmo circadiano por la luz. El mecanismo intracelular iniciado por la melanopsina es todavía una interrogante, así como las interacciones celulares que podrían modular la actividad de las ipRGC. El descubrimiento de las ipRGC y de su participación en las funciones extravisuales de la retina, ha generado una nueva línea de investigación en la fisiología retiniana y la fisiología sensorial en general.

PALABRAS CLAVE: Retina, melanopsina, células ganglionares, fototraducción, núcleos supraquiasmáticos.

ABSTRACT

A special group of retinal ganglion cells contains the photopigment melanopsin which makes these cells intrinsically photosensitive. These cells are the photoreceptors described most recently in the retina (ipRGC). Behavioral, physiological and knocking out experiments have shown that ipRGC participate in a series of functions not related with vision, collectively known as extravisual functions of retina, the most prominent of these being photosynchronization of the circadian clock. It still remains to be described the phototransduction mechanism started by melanopsin and the cell-cell interactions that could modulate the ipRGCs functions. Hence, the discovery of these cells has opened a new research field within sensory physiology.

KEY WORDS: Retina, melanopsin, ganglion cells, suprachiasmatic nuclei.

INTRODUCCION

La percepción visual comienza en la retina. Los fotorreceptores típicos de este tejido, conos y bastones, detec-

tan y transforman al estímulo luminoso en una señal eléctrica equivalente mediante la cascada de eventos conocida como fototransducción, un pro-

ceso que se inicia cuando la luz activa al fotopigmento de los conos (conopsina) y de los bastones (rodopsina). Las opsinas son proteínas

Abreviaturas: ipRGC: células ganglionares fotorreceptoras; 11-cis: 11-cis-retinaldehído; cGMP: monofosfato cíclico de guanosina; CNG: canal catiónico activado por cGMP; GDP/GTP: difosfato/trifosfato de guanosina; iLR: corriente activada por la luz en las ipRGC; TRP: canal iónico de potencial transitorio; RHT: tracto retinohipotalámico; PACAP: péptido activador de la adenilato ciclasa; SCN: núcleos supraquiasmáticos.

*Recibido: 17 de junio de 2008 Aceptado: 10 de febrero de 2009

¹Neurological Sciences Institute, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon, USA. & ²Departamento de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular, UNAM. Dirección actual: ³Programa de Química, Depto. Ciencias Básicas, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. ⁴Department of Veterinary & Comparative Anatomy, Pharmacology & Physiology, Washington State University at Pullman, Washington, USA. Información de contacto: Tel + (656) 688 18 00 ext 1694, FAX (656) 688 18 00 ext 1894. Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Anillo PRONAF y Estocolmo s/n, cp 32310. Ciudad Juárez, Chihuahua, MEXICO. Correo E: japl_portland@hotmail.com, alberto.perez@uacj.mx.

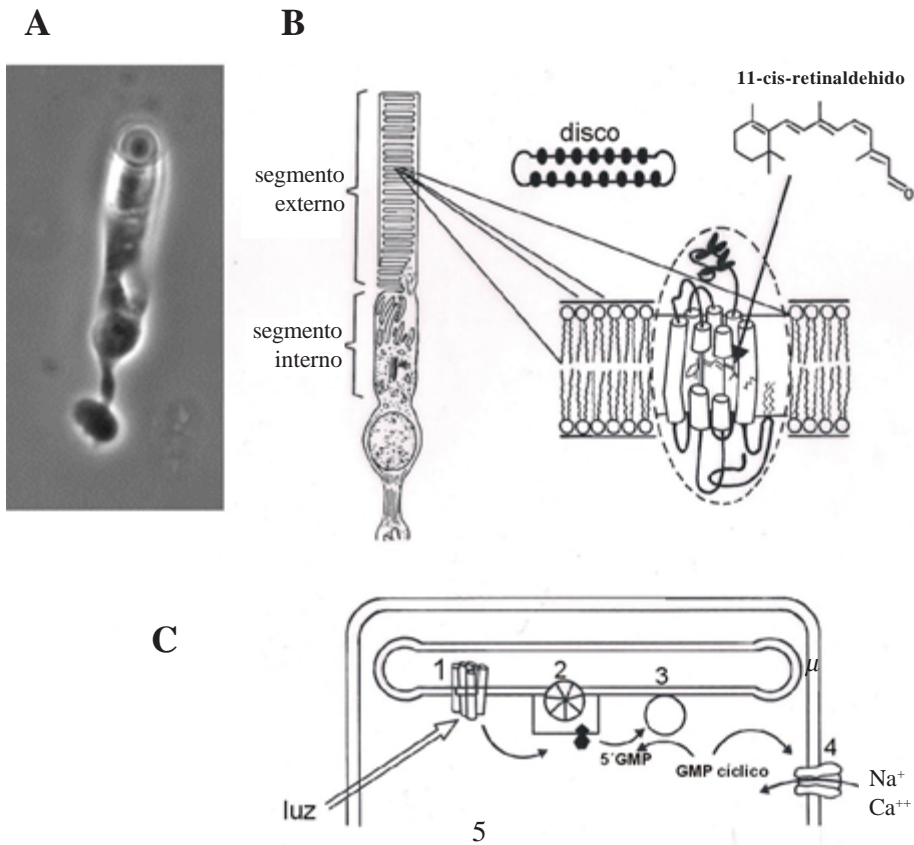


Figura 1. Morfología de los fotorreceptores y modelo del fotorpigmento rodopsina y del mecanismo de fototransducción en los vertebrados. (A) Bastón aislado (B) El segmento externo se forma por discos en donde se insertan la rodopsina y su cromóforo el 11-cis retinaldehído. (C) La fotoisomerización de la rodopsina (1) y la activación secuencial de la transducina (2) y la fosfodiesterasa (3) de GMP cíclico, provocan el cierre del canal catiónico CNG (4).

de siete segmentos transmembranales que se unen a la proteína G transducina. Entre los segmentos transmembranales 6 y 7 de las opsinas se inserta el cromóforo 11-cis retinaldehído (11-cis). La luz provoca la isomerización del 11-cis a su forma trans y el cambio conformacional que se produce en la opsina activa a la transducina; ésta induce la activación de la fosfodiesterasa del monofostato cíclico de guanosina (cGMP), que disminuye la concentración citoplásmica del nucleótido. La rodopsina y la conopsina presentan el mismo patrón estructural y mecanismo de activación que los receptores acoplados a proteínas G y son miembros peculiares de esta familia cuyo ligando no es una molécula, sino un fotón (Fig. 1).

En los fotorreceptores de los

vertebrados, en la oscuridad el GMPc mantiene abierto un canal catiónico (canal activado por nucleótidos cíclicos, CNG) que media una corriente despolarizante ("corriente oscura") que permite la secreción tónica de glutamato por parte del fotorreceptor. Como resultado del descenso citoplásmico de GMPc, el CNG se cierra, y el fotorreceptor se hiperpolariza, interrumpiendo la liberación de glutamato, lo que inicia la transmisión sináptica intrarretiniana en todos los vertebrados (Fig. 1).

El impulso nervioso generado en los fotorreceptores de los vertebrados se transmite por las interneuronas retinianas a las neuronas de proyección, las células ganglionares (RGC), cuyos axones forman el nervio óptico. En la mayoría de las RGC, la respuesta provocada por la luz resulta de la activación de la red sináptica retiniana, por lo que se denomina respuesta sináptica a la luz y consiste en la modificación de la frecuencia de potenciales de acción, definida como respuesta de encendido (ON) o apagado (OFF), que se han estudiado fun-

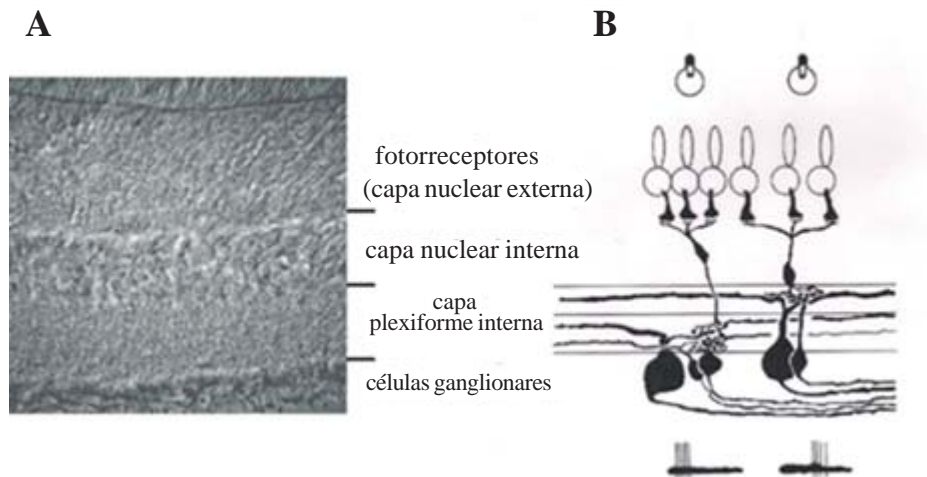


Figura 2. Histología y organización funcional de la retina. (A) Corte vertical de la retina de ratón. Capa nuclear interna: interneuronas; capa plexiforme interna: sinapsis entre las interneuronas y las células ganglionares. (B) Los fotorreceptores transmiten el impulso nervioso a las células bipolares y la transmisión sináptica sigue un curso vertical hacia las células ganglionares. Las respuestas de las neuronas (trazos esquemáticos) consisten en aumentar (ON) o disminuir (OFF) la frecuencia de potenciales de acción. Se omitió al resto de las interneuronas por simplificación.

damentalmente en el proceso de formación de imágenes (Fig. 2).

Existen además varios procesos fisiológicos mediados por la aferencia retiniana al encéfalo que no desembocan en la formación de imágenes. Estas funciones son conocidas como "extravisuales" o "funciones accesorias de la retina", entre ellas se encuentran el reflejo pupilar y la sincronización del ritmo circadiano por la luz. El aspecto más sobresaliente de tales funciones es que se inician por la actividad de RGC específicas que, junto con la respuesta sináptica, generan una respuesta intrínseca a la luz, por lo que se conocen como células ganglionares fotorreceptoras o intrínsecamente fotosensibles (ipRGC). Las ipRGC actúan como fotorreceptores debido a la actividad de la melanopsina, un fotopigmento homólogo a la rodopsina y la conopsina. Cuál es el papel de las ipRGC en las diversas funciones accesorias de la retina, cómo es que se modula su actividad por las aferencias y, sobre todo, la dilucidación de la cascada de fototransducción iniciada por la melanopsina en estos nuevos fotorreceptores, son actualmente algunas de las interrogantes de mayor interés en la fisiología retiniana.

Las Células Ganglionares Fotorreceptoras

La evidencia más contundente sobre la existencia de un fotorreceptor adicional a los conos y bastones se obtuvo en el campo de investigación de los ritmos biológicos. En los mamíferos, los ritmos biológicos más conspicuos y mejor caracterizados tienen períodos de 24 horas, por lo que se denominan circadianos. Los ritmos circadianos se mantienen incluso cuando el organismo está privado de las señales ambientales que marcan los cambios de horario, lo que indica que la ritmicidad se mantiene por la actividad de un reloj endógeno u oscilador

biológico. El oscilador de la ritmicidad circadiana de los mamíferos está localizado en los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo, que se localizan simétricamente en la periferia del tercer ventrículo del encéfalo, en posición dorsal al quiasma óptico (1).

La mayoría de los animales han adaptado su actividad metabólica y conductual al ciclo geotérmico luz-oscuridad y el oscilador biológico se sincroniza a este ciclo. La sincronización precisa depende de la percepción de los cambios de horario señalados por las variaciones en la luminosidad ambiental, por lo que se denomina sincronización fótica o fotosincronización del ritmo circadiano. Este es un proceso que requiere indispensablemente de la integridad de los globos oculares y de la eferencia retiniana al encéfalo.

En 1999, Lucas y sus colaboradores (2) demostraron que los ratones carentes de conos y bastones presentaban fotosincronización de la secreción de melatonina. Como el fenómeno dependía estrictamente de la integridad de los globos oculares, al carecer estos animales de los fotorreceptores típicos, la fotosincronización podía explicarse solamente por la actividad de un tipo adicional de fotorreceptor, lo que llevó a proponer la existencia y búsqueda de un fotorreceptor diferente a conos y bastones en la retina de los mamíferos (2).

Se tratara de un fotorreceptor típico o nuevo, la fotosincronización requería además de la existencia de una eferencia retiniana directa hacia los núcleos supraquiasmáticos. Diversos grupos describieron la existencia de una proyección retinofugal monosináptica a los núcleos supraquiasmáticos en los roedores (revisado en 3) y varios de esos estudios demostraron que este tracto retino-hipotalámico (RHT) se constituye por axones que contienen al péptido activador de la adenilato ciclasa (PACAP). De esta

manera, se estableció la presencia del PACAP como la característica distintiva de las células retinianas del RHT.

En una línea de investigación paralela, Provencio y colaboradores aislaron y clonaron al gen del fotopigmento de los melanocitos epidérmicos de la rana *Xenopus*, la melanopsina. Además de haber sido localizado en los melanocitos, el ARN mensajero de la melanopsina se encontró de manera especialmente densa en la capa de células ganglionares de la retina. Mediante varios estudios posteriores, éstos y otros investigadores (3 y referencias incluídas) demostraron que las células retinianas con melanopsina sintetizan también al PACAP, la característica distintiva de las células ganglionares del RHT.

Para confirmar que las células que forman al RHT son las mismas que sintetizan a la melanopsina, Gooley y colaboradores utilizaron el transporte retrógrado de trazadores fluorescentes inyectados en el SCN y la localización del ARN mensajero de la melanopsina dentro de la retina, corroborando la identidad de las células (revisado en 3). Estos datos fueron la base para proponer a las células con melanopsina como los fotorreceptores adicionales a los conos y bastones, cuya actividad mediara la fotosincronización del SCN. Sin embargo, faltaba demostrar que las células con melanopsina eran capaces de responder a la luz.

El grupo de investigación de D. Berson (3) fue el primero en registrar electrofisiológicamente la respuesta intrínseca a la luz en las células con melanopsina. Estos autores encontraron que la luz activa una corriente despolarizante en estas células, aun bajo la inhibición total de la transmisión sináptica intrarretiniana e incluso en las células aisladas del tejido, indicando su propiedad intrínseca de responder a la luz. La melanopsina fue detectada en todas las células registradas, demostrando que actúa como

un fotopigmento y que las células que la sintetizan son fotorreceptores, siendo ésta la descripción original de las células ganglionares fotorreceptoras o células ganglionares intrínsecamente fotosensibles (ipRGC, 3).

El mismo grupo utilizó una cepa de ratones con el gen de melanopsina acoplado a la beta-galactosidasa, para describir la morfología y la proyección central de las ipRGC (3). En la retina únicamente el 2% del total de las células ganglionares contienen melanopsina. Los somas de éstas se encuentran en la capa de células ganglionares, aunque poco más del 5% están desplazados hacia la capa sináptica de las interneuronas retinianas. En las retinas de la rata y el ratón las dendritas de las ipRGC presentan varicosidades, que pueden ser los compartimientos intracelulares en los que se agrupa la melanopsina (Fig. 3).

En la rata la dimensión promedio de los somas de las ipRGC es de 15 μm . Aunque la densidad es mayor en las regiones superior y temporal de la retina y la morfología varía con su localización dentro de la superficie retiniana, no se había propuesto la existencia de subtipos de ipRGC. El árbol dendrítico de las ipRGC está poco ramificado y se extiende en un área promedio de 500 μm^2 . A diferencia de las células ganglionares típicas, que extienden su árbol dendrítico en uno solo de los estratos de la capa plexiforme interna, las ipRGC ramifican sus dendritas a todo lo ancho de esta capa, una peculiaridad que las distingue del resto de las ganglionares. En cuanto a su proyección al encéfalo, los axones de las ipRGC llegan a los SCN y forman además una decusación hacia los núcleos geniculados ventrolateral y del pretectum (3).

Las células con melanopsina del humano y del macaco fueron descritas por Dacey y colaboradores (4). En ambas especies las ipRGC tienen

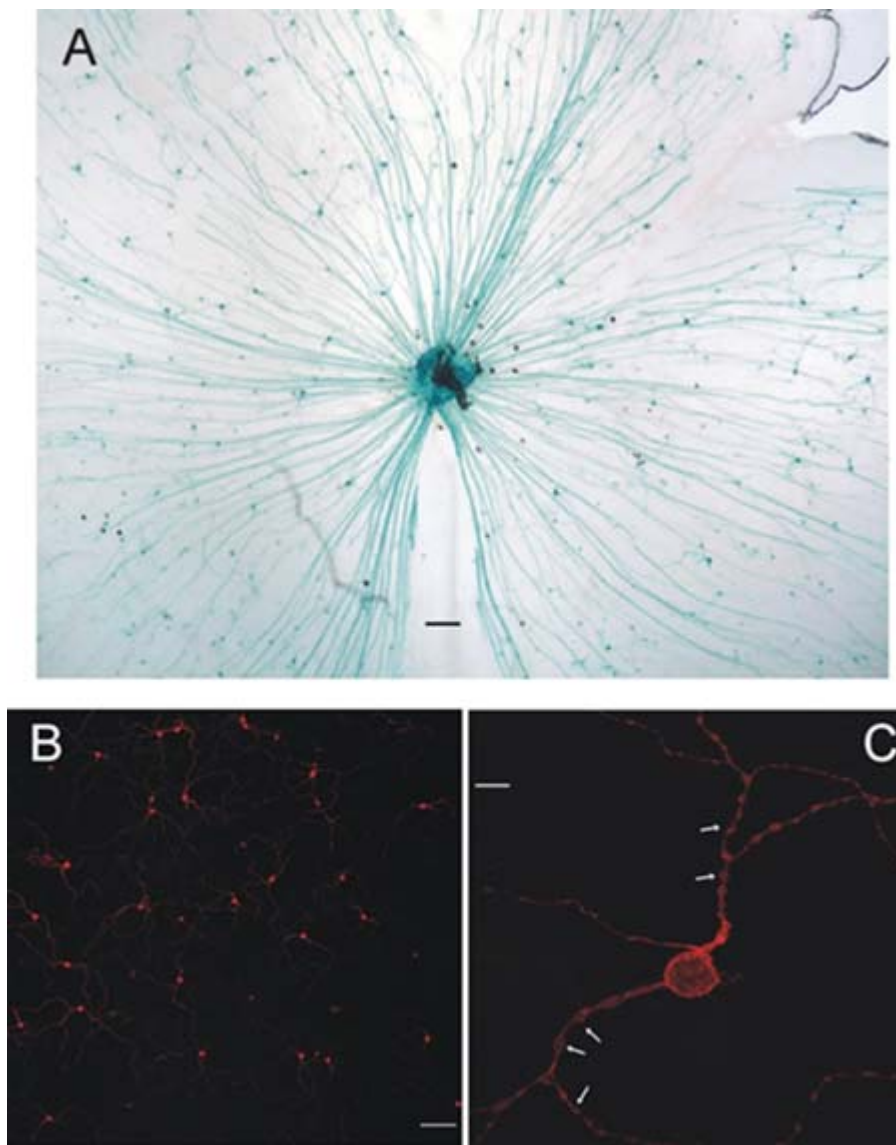


Figura 3. Distribución y morfología de las células con melanopsina. (A) Los somas se distribuyen sobre toda la superficie de la retina y sus axones convergen en el nervio óptico. (B) Los somas y dendritas tienen un patrón regular de distribución. (C) La melanopsina está sobre la membrana plasmática, incluso en las varicosidades (flechas). A, histoquímica de la actividad de beta-galactosidasa en un ratón transgénico con la proteína de fusión *Melanopsina::Tau::LacZ*. B y C inmunofluorescencia de la melanopsina en la retina del ratón. Barras: A=200 μm , B= 100 μm , C= 20 μm .

soma y árbol dendrítico atípicamente grandes (más de 30 μm de diámetro y de 500 a 1200 μm^2 respectivamente). Como en los roedores, las ipRGC del macaco y del humano ramifican sus dendritas a lo ancho de la capa plexiforme interna. En estos primates hay una proporción mayor de las ipRGC desplazadas hacia la capa plexiforme interna, representando has-

ta el 40% de las células con melanopsina. Es relevante que en el macaco los axones de las ipRGC se ramifican y prolongan hasta el núcleo geniculado lateral, el primer relevo de la vía visual y en consecuencia a esta proyección anatómica, en el macaco las ipRGC participan en la integración inicial del estímulo visual (ver más adelante). Un trabajo posterior demostró

que en la retina humana cerca del 3% de los conos sintetizan melanopsina (5), pero no ha habido estudios sobre la posible participación de la melanopsina en la fototransducción que realizan los conos.

Se ha estudiado la morfología y distribución de las células con melanopsina únicamente en un primate más, el mono tití (*Callitrix jacchus*, 6). La retina de este mono del Nuevo Mundo presenta dos tipos de células con melanopsina, el primero cuyas dendritas se ramifica cerca de la capa nuclear interna y un segundo grupo en el que el árbol dendrítico cubre los estratos adyacentes a la capa de células ganglionares. De acuerdo a la extensión y densidad del árbol dendrítico, cada uno de estos grupos constituye un subtipo morfológico (6). La existencia de estos dos tipos morfológicos en la retina del mono tití sugiere que hay diversos subtipos de células con melanopsina en la retina de los primates, lo que ya se ha descrito para la retina de los roedores.

Varios grupos han confirmado las características morfológicas descritas en el ratón y la rata (7). En el ratón existen tres tipos de ipRGC, los cuales se distinguen por la extensión de su ramificación dentro de la capa plexiforme interna: los tipos 1 y 2 tienen una estratificación simple del árbol dendrítico, proximalmente a la capa nuclear interna en el tipo 1, o cerca de la capa de células ganglionares en el tipo 2, mientras que las ipRGC tipo 3 están biestratificadas, extendiendo sus dendritas en ambas zonas.

Además de estos estudios, las células con melanopsina han sido descritas también en el topo *Spalax* (referencias en 8), pero se carece de una descripción de estas células en la retina de otros mamíferos. En cuanto a las diferentes clases de vertebrados, se han estudiado las ipRGC en el pollo (9) y se han publicado las secuen-

cias de los genes de la melanopsina en peces, aves y reptiles (10). Al respecto, se han aislado dos genes de la melanopsina en las diferentes clases de vertebrados. Los mamíferos tienen el gen *OPN4m*, presente también en las otras clases de vertebrados, mientras que en los peces, los anfibios y las aves hay un gen adicional, denominado *OPN4x*, el mismo que se caracterizó inicialmente en los dermatocitos de *Xenopus*. La similitud entre los dos genes dentro de cada especie es menor al 30%, pero la similitud de cada gen entre las diferentes especies es cercana al 70%, lo que indica que la duplicación del gen ancestral ocurrió incluso antes de la aparición de los tetrápodos. Debe haber existido una gran presión selectiva para mantener a ambos genes a lo largo de la escala filogenética y resulta muy interesante que sean precisamente los mamíferos, los únicos vertebrados carentes de fototransducción extraocular, los que presentan un gen único de melanopsina.

La respuesta intrínseca a la luz

La caracterización *in situ* de la respuesta intrínseca a la luz (iLR) se ha realizado en las ipRGC de la rata y el ratón (3, 7). Las ipRGC responden a la luz con una despolarización de latencia prolongada, hasta de un segundo posterior al inicio del estímulo, tanto en la retina intacta como bajo la inhibición total de la transmisión sináptica. La iLR se mantiene mientras dura el estímulo luminoso, provocando una despolarización máxima de 30 mV y el disparo de potenciales de acción dependientes de canales de Na^+ . Los potenciales de acción pueden eliminarse por la aplicación de tetrodotoxina sin afectar a la iLR (Fig. 4).

La despolarización provocada durante la iLR se debe a la activación de una corriente entrante en el intervalo de voltajes de membrana de -30 a -100 mV, de conductancia aproximada de 2 nanoSiemens (7). La corriente se reduce en voltajes de membrana fuera de este intervalo, muy

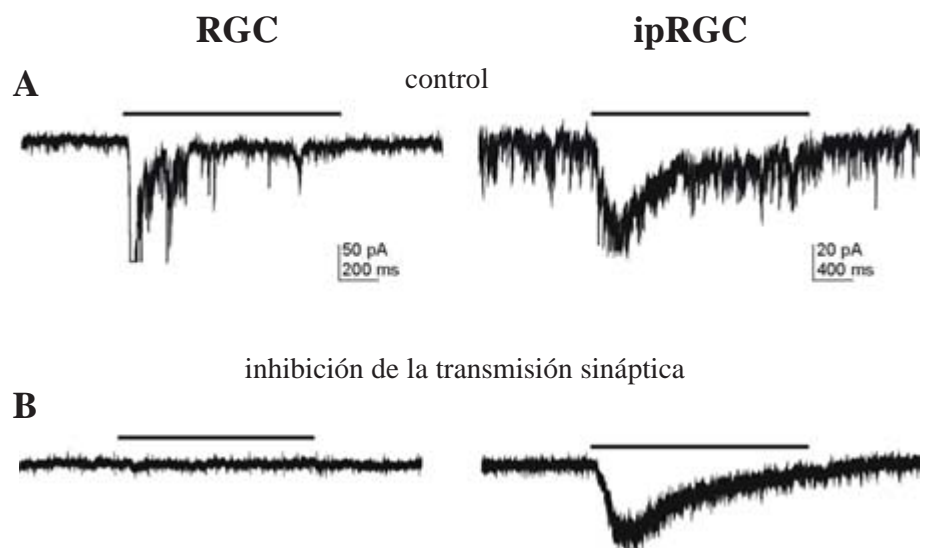


Figura 4. Respuestas de las células ganglionares a la estimulación luminosa (barra sobre los trazos): (A) Las células ganglionares típicas (RGC) y las ipRGC responden a la estimulación luminosa con una corriente despolarizante (deflexión en el trazo), obsérvese que en las ipRGC la respuesta se mantiene mientras dura el estímulo. (B) Después de inhibir la transmisión sináptica, es nula la respuesta de las RGC, en las ipRGC permanece la respuesta intrínseca a la luz, mediada por la melanopsina. Registro de retina de rata mediante fijación de voltaje de célula completa (whole cell voltage clamp).

hiperpolarizados o despolarizados (recificación saliente y entrante). En cuanto a dependencia iónica, la corriente no disminuye por la carencia de Na^+ extracelular, es acarreada principalmente por el Ca^{++} y se abate por los lantánidos. La disminución en la concentración intracelular de Ca^{++} provoca la reducción del pico de la corriente activada por la luz, así como aumenta el tiempo necesario para alcanzar este valor.

Hay una serie de evidencias de que la iLR requiere de la participación de proteínas G, por ejemplo, la magnitud de la corriente puede alterarse por análogos no hidrolizables del GTP, mediante la inhibición de las fosfodiesterasas citoplásmicas o alterando la concentración citoplásmica de AMP ó GMP cíclicos. La latencia de la corriente y su disminución conforme aumenta el tiempo de registro, señalan también la existencia de un mecanismo mediado por proteínas G y mensajeros intracelulares (7).

Los canales activados por nucleótidos cíclicos (CNG) son el efector final en la fototransducción de conos y bastones, por lo que se ha investigado su participación en la iLR, sin embargo, en las ipRGC la aplicación de nucleótidos cíclicos no activa la corriente ni ésta se altera por los inhibidores de los CNG. Además, las proteínas que constituyen a estos canales no se localizan en las ipRGC (7). En cambio, la corriente activada por la luz es sensible a los lantánidos y al rojo de rutenio, moléculas que actúan sobre los canales de potencial transitorio (TRP) y adicionalmente, las subunidades del subtipo TRP₆ colocalizan con la melanopsina en las ipRGC de la rata (7). Todas estas características son semejantes entre la iLR y la fototraducción en los fotorreceptores de invertebrados, en particular de drosófila, en la cual participan los fosfoinosítidos en conjunto con los TRP.

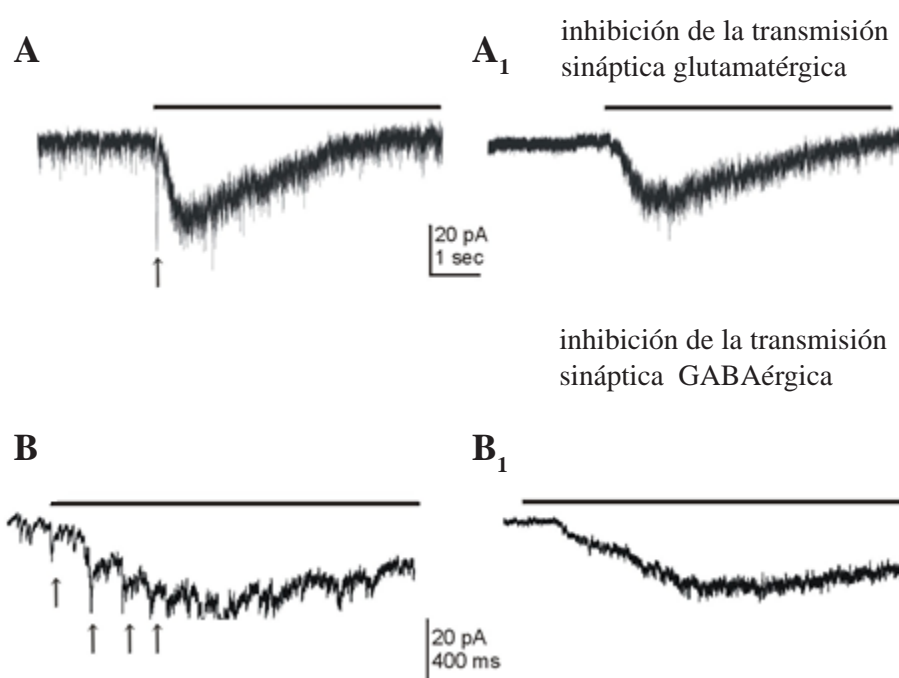


Figura 5. Respuestas sinápticas de las ipRGC. (A, B) La respuesta a la luz tiene 2 componentes: el sináptico (flechas) y la respuesta intrínseca a la luz. El componente sináptico se elimina con inhibidores específicos de receptores postsinápticos (A₁, B₁), indicando que las ipRGC reciben aferencias mediadas por varios neurotransmisores. Registro de retina de rata mediante fijación de voltaje en modalidad de célula completa (whole cell voltage clamp).

En las retinas de la rata, el macaco y el ratón, la corriente de las ipRGC se activa por estímulos de longitudes de onda entre 400 a 600 nm, con el máximo alrededor de los 480 nm (3, 4). Este espectro y pico de absorción corresponden a un cromóforo derivado de la vitamina A. La carencia de vitamina A inhibe completamente a la respuesta activada por la luz en el ratón y en la rata, efecto que puede revertirse por la infusión de análogos del 11-cis y que constituye una evidencia contundente de que en las ipRGC la melanopsina utiliza como cromóforo a esta molécula (revisado en 11). Se ha demostrado también la actividad intrínseca de la melanopsina para reiseromerizar al 11-cis del 11-trans, un paso indispensable para regenerar la capacidad fotoactivable. Esta propiedad se presenta también en los fopigmentos de los moluscos, pero no se había descrito en los vertebrados (11 y referencias incluídas).

Las ipRGC del mono macaco generan potenciales de acción al activarse la aferencia proveniente del sistema de bastones y de conos, en especial de los conos de longitud de onda corta (4). En las ipRGC de la rata se han registrado corrientes sinápticas de los receptores ionotrópicos de los ácidos glutámico y gama-aminobutírico, lo que indica la actividad aferente de las células bipolares y amacrinas (12, 13). Tales datos indican la participación de las ipRGC en la red sináptica intrarretiniana, por lo que resulta muy interesante dilucidar si los fotorreceptores clásicos modulan a las ipRGC, si éstas participan en el proceso de la percepción visual o si ocurren ambos casos (Fig. 5).

El mecanismo de fototraducción de las ipRGC

Aún son interrogantes las proteínas G y el tipo (o tipos) de canal iónico que participan en la fototraducción de la

melanopsina. Antes de revisar la evidencia disponible, es importante considerar que la mayoría de los estudios se han realizado en sistemas de expresión heteróloga, así que los resultados podrían deberse más a la capacidad de la melanopsina para activar al sistema de transducción con el que se acople experimentalmente, que reflejar el mecanismo propio de las ipRGC.

La primera evidencia *in vitro* de la actividad de la melanopsina como un fotopigmento fue obtenida con células cultivadas en las que se indujo la expresión heteróloga de este fotopigmento. Newman y colaboradores (revisado en 7) demostraron que la melanopsina puede activar a la transducina para intercambiar GDP por GTP y que este proceso depende de la estimulación luminosa. Si bien fue la primera evidencia de la activación directa de una proteína G por melanopsina, es importante señalar que las ipRGC no sintetizan transducina, así que ésta no podría actuar como transductor en la iLR.

En los melanóforos de *Xenopus* la melanopsina se acopla al sistema de la fosfolipasa C_b , que activa a la PKC por hidrólisis de fosfoinosítidos y aumento en la concentración de Ca^{++} (revisado en 11). Sin embargo, no se ha descartado la existencia de otras opsinas en los melanóforos y por otro lado, las melanopsinas de la rana y la de los mamíferos están codificadas por genes diferentes, por lo es probable que se acoplen proteínas G distintas.

Se ha tratado también de homologar la fototransducción por melanopsina con la de los fotorreceptores de drosófila. La rodopsina de la mosca se encuentra acoplada a una proteína G_q que también activa la cascada de la fosfolipasa C_b , la hidrólisis de fosfatidilinositol y la activación de la PKC. En estos fotorreceptores el efector final es un canal del tipo TRP,

permeable a Ca^{++} , Na^+ y K^+ , de corriente despolarizante, con características similares a la corriente activada por la luz en las ipRGC.

En el año 2005 se publicaron simultáneamente varios estudios de coexpresión heteróloga del gen de la melanopsina con el canal TRP $_c3$, realizados en células renales de embrión humano, en neuroblastos de ratón y en ovocitos de *Xenopus* (11 y referencias incluidas). La coexpresión heteróloga de estas proteínas provocó que las células respondieran a la estimulación luminosa con una corriente despolarizante mediada por el TRP $_c3$ y la liberación de Ca^{++} de las posas intracelulares. En cada uno de los estudios se identificó a una proteína G_q como la proteína activada por la melanopsina, por lo que se propuso que dicho subtipo de proteína G podría desencadenar una cascada de mensajeros secundarios convergentes en la apertura del TRP $_c3$ en las ipRGC.

Un estudio realizado en ipRGC cultivadas de la retina del pollo, ha confirmado la participación de una proteína G_q , la hidrólisis de fosfoinosítidos y la movilización de Ca^{++} de las posas intracelulares (9). En otra preparación de ipRGC cultivadas de la retina de la rata se ha demostrado la participación de un canal TRP $_c$, aunque en esta especie la movilización del Ca^{++} de las posas intracelulares es negligible en la generación de la iLR; en cambio es contundente la evidencia de que la despolarización inducida por la luz abre los canales de Ca^{++} activados por voltaje en la membrana plasmática y que estos median la mayor parte de la corriente (revisado en 14). Estos datos contradictorios pueden señalar diferencias interespecíficas que concuerdan con la presencia de diversos genes de la melanopsina. La perspectiva de varios mecanismos de fototransducción acoplados a las diferentes melanopsinas es fascinante.

Existen pocos estudios sobre el mecanismo de fototransducción realizados en las ipRGC *in situ*. Warren y colaboradores (7) han publicado datos que descartan a los CNG, pero que confirman la participación de una proteína G_q y que demuestran también la existencia de un canal TRP, probablemente el TRP $_c6$, en estas células. En una preparación experimental similar, Graham y colaboradores (14) demostraron la activación por la luz de una proteína G_q y de la PLC β en fracciones de membrana separadas de las ipRGC, indicando que los elementos de la cascada de fototransducción están adosados a la membrana plasmática. Además, este grupo ha demostrado el requerimiento estricto del sistema de fosfoinosítidos en la generación de la respuesta intrínseca a la luz en las ipRGC de la rata, sin embargo, no se proporcionó evidencia sobre el canal iónico que actúa como efector final.

La cascada intracelular activada por la melanopsina en las ipRGC aun no está descrita completamente y pese a los avances logrados por los experimentos de coexpresión heteróloga y mediante los cultivos de estas células, la descripción cabal podría lograrse únicamente por el estudio de las células en la retina completa. Se presenta un modelo esquemático acerca del mecanismo propuesto para explicar la cascada de fototransducción de las ipRGC en la figura 6.

Ontogenia de las células con melanopsina

La diferenciación de las neuronas retinianas ocurre durante el período postnatal. Las células ganglionares son las primeras en diferenciarse y tienen actividad sináptica espontánea antes de que se diferencien el resto de las neuronas. La segregación de las eferencias de las células ganglionares se efectúa durante los primeros días de la etapa postnatal y se determina por competencia sináptica. Durante la

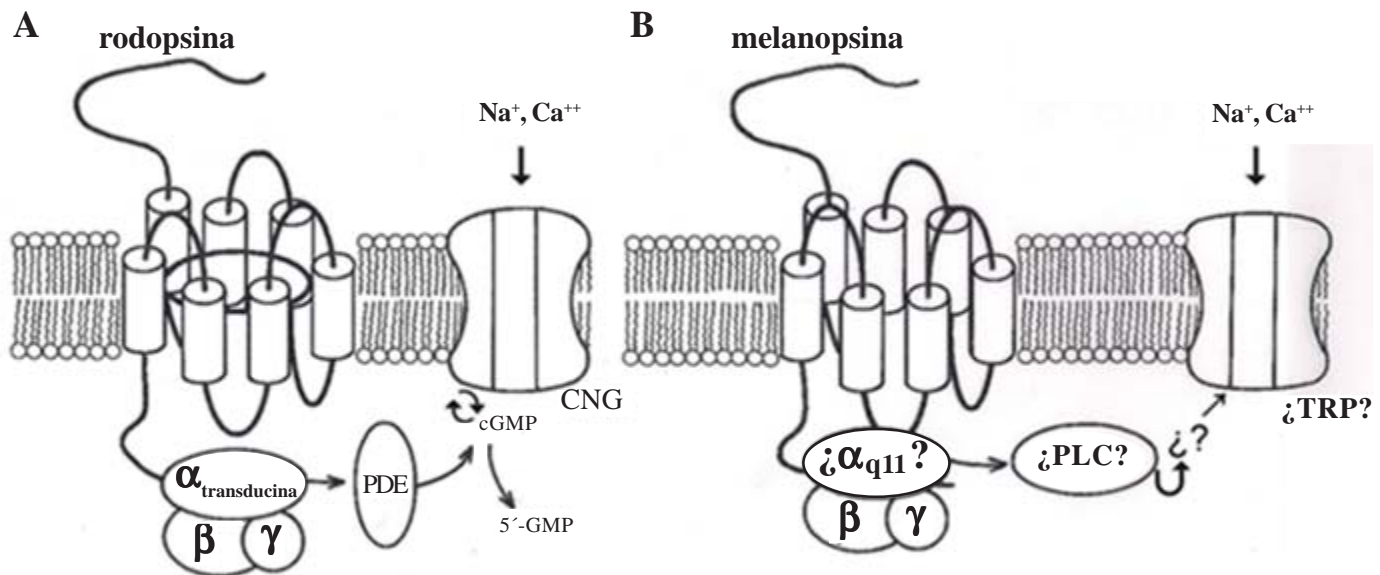


Figura 6. Las opsinas son receptores acoplados a proteínas G. (A) La rodopsina activa a la $\alpha_{\text{transducina}}$, el efector secundario es la fosfodiesterasa del GMP cíclico y el efector final es el canal catiónico activado por nucleótidos cíclicos (CNG). (B) Se propone que la melanopsina activa a una proteína del tipo G_q y que el supuesto efector secundario es una isoforma de la fosfolipasa C (PLC), siendo el efector final un canal del tipo TRP (canales de potencial transitorio). En el texto se discuten las evidencias al respecto.

ontogenia hay una producción super-numeraria de estas células y su proyección al encéfalo está formada antes de que los fotorreceptores sean funcionales; éstos y las células horizontales se diferencian posteriormente y establecen sinapsis recíprocas, mientras que las células bipolares son las últimas neuronas retinianas en diferenciarse.

Los fotorreceptores se diferencian en el ratón en el décimo día de vida (P10) y en la rata en P12. Las células con melanopsina pueden detectarse desde el nacimiento (P0), en número hasta cinco veces mayor al que se encuentra en la etapa adulta. En ambas especies, las ipRGC responden a la estimulación luminosa desde P0, mediante la expresión del gen c-fos en la rata (8) y por la liberación de Ca^{++} de las posas intracelulares en el ratón (15).

En la rata neonata puede detectarse al PACAP en las fibras que inervan a los SCN y las neuronas de estos núcleos expresan c-fos en respuesta a la estimulación luminosa, lo que indica que el tracto retinohipotalámico ya está formado a esta temprana edad (8). La

cantidad de células con melanopsina y la proporción de éstas que responden a la estimulación luminosa se reducen drásticamente en la retina durante P2 a P5, pues las ipRGC atraviesan el mismo proceso de selección neuronal al que está sometido el resto de las células ganglionares. La actividad de las aferencias determina la topología de las zonas encefálicas a las que proyectan y el hecho incontrovertible de que las ipRGC estén activas antes que los fotorreceptores típicos, plantea la interrogante de si esas células pueden influir en la topología de las estructuras encefálicas involucradas en la visión.

Funciones de las ipRGC

La capacidad intrínseca de fototransducción, la proyección monosináptica a los SCN, su actividad desde el nacimiento y el amplio intervalo de intensidad luminosa bajo el cual se activan, convierte a las ipRGC en los fotorreceptores mejor adaptados para informar al organismo respecto a las condiciones luminosas ambientales.

Las diversas cepas de ratones carentes de fotorpigmentos han demostrado que la fotosincronización es una tarea conjunta de las ipRGC y los conos y bastones, lo que aun resta por dilucidar es si las ipRGC son las únicas células retinianas que proyectan directamente al SCN. El análisis de la actividad sináptica de las ipRGC permite concluir que éstas reciben aferencias de las células amacrinas y bipolares y en consecuencia, convergen en ellas la vía de los conos y bastones (12, 13) al igual que en el resto de las células ganglionares. Resulta interesante especular si la señal proveniente de los fotorreceptores clásicos se integra a la respuesta intrínseca a la luz, es decir, si los conos y bastones utilizan a la proyección tendida por las ipRGC para sincronizar directamente a los SCN, o si la vía de conos y bastones utiliza una proyección de células ganglionares típicas.

Es interesante también la posibilidad de que las ipRGC puedan participar en la formación del estímulo visual, al menos en los primates. En el macaco las ipRGC proyectan princi-

palmente a los SCN, pero hay una decusación importante hacia el cuerpo geniculado lateral; por otro lado, las ipRGC del macaco responden a la activación de los conos de longitud de onda corta y los de onda media y larga, es decir, sobre ellas convergen los impulsos generados en los conos azules, verdes y rojos, siendo las únicas células ganglionares que sensan todo el intervalo cromático del estímulo visual (4).

La actividad de las ipRGC se requiere también para el reflejo pupilar. Antes del descubrimiento de las ipRGC, se había determinado que este reflejo requiere la actividad de un fotorreceptor adicional a los conos y bastones, con un pigmento acoplado al 11-cis, es decir, una opsina (2). Algunos estudios posteriores en los mutantes carentes de melanopsina, han demostrado que el reflejo pupilar se deteriora por la carencia de melanopsina y la consecuente inactivación de las ipRGC (3).

Regulación de la actividad de las ipRGC

La síntesis de melanopsina experimenta ciclos circadianos, ya sea en condiciones de luz-oscuridad u oscuridad constante, el ARNm de la melanopsina

se transcribe rítmicamente, con el máximo entre las 12 y las 14 horas del horario subjetivo. La ritmicidad depende de los conos y bastones y de la red sináptica intrarretiniana, y desaparece en animales en los que degeneran los fotorreceptores. Aunque la síntesis del ARNm de la melanopsina se abate en estas condiciones, no desaparecen las células que deberían sintetizarla, ya que pueden detectarse por la presencia del PACAP (revisado en 16).

La dopamina incrementa la síntesis del ARNm de la melanopsina actuando a través de receptores D2 en las ipRGC, lo que se ha demostrado con agonistas específicos de este receptor y mediante la co-localización del ARNm del D2 y de la melanopsina en la rata (16). Aunque son todavía escasos, estos datos indican una compleja interacción intrarretiniana en la producción y actividad de la melanopsina y de las funciones de las ipRGC.

Conclusión

El descubrimiento de la melanopsina y de las ipRGC ha proporcionado fundamento a la idea intuitiva de que la retina media la percepción del transcurso del día a partir de la luminosidad

ambiental, lo que permite al organismo sincronizar su actividad metabólica. Entre los temas más interesantes surgidos por la descripción de las ipRGC está la dilucidación de su mecanismo de fototraducción; describir este proceso enriquecerá nuestra comprensión sobre la interacción proteína-luz y de los mecanismos filogénicos para utilizar esta interacción a favor de la comunicación celular. Sobre todo, el estudio de las ipRGC ha dado lugar a la búsqueda de nuevos fotopigmentos y fotorreceptores retinianos. Dilucidar su existencia y su participación en la percepción visual y en las funciones extravisuales, son objetivos que fortalecen la posición de la retina en la marquesina de la Neurociencia, lugar que ha ocupado desde los inicios de esta disciplina.

Agradecimientos. Agradecemos a S. Hattar (John Hopkins University) por proporcionar el transgénico Melanopsina::Tau::LacZ. Jorge Pérez-León agradece a Rocío Salceda por su hospitalidad y enriquecedora asesoría a lo largo de su carrera. Este trabajo está dedicado a Marisela Aguirre, en tributo a su fulgurante luz.

REFERENCIAS

- Dunlap JC (1999) Molecular bases for circadian clocks. *Cell* 96: 271-290.
- Lucas RJ, Freedman MS, Muñoz M, Garcia-Fernandez JM, Foster RG (1999) Regulation of the mammalian pineal by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. *Science* 284: 506-507.
- Hattar S, Liao H-V, Takao M, Berson DM, Yau, KW (2002) Melanopsin containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science* 295: 1065-1070.
- Dacey DM, Liao HW, Peterson BB, Robinson FR, Smith VC, Pokorny J, Yau KW, Gamlin PD (2005) Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. *Nature* 433: 749-754.
- Dkhissi-Benyahya O, Rieux C, Hut RA, & Cooper HM (2006) Immuno histochemical evidence of a melanopsin cone in human retina. *Inv Ophthal & Vis Sci* 47: 1636-1641.
- Jusuf PR, Lee SCS, Hannibal J & Grünert U (2007) Characterization and synaptic connectivity of melanopsin-containing ganglion cells in the primate retina. *Eur J Neurosci* 26 (10): 2906-2921.
- Warren EJ, Allen CN, Brown RL, Robinson DW. (2006) The light-activated signaling pathway in SCN-projecting rat retinal ganglion cells. *Eur J Neurosci* 23(9): 2477-87.
- Hannibal J & Fahrenkrug J (2004) Melanopsin containing retinal ganglion cells are light responsive from birth. *Neuroreport* 15: 2317-2320.

9. Contin MA, Verra DM & Guido M (2006) An invertebrate-like phototransduction cascade mediates light detection in the chicken retinal ganglion cells. *FASEB J* 20: E1-E9.
10. Bellingham J, Chaurasia SS, Melyan Z, Liu C, Morven P, Iuvone M, Hankins MW, Tosini G, Lucas RJ (2006) Evolution of melanopsin photoreceptors: discovery and characterization of a new melanopsin in nonmammalian vertebrates. *Proc Royal Soc Lond Biol* 4: 1-10.
11. Panda S, Nayak SK, Campo B, Walker JR, Hogenesch JB & Jegla T (2005) Illumination of the melanopsin signaling pathway. *Science* 307: 600-604.
12. Perez-León JA, Warren E, Allen CN, Robinson DW & Brown RL. (2006) Synaptic inputs to retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Eur J Neurosci* 24: 1117-1123.
13. Wong KY, Dunn FA, Graham DM & Berson D (2007) Synaptic influences on rat ganglion-cell photoreceptors. *J Physiol* 582(Pt 1): 279-96.
14. Graham DM, Wong KY, Shapiro P, Frederick C, Pattabiraman K, Berson DM. (2008) Melanopsin ganglion cells use a membrane-associated rhabdomic phototransduction cascade. *J Neurophysiol* 99(5): 2522-32.
15. Sekaran S, Lupi D, Jones SL, Sheely CJ, Hattar S, Yau KW, Lucas RJ, Foster RG, Hankins MW. (2005) Melanopsin-dependent photoreception provides earliest light detection in the mammalian retina. *Cur Biol* 15: 1099-1107.
16. Sakamoto K. , Liu C, Kasamatsu M, Pozdeyev NV, Iuvone M , Tosini G (2005) Dopamine regulates melanopsin mRNA expression intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Eur J Neurosci* 22: 3129-3136.

ESTATUTOS DE LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA, A.C.

La Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C., quedó legalmente constituida el 25 de agosto de 1990, ante la Notaría Pública No. 155.

Los Estatutos presentados en este documento son el producto de la actualización de la versión original del 25 de agosto de 1990, que conforme el artículo cuadragésimo séptimo de los mismos, realizó una comisión y fueron aprobados por la asamblea en el XVI Congreso de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C. celebrada el 5 de agosto de 2008.

ESTATUTOS

DENOMINACIÓN, FUNDACIÓN, OBJETIVOS, ORGANIZACIÓN

ARTÍCULO PRIMERO. Quedó constituida la "ASOCIACION MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUIMICA", denominación que al usarse irá seguida de las palabras "ASOCIACION CIVIL", o de sus abreviaturas "A.C.", la cual deberá registrarse por los siguientes Estatutos.

ARTÍCULO SEGUNDO. Se adopta como fecha de fundación de la Asociación el día dieciocho de agosto de mil novecientos ochenta y nueve.

ARTÍCULO TERCERO. La Asociación tendrá una duración de NOVENTA Y NUEVE AÑOS, contados a partir del 25 de agosto de 1990.

ARTÍCULO CUARTO. La sede de la Asociación será la Ciudad de México, Distrito Federal en concordancia con las leyes de la Secretaría de Hacienda vigentes.

ARTÍCULO QUINTO. La Asociación tendrá por objeto:

- a) Asociar y representar en lo académico a profesionales que en nuestro país practican la docencia de la Bioquímica y disciplinas afines.
- b) Poner a la disposición de sus Asociados elementos que les permitan uniformar, incrementar y mantener un nivel adecuado de la enseñanza de la Bioquímica.

- c) Proponer a las instancias correspondientes actividades relacionadas con la enseñanza de la Bioquímica y disciplinas afines.
- d) Ofrecer un foro de expresión y actualización constante a docentes de la Bioquímica y disciplinas afines, que resulte en la superación de los mismos.
- e) Promover la investigación científica y educativa en Bioquímica y ciencias afines en el país.
- f) Difundir avances, perspectivas, políticas y tendencias en materia de educación bioquímica que puedan ser de interés para los Asociados.
- g) Facilitar a sus Asociados el acceso a textos y a material didáctico de Bioquímica y disciplinas afines.
- h) Promover y ejecutar actividades de apoyo a la enseñanza de la bioquímica como son: congresos, seminarios, talleres, cursos, etc.
- i) Promover la publicación de artículos, revisiones, monografías, manuales de prácticas, libros y diversos materiales de apoyo a la docencia.
- j) Asumir la responsabilidad de la publicación de la Revista de Educación Bioquímica (REB), órgano oficial de la Asociación. La Revista de Educación Bioquímica tendrá un Comité Editorial autónomo e independiente de la Mesa Directiva de la Asociación.

k) Fomentar relaciones con otras agrupaciones e instituciones de índole semejante en el país o en el extranjero.

EL PATRIMONIO

ARTÍCULO SEXTO. La Asociación no podrá tener fines lucrativos ni su capital estará representado por acciones. El patrimonio de la Asociación, incluyendo los apoyos y estímulos públicos que reciba se destinarán exclusivamente a los fines propios de su objeto social, no pudiendo otorgar beneficios sobre el remanente distribuible a persona física alguna o a sus integrantes personas físicas o morales, salvo que se trate, en este último caso de alguna persona moral autorizada para recibir donativos deducibles en términos de la Ley de Impuesto sobre la Renta o se trate de remuneración de servicios efectivamente recibidos. La Asociación no deberá distribuir entre sus Asociados remanentes de los apoyos y estímulos públicos que reciba. Lo estipulado en la presente disposición es de carácter irrevocable.

ARTÍCULO SÉPTIMO. El patrimonio se constituirá con las cuotas de inscripción a sus Congresos y donativos que perciba de instituciones públicas o privadas y de particulares, mismas que serán depositadas en una institución bancaria y de acuerdo a las normas vigentes de la Secretaría de Hacienda.

ARTÍCULO OCTAVO. La Asociación podrá adquirir los bienes que considere necesarios para el cumplimiento de sus objetivos.

ARTÍCULO NOVENO. La Asociación realizará todas las acciones económicas y administrativas apegadas a la normatividad mexicana.

EL CONSEJO CONSULTIVO

ARTÍCULO DÉCIMO. El Consejo Consultivo estará formado por los ex-Presidentes que acepten por escrito formar parte de este Consejo. Asesorará a la Mesa Directiva de la Asociación, además de que podrá sugerir directrices en la conducción de la Asociación, preservación de la memoria de la Asociación y funcionará como Consejo Ético en caso necesario.

ARTÍCULO UNDÉCIMO. En ausencia del Presidente de la Asociación asumirá la dirección y coadyuvará con

el resto de la Mesa Directiva en el proceso de elección de la nueva Mesa Directiva.

LA MESA DIRECTIVA

ARTÍCULO DUODÉCIMO. La Mesa Directiva estará formada por 4 Asociados Numerarios, sus cargos serán honorarios y se estructurarán como sigue: Presidente, Vicepresidente, Secretario-Tesorero y Secretario-Tesorero Adjunto.

ARTÍCULO DÉCIMO TERCERO. El desempeño de los cargos en la Mesa Directiva tendrán una duración de dos años.

ARTÍCULO DÉCIMO CUARTO. La representación legal y social de la Mesa Directiva la tendrá el Presidente; el Secretario-Tesorero lo podrá suplir en caso necesario sin requerir de un poder especial. La firma de todo documento que implique una obligación económica deberá ir autorizado por el Presidente y el Secretario-Tesorero.

ARTÍCULO DÉCIMO QUINTO. Al término de las funciones del Presidente y del Secretario-Tesorero, el Vicepresidente y el Secretario-Tesorero Adjunto asumirán los cargos de Presidente y Secretario-Tesorero respectivamente.

ARTÍCULO DÉCIMO SEXTO. Seis meses antes de la Reunión de Negocios que se realizará durante el Congreso de la Asociación en años pares, la Mesa Directiva enviará a la membresía un comunicado a través de un mensaje enviado por correo electrónico, con un anuncio en el portal cibernético de la Asociación (página de Internet o equivalente) y con un anuncio publicado en la Revista de Educación Bioquímica o en la publicación oficial que exista en su momento, a presentar propuestas de candidatos de Asociados Numerarios para ocupar los puestos de Vicepresidente y Secretario-Tesorero Adjunto. Las propuestas enviadas por los votantes se harán llegar por escrito a la Mesa Directiva acompañadas de un escrito donde los candidatos expresen su consentimiento para ser postulados y anexar a su *curriculum vitae*. La Mesa Directiva analizará la documentación referida, con el fin de certificar que se cubran los requisitos estipulados en la convocatoria antes de dar a conocer la lista final de candidatos elegidos. La elección se realizará durante la Reunión de Negocios en el Congreso de los años pares; en caso de haber Asociados que no puedan asistir a dicha Reunión podrán enviar su voto por mensajería, correo

postal, correo electrónico o fax, en cualquiera de los casos el Asociado deberá incluir su nombre y firma.

ARTÍCULO DÉCIMO SEPTIMO. La Mesa Directiva tendrá amplias facultades para representar, dirigir y administrar los intereses comunes de todo aquello que promueva la realización de los fines sociales que se propugnen, salvo aquellos puntos que por su importancia corresponda tratar y resolver a la Asamblea General de Asociados, de modo no limitativo se señalan a la Mesa Directiva las siguientes facultades:

- a) Celebrar toda clase de operaciones, actos y contratos que se relacionen con los objetos sociales o que faciliten la realización de aquellos, con amplio poder para actos de administración en términos del segundo párrafo del Artículo dos mil quinientos cincuenta y cuatro del Código Civil del Distrito Federal.
- b) Representar a la Asociación en toda clase de asuntos administrativos y judiciales ya sean contenciosos, mixtos o de jurisdicción voluntaria con el poder más amplio, para pleitos y cobranzas en términos del primer párrafo del Artículo dos mil quinientos cincuenta y cuatro y conforme al artículo dos mil quinientos ochenta y siete, ambos del Código Civil del Distrito Federal, con facultades inclusive para absolver y articular posiciones, recusar, desistirse, consentir sentencias y presentar posturas en remate y fuera de él, transigir y comprometer en árbitros, interponer toda clase de recursos, inclusive el de amparo y desistirse de él y para cualquier otro aspecto que la ley exija facultad expresa, aunque no haya quedado comprendida entre las señaladas, pudiendo ejercer estas facultades por medio de Presidente o del Secretario-Tesorero.
- c) Representar a la Asociación en todo acto de dominio, en los términos del tercer párrafo del Artículo dos mil quinientos cincuenta y cuatro del Código Civil en vigor en el Distrito Federal, o su correlativo en el lugar en que se ejercite, debiendo ser ejecutado conjuntamente por los cuatro miembros de la Mesa Directiva de la Asociación.
- d) Representar a la Asociación para suscribir y otorgar cheques, de conformidad con el artículo noveno de la Ley General de Títulos y Operaciones de Crédito, pudiendo ejercer esta facultad, indistintamente cualquiera de los cuatro miembros de la mesa Directiva de la Asociación, sin embargo para realizar la apertura de cualquier tipo de cuenta bancaria es

requisito indispensable que sea realizado conjuntamente por el Presidente y el Secretario-Tesorero.

- e) Convocar a las Asambleas Generales tanto Ordinarias como Extraordinarias, dando a conocer el orden del día.
- f) Organizar anualmente el Congreso de la Asociación.
- g) Citar para sesiones científicas de organización y conmemorativas.
- h) Presentar cada año las cuentas de la Asociación a la Asamblea General para su examen y aprobación de los Asociados.
- i) Otorgar poderes generales o especiales, para pleitos y cobranzas y para actos de administración, con facultad de sustituir y revocar en cualquier tiempo tales poderes, siempre que esto se ajuste a los acuerdos de la Asamblea General.

ARTICULO DÉCIMO OCTAVO. Son atribuciones del Presidente:

- a) Ser el promotor responsable del cumplimiento de los objetivos de la Asociación.
- b) Representar a la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, Asociación Civil.
- c) Convocar a reunión a los Asociados y suscribir la convocatoria junto con el Secretario-Tesorero.
- d) Presidir las reuniones de Asociados.
- e) Presentar en ellas todos los asuntos de trámite y en su oportunidad el informe anual de actividades, programas de trabajo y el presupuesto económico correspondiente.
- f) Designar las comisiones necesarias para el cumplimiento de los objetivos de la Asociación.
- g) Recibir y dar trámite a las sugerencias y solicitudes que se generen en las reuniones de Asociados.
- h) Suscribir junto el Secretario-Tesorero los cortes de caja e informes que la Mesa Directiva deba presentar a los Asociados por el manejo de fondos, así como los contratos, de cualquier clase, que celebre éste por sugerencia de la propia Mesa Directiva o de los Asociados.

ARTÍCULO DÉCIMO NOVENO. Son atribuciones del Vicepresidente:

- a) Coadyuvar a las funciones del Presidente.
- b) Presidir la Comisión de Admisión.
- c) Coordinar la difusión de las actividades académicas de la Asociación.

ARTÍCULO VIGÉSIMO. Son facultades y obligaciones del Secretario-Tesorero:

- a) Levantar las actas de las Reuniones de Negocios Ordinarias y Extraordinarios y firmarlas en unión del Presidente.
- b) Recaudar los fondos que por concepto de cuotas de inscripción a los Congresos, aportaran tanto miembros como no miembros de la Asociación, así como recibir donativos u otro tipo de aportaciones.
- c) Administrar los recursos económicos de la Asociación y tener vigente el registro de los gastos aprobados por la Mesa Directiva o en su caso la Asamblea.
- d) Tener al corriente el Libro de Caja y presentar a la Mesa Directiva cuando lo requiera, un informe del manejo de los fondos a su cuidado para que sea examinado y aprobado.
- e) Presentar en la Reunión de Negocios anual el informe financiero.
- f) Citar a la membresía a las reuniones de la Asociación.
- g) Tener al corriente el registro de miembros de la Asociación.
- h) Preservar los bienes de la Asociación.

LOS ASOCIADOS

ARTÍCULO VIGÉSIMO PRIMERO. La Asociación estará formada exclusivamente por Asociados Numerarios.

ARTÍCULO VIGÉSIMO SEGUNDO. Son facultades y obligaciones de todos los Asociados:

- a) Contribuir a la realización de los fines de la Asociación.
- b) Asistir a las Sesiones Académicas, a las Reuniones

de Negocios y a otras Sesiones para las que sean convocados.

- c) Presentar proyectos, iniciativas y mociones para el mejor funcionamiento de la Asociación.
- d) Acatar los acuerdos aprobados en las Asambleas.
- e) Participar en las comisiones para las que fuera electo.
- f) Presentar en las Sesiones Académicas trabajos relacionados con los objetivos de la Asociación.
- g) Recibir la Revista de Educación Bioquímica.
- h) Recibir información del manejo de los fondos de la Asociación.
- i) Los Asociados podrán votar y ser electos para los cargos de la Mesa Directiva.

ARTÍCULO VIGÉSIMO TERCERO. La calidad de Asociado Numerario es intransferible.

ARTÍCULO VIGÉSIMO CUARTO. Los Asociados sólo podrán ser dados de baja de la Asociación por las siguientes causas:

- a) Por propia decisión solicitándolo por escrito a la Mesa Directiva.
- b) Por falta grave.

LA ADMISIÓN

ARTÍCULO VIGÉSIMO QUINTO. Para ser miembro de la Asociación se requiere ser profesor de Bioquímica o ciencias afines, contar con dos cartas de apoyo de Asociados Numerarios, presentar su solicitud donde indique claramente que leyó los Estatutos de la Asociación y que se compromete a observarlos, además deberá anexar su currículum vitae y ser aprobado por la Comisión de Admisión.

ARTÍCULO VIGÉSIMO SEXTO. La Comisión de Admisión estará formada por:

- a) El Vicepresidente de la Asociación, quien la presidirá y convocará.
- b) Cuatro Asociados Numerarios elegidos por los Asociados.

ARTÍCULO VIGÉSIMO SÉPTIMO. La elección de los miembros de la Comisión de Admisión se hará cada dos años en una Reunión de Negocios y estará sujeta a los ordenamientos que marcan los Estatutos en el Capítulo correspondiente.

ARTÍCULO VIGÉSIMO OCTAVO. Los miembros electos para la Comisión de Admisión, empezarán a ejercer sus funciones inmediatamente después de su elección y rendirán protesta ante el Vicepresidente de la Asociación en su primera reunión oficial.

ARTÍCULO VIGÉSIMO NOVENO. Los integrantes de la Comisión de Admisión elegirán entre sí al Secretario de la misma, quien se encargará de elaborar la minuta de dicha sesión.

ARTÍCULO TRIGÉSIMO. La Comisión de Admisión conocerá, evaluará y dictaminará en votación secreta, sobre la admisión de los nuevos Asociados.

ARTÍCULO TRIGÉSIMO PRIMERO. Para que las resoluciones de la Comisión de Admisión tengan validez, deberán reunirse la totalidad de sus miembros y levantar de inmediato el acta respectiva firmada por todos ellos, sin que necesariamente deban figurar en ella los detalles de las discusiones, pero sí las resoluciones aprobadas.

ARTÍCULO TRIGÉSIMO SEGUNDO. El Presidente de la Comisión de Admisión comunicará al solicitante por escrito el resultado de la evaluación. Así también hará las comunicaciones correspondientes a la Mesa Directiva. El Presidente de la Comisión de Admisión lo comunicará a los Asociados en la Reunión de Negocios Ordinaria, donde se dará la bienvenida oficial a los nuevos miembros.

LAS REUNIONES

ARTÍCULO TRIGÉSIMO TERCERO. Las reuniones de la Asociación serán de dos clases:

- a) Reuniones de Negocios y
- b) Sesiones Académicas.

ARTÍCULO TRIGÉSIMO CUARTO. Las Reuniones pueden ser de carácter Ordinario o Extraordinario.

ARTÍCULO TRIGÉSIMO QUINTO. Las Reuniones de Negocios Ordinarias tendrán por objeto:

- a) Informar a los Asociados Numerarios de las actividades de la Mesa Directiva.
- b) Aprobar las gestiones realizadas por los miembros de la Mesa Directiva en el desempeño de sus cargos.
- c) Discutir los proyectos futuros de la misma que por su importancia corresponda tratar y resolver en esa Reunión.
- d) Elegir a la Mesa Directiva y a la Comisión de Admisión.
- e) Recibir a los nuevos miembros de la Asociación.
- f) Discutir y votar aquellos asuntos que a propuesta de la Mesa Directiva o de los Asociados, se consideren de interés para la realización de los objetivos de la Asociación.

ARTÍCULO TRIGÉSIMO SEXTO. Las Reuniones de Negocios Extraordinarios tendrán por objeto presentar, discutir y resolver aquellos asuntos que por su importancia requieran una reunión especial.

ARTÍCULO TRIGÉSIMO SÉPTIMO. Para que una Reunión de Negocios Ordinaria se declare legalmente instalada en una primera convocatoria, se requiere la presencia de cuando menos el sesenta por ciento de los Asociados. Cuando éste no sea el caso, se hará una segunda convocatoria en un plazo no menor que 30 minutos ni mayor que una semana y la Reunión se llevará a cabo con el número de Asociados que a ella asistan.

ARTÍCULO TRIGÉSIMO OCTAVO. Para las Reuniones de Negocios Extraordinarias en una primera convocatoria, se requiere cuando menos la presencia del cincuenta por ciento de los Asociados. Cuando esto no ocurra se hará una segunda convocatoria en un plazo no menor de 30 minutos ni mayor que una semana, la Reunión quedará legalmente instalada con el número de Asociados Numerarios que a ella concurran.

ARTÍCULO TRIGÉSIMO NOVENO. Las Reuniones de Negocios Ordinarias serán convocadas para llevarse a cabo cada año, durante la celebración del Congreso de la Asociación. Las Extraordinarias se verificarán cuando lo estime conveniente la Mesa Directiva o a petición del cinco por ciento del total de los Asociados.

ARTÍCULO CUADRAGÉSIMO. Las convocatorias para las Reuniones de Negocios contendrán el orden del

día, se harán llegar por medio de la Revista de Educación Bioquímica tanto en papel como en línea y en la página Web de la Asociación al menos con quince días de anticipación.

ARTÍCULO CUADRAGÉSIMO PRIMERO. Las Reuniones de Negocios solo se ocuparán de los asuntos contenidos en el respectivo orden del día. Sus decisiones serán tomadas por mayoría de votos de los Asociados Numerarios presentes.

ARTÍCULO CUADRAGÉSIMO SEGUNDO. Los Asociados tendrán derecho a voz y a voto durante las Reuniones de Negocios.

ARTÍCULO CUADRAGÉSIMO TERCERO. El desarrollo de las Reuniones de Negocios deberá ser asentado en Actas. Estas deberán ser firmadas por los miembros de la Mesa Directiva.

ARTÍCULO CUADRAGÉSIMO CUARTO. Las Sesiones Académicas de la Asociación tendrán por objeto:

- a) Presentar, examinar, discutir y criticar los trabajos originales o los proyectos académicos, tanto de los propios Asociados como de otros profesionales invitados.
- b) Presentar revisiones sobre temas de interés en Bioquímica.
- c) Presentar y discutir los puntos enunciados dentro de los objetivos de la Asociación y otros que así lo ameriten.

ARTÍCULO CUADRAGÉSIMO QUINTO. Las Sesiones Académicas se desarrollarán con el número de Asociados presentes y no se requiere levantar acta de su desarrollo, sólo se consignará su realización.

LAS ELECCIONES

ARTÍCULO CUADRAGÉSIMO SEXTO. Las elecciones para Vicepresidente y Secretario-Tesorero Adjunto y para miembros de la Comisión de Admisión estarán sujetas a los siguientes ordenamientos.

- a) Será necesario que se reúna el sesenta por ciento de los miembros numerarios.
- b) En caso de quórum insuficiente se hará una segunda convocatoria y se procederá a la elección con el número de Asociados que a ella concurran.

- c) Las votaciones serán secretas.
- d) Los escrutinios los realizarán tres Asociados Numerarios elegidos en la reunión, que no sean miembros de la Mesa Directiva.
- e) Los Asociados ausentes podrán enviar su voto por mensajería, correo postal, correo electrónico o fax, en cualquiera de los casos el Asociado deberá incluir su nombre y firma.
- f) Para la elección de Vicepresidente y Secretario-Tesorero Adjunto se realizará una votación inicial con los candidatos que previamente hayan sido registrados y certificados por la Mesa Directiva de la Asociación, de acuerdo con los términos establecidos por el artículo décimo sexto de estos Estatutos.
- g) Para la elección de los componentes de la Comisión de Admisión, se hará una lista de candidatos propuestos por los Asociados y de entre ellos se elegirán a los que obtengan los cuatro primeros lugares en la votación.

LAS MODIFICACIONES A LOS ESTATUTOS

ARTÍCULO CUADRAGÉSIMO SÉPTIMO. Los cambios en la constitución o las reformas a los Estatutos de la Asociación se podrán hacer bajo los siguientes lineamientos:

- a) La Mesa Directiva nombrará una Comisión que evaluará la pertinencia de las modificaciones en los Estatutos; esta Comisión presentará al Presidente los cambios sugeridos.
- b) La Mesa Directiva en pleno analizará los cambios sugeridos y hará las modificaciones pertinentes, generará los documentos y los presentará a la membresía con anticipación a la Reunión de Negocios en donde se discutirán tales cambios.
- c) Se realizará una votación con los Asociados Numerarios que asistan a la Reunión de Negocios y con los votos que habiéndose firmado, hayan sido enviados por mensajería, correo postal, correo electrónico o fax y sólo se tomarán en cuenta los votos que se reciban seis horas antes de la Reunión de Negocios donde se realice la votación.

- d) En la Asamblea se procederá a la votación de las propuestas de modificación de los Estatutos con el número de Asociados que concurran, siempre y cuando la suma de los asistentes y de los votos recibidos con antelación represente el cincuenta por ciento más uno de los Asociados Numerarios.
- e) Los nombres de los Asociados Numerarios que hayan enviado su voto por escrito a través de otro Asociado o lo hayan hecho previo a la Asamblea por mensajería, correo postal, correo electrónico o fax, se harán del conocimiento de la Asamblea. Todos los votos serán secretos, tanto para los Asociados que enviaron de antemano su voto como para los asistentes a la Asamblea.
- f) Los escrutinios los realizarán tres Asociados numerarios elegidos por la Asamblea y que no sean miembros de la Mesa Directiva. Cada voto escrito traído por un socio, enviado por mensajero, por correo postal, por correo electrónico o por fax, deberá ser cotejado con la lista oficial de miembros numerarios de la Asociación. Los votos de aquellas personas que no estén en esa lista serán anulados.

LA DISOLUCIÓN DE LA ASOCIACIÓN

ARTÍCULO CUADRAGÉSIMO OCTAVO. La Asociación se disolverá por consentimiento del setenta y cinco por ciento de los Asociados numerarios presentes en una Reunión de Negocios Extraordinaria y el pleno de la Mesa Directiva y del Consejo Consultivo.

ARTÍCULO CUADRAGÉSIMO NOVENO. La Reunión de Negocios donde se acuerde la disolución de la Asociación, deberá nombrar una Comisión compuesta cuando menos por dos miembros del Consejo Consultivo a fin de cuidar que se cumplan los acuerdos emanados de la propia Reunión en lo relativo a la disolución.

TRANSITORIOS

TRANSITORIOS A

I. El Consejo Directivo inicial se constituye por los siguientes miembros del Comité Editorial del Boletín de Educación Bioquímica: Alfonso Cárabez Trejo, Guillermo Carvajal Sandoval, Alberto Hamabata Nishimuta, Alberto Huberman Wajzman, Carlos Larralde Rangel, Jesús Manuel León Cázares, Enrique Piña Garza, Yolanda Saldaña

Balmori, y Sergio Sánchez Esquivel. Su renovación se iniciará al quinto año de la Fundación de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, Asociación Civil, fecha en la que serán sustituidos por orden alfabético de su apellido. A partir de esa fecha, se llevará a cabo la renovación de dos de sus miembros cada año y así sucesivamente.

II. La admisión de Asociados para la primera inscripción se hará por el propio Consejo Directivo, tras una convocatoria que será publicada en el Boletín de Educación Bioquímica correspondiente al año de 1990.

III. El Consejo Directivo designa por unanimidad de votos como primer presidente de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, Asociación Civil, al Dr. Enrique Piña Garza, quien a su vez designa al Dr. Edmundo Calva Cuadrilla como Vicepresidente y a la Maestra en Ciencias Aída Hernández Tobías, como Secretaria-Tesorera.

..YO PABLO ANTONIO PRUNEDA PADILLA, NOTARIO CIENTO CINCUENTA Y CINCO DEL DISTRITO FEDERAL, CERTIFICO: QUE LA PRESENTE COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL DOCUMENTO CONSTANTE DE DIECIOCHO HOJAS UTILES POR UNO SOLO DE SUS LADOS QUE SE ENCUENTRA AGREGADO CON LA LETRA "C", AL APENDICE DE LA ESCRITURA NUMERO DOCE MIL QUINIENTOS TREINTA DEL PROTOCOLO A MI CARGO ENCONTRANDO QUE CONCUERDA FIEL Y EXACTAMENTE CON ELLA.- DOY FE.- LIC. PABLO ANTONIO PRUNEDA PADILLA, NOTARIO PUBLICO No. 155 DEL D. F. RUBRICA

TRANSITORIOS B

Estos Estatutos son la versión revisada y corregida durante la Asamblea en el XI Congreso de la AMPB, A.C. realizada el 15 de agosto del 2003.

El "Boletín de Educación Bioquímica" cambió de nombre a "Revista de Educación Bioquímica" a partir del volumen 21, quedando registrado dicho cambio ante el Instituto Nacional del Derecho de Autor y ante la Secretaría de Gobernación.

En la misma Asamblea se designó por unanimidad de votos como Presidenta de la Asociación por el bienio 2003-2005 a Yolanda Saldaña Balmori, quien a su vez designa a Rocío Salceda Sacanelles como Vicepresidenta y a Celia Virginia Sánchez Meza como Secretaria Tesorera.

Registrado ante el Notario Público No. 177 Víctor Manuel Mancilla Guerrero el 26 de febrero del 2004.

TRANSITORIOS C

Estos Estatutos son la versión revisada y corregida durante la Asamblea en el XVI Congreso de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C. realizada el 5 de agosto del 2008.

I. Durante la Asamblea realizada en el XV Congreso de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C. el día 10 de agosto de 2007 se designó por unanimidad de votos como Presidenta de la Asociación por el bienio 2007-2009 a Leonor Fernández Rivera-Río, quien a su vez designó a Ana María López Colomé como Vicepresidenta y a Edmundo Chávez Cosío como Secretario-Tesorero.

II. Dada la propuesta de modificación de los presentes Estatutos en relación con los miembros de la Mesa Directiva; lo mencionado en el artículo décimo sexto, por

esta ocasión se modificará y se enviará la convocatoria a principios de 2009 para recibir propuestas para candidatos a los cargos de Vicepresidente y Secretario-Tesorero Adjunto; la votación para esos cargos se realizará en la Reunión de Negocios que se lleve a cabo ese año, durante el XVII Congreso de la Asociación y por esta ocasión la duración de estas personas en el cargo será sólo para el año de 2009-2010.

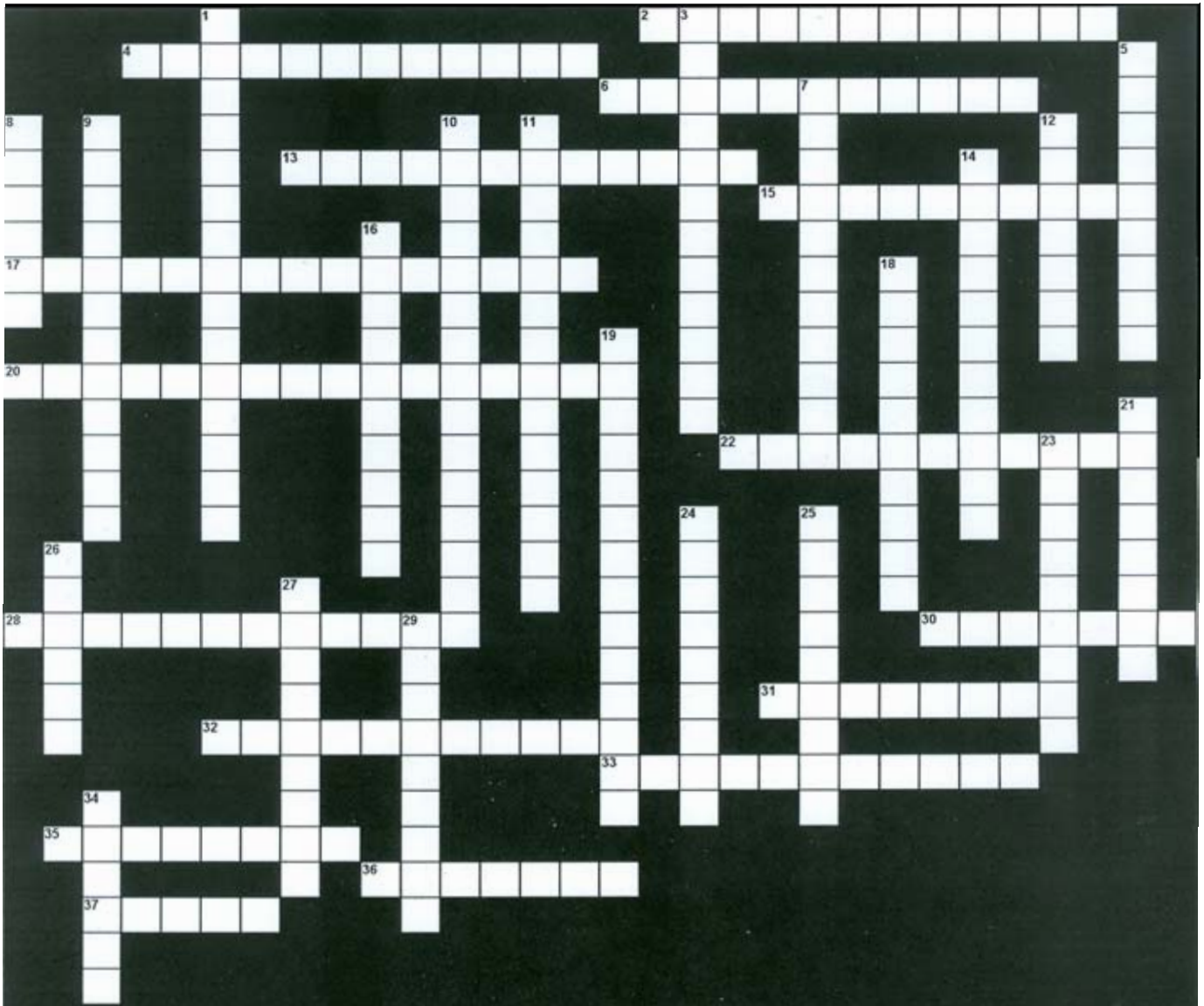
III. El Vicepresidente y el Secretario-Tesorero Adjunto que haya resultado electos en dicha votación participarán en colaboración con la Mesa Directiva actual (Presidente, Vicepresidente y Secretario-Tesorero) y a principios de 2010 se iniciará el proceso propuesto en el artículo décimo sexto con la elección de nuevos Vicepresidente y Secretario-Tesorero Adjunto para el bienio 2010-2012.

IV. En la Reunión de Negocios que se realice en 2010, la Mesa Directiva actual concluirá sus funciones, el Vicepresidente y el Secretario-Tesorero Adjunto elegidos durante 2009 ocuparán los cargos de Presidente y Secretario-Tesorero respectivamente.

CRUCIBIOQ

LIPOPEROXIDACIÓN

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



HORIZONTALES

2 El dieno conjugado capta una molécula de oxígeno y con ello el radical libre se centra en el oxígeno, esta molécula tiene el suficiente poder oxidante para

abstraer un átomo de hidrógeno del ácido graso vecino en la membrana.

4 Ácido graso poliinsaturado (20:4), forma parte de los fosfolípidos de la membrana y es el precursor de los leucotrienos por la vía de la lipooxigenasa y prostaglandinas y tromboxanos por la vía de la ciclooxigenasa.

- 6 Mediante este proceso la molécula de ácido graso poliinsaturado pierde un átomo de hidrógeno, iniciando con ello la ruta de la lipoperoxidación.
- 13 Sustancia que antagoniza el proceso de la oxidación, por ejemplo la vitamina E, la vitamina C, el ácido úrico y los flavonoides entre otros.
- 15 Nombre del ácido que junto con el linoléico y el araquidónico son degradados por la lipoperoxidación mediada por radicales libres, esto hace que se afecte la integridad y funcionalidad de la membrana.
- 17 Se producen cuando la ciclooxigenasa incorpora a su estructura una molécula de oxígeno, los representantes de esta familia según la enzima que participe pueden tener múltiples funciones, muchas de ellas antagónicas -por ejemplo broncodilatadores o broncoconstrictores- participan en la vasodilatación, en la inflamación y en la inhibición de la agregación plaquetaria.
- 20 Reacción autocatalítica donde un radical libre oxida a un ácido graso poliinsaturado transformándolo en radical libre del ácido graso, el que a su vez oxida a otro ácido graso y así sucesivamente, estableciéndose una reacción en cadena lo que impide que los lípidos afectados cumplan con su función biológica.
- 22 La _____ A es la enzima que libera al ácido araquidónico de las lecitinas, una vez liberado se inicia el proceso mediado por la ciclooxigenasa que conduce a la formación de prostaglandinas y tromboxanos.
- 28 Estructuras de 20 átomos de carbono, se originan a partir de la cascada del ácido araquidónico por la vía de la lipooxigenasa, funcionan como reguladores de reacciones inflamatorias y alérgicas, algunos de ellos activan a los leucocitos.
- 30 La presencia de ácidos grasos poliinsaturados le otorgan esta característica a la membrana, lo que le permite llevar a cabo adecuadamente el transporte de sustancias.
- 31 El _____ de hidrógeno una vez sintetizado tiene varios caminos, uno de ellos es producir radica hidroxilo ($\cdot\text{OH}$) y ión hidroxilo (OH^-).
- 32 Proceso repetitivo en el que un ácido graso constituyente de una membrana, es afectado por la acción de un radical libre y después de varias reacciones se encuentra como radical peroxilo (LOO^\bullet), su capacidad oxidante le permite atraer a un hidrógeno del ácido graso vecino, el cual a su vez hará lo propio; de este modo se establece una reacción en cadena.
- 33 Se derivan de la PGH_2 a través de la sintasa correspondiente, el derivado A es un poderoso vasoconstrictor y

agregante plaquetario y facilita la formación de trombos.

- 35 Estructura que delimita los espacios en las células y organelos, con ello regula la concentración interna y externa de metabolitos, permite el transporte controlado a través de sus poros y canales; capta y libera señales y transduce energía, entre otras funciones.
- 36 Se producen cuando los aldehídos (acetaldehído, malondialdehído u otro) reaccionan con las proteínas estructurales y forman bases de Schiff, lo que bloquea la actividad proteica.
- 37 Siglas en inglés con las que se identifican a las sustancias que son producto de la lipoperoxidación y que reaccionan con el ácido tiobarbitúrico; el producto más identificado es el malondialdehído.

VERTICALES

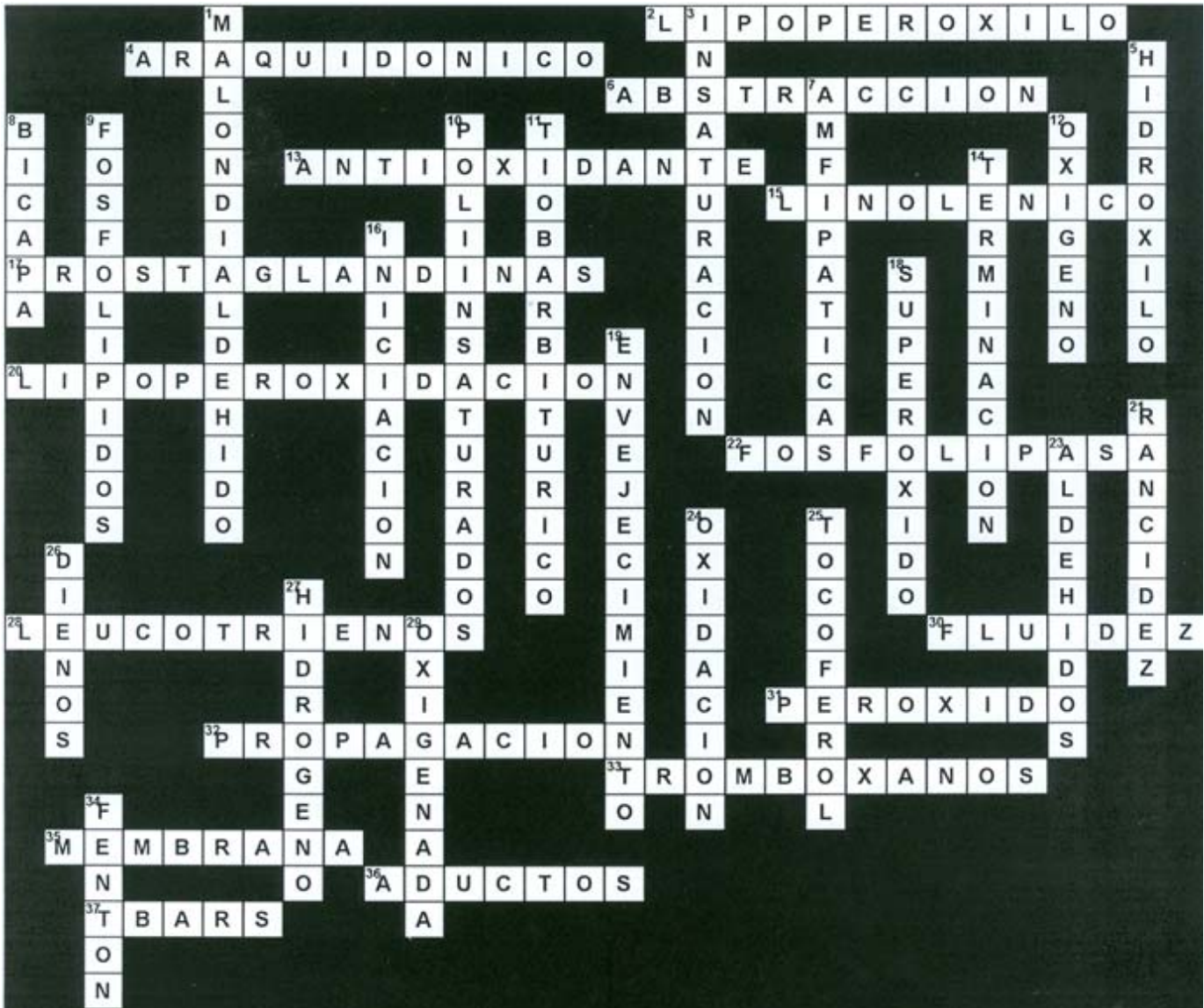
- 1 Aldehído que es un producto tóxico derivado de la oxidación de los lípidos debido a que puede formar aductos con las proteínas; es ampliamente utilizado como marcador de la lipoperoxidación.
- 3 El grado de _____ de los ácidos grasos presentes en los fosfolípidos le confieren fluidez a la membrana.
- 5 Es un potente oxidante citotóxico que se produce en la reacción de Fenton, es el radical libre que abstrae un átomo de hidrógeno de los ácidos grasos poliinsaturados para iniciar la lipoperoxidación.
- 7 Los lípidos de la membrana son moléculas _____ ya que contienen regiones hidrocarbonadas con poca afinidad por el agua, además de una parte polar la cual es soluble en ella; estas características son las que les permiten a los lípidos agregarse para constituir la bicapa.
- 8 Es la base estructural de las membranas plasmáticas y en ella participan los ácidos grasos de los fosfolípidos que satisfacen sus necesidades de hidrofiliidad e hidrofobicidad.
- 9 Junto con las proteínas constituyen la estructura básica de las membranas; los fosfoglicéridos son parte de este grupo y están formados por un residuo de glicerol, dos ácidos grasos que generalmente son poliinsaturados, un residuo de fosfato y una base nitrogenada que puede ser colina, serina o etanolamina.
- 10 Este tipo de ácidos grasos son importantes en la constitución de las membranas, los mamíferos no pue-

den sintetizar algunos de ellos razón por la cual deben ser incluidos en la dieta.

- 11 Una técnica muy utilizada como índice de la lipoperoxidación es cuando reacciona el malondiadehído con dos moléculas de este ácido y se forma un pigmento rosado que absorbe a 532 nm.
- 12 Molécula indispensable para la vida y paradójicamente es responsable de una buena parte de las reacciones en las que participan los radicales libres y que pueden ocasionar numerosas patologías como: cáncer, aterosclerosis, Alzheimer y Parkinson entre otras.
- 14 Etapa de la lipoperoxidación en la que un radical libre lipídico reacciona con otra molécula que se encuentra en las mismas condiciones de ser radical libre, o bien cuando un antioxidante como el α -tocoferol dona el protón faltante.
- 16 Primera etapa de la lipoperoxidación, en donde por la participación de un radical libre de oxígeno, se daña a un ácido graso poliinsaturado de la membrana al abstraérsele un átomo de hidrógeno.
- 18 Se produce cuando el Fe^{2+} de una proteína como la hemoglobina dona un electrón a la molécula de oxígeno. Posteriormente esta molécula, con la presencia de dos protones da lugar al peróxido de hidrógeno (H_2O_2).
- 19 La lipoperoxidación en las células animales es incrementada en individuos con el proceso de _____, con enfermedades o con la administración de tóxicos.
- 21 Es ocasionada por la presencia de oxígeno en aceites y grasas almacenadas, debido a este proceso se modifica el sabor, el olor, el color y la viscosidad de las grasas.
- 23 Entre los productos de la lipoperoxidación se incluyen a varios miembros de este grupo entre ellos están: malondiadehído ($\text{O}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{O}$), 4-hidroxinonenal ($\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}-\text{OH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{O}$), glioxal ($\text{O}=\text{CH}-\text{CH}=\text{O}$), crotonaldehído ($\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{O}$) y acroleína ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{O}$) entre otros.
- 24 Proceso que se realiza en las siguientes condiciones: a) Con la captación de oxígeno se produce agua en la célula, b) Mediante el cual los alimentos van a ser responsables de la producción de energía y c) Las grasas almacenadas se enrancian.
- 25 La forma α , es la más común de la vitamina E, es un antioxidante liposoluble y uno de los principales protectores de las membranas contra el daño que les ocasionan los radicales libres.
- 26 Los _____ conjugados son moléculas con dos dobles ligaduras alternas, se producen mediante un rearrreglo molecular luego que se ha formado un radical libre de ácido graso centrado en un carbono.
- 27 Átomo que es secuestrado cuando un radical libre, generalmente el radical hidroxilo ($\cdot\text{OH}$), lo abstrae del ácido araquidónico que forma parte de los fosfolípidos de la membrana.
- 29 La llamada agua _____ se produce por la dismutación del radical superóxido, a través de la reacción de Fenton produce al radical hidroxilo. En condiciones fisiológicas puede ser procesada por la catalasa y producir oxígeno y agua.
- 34 Nombre de la reacción mediante la cual el peróxido de hidrógeno celular, en presencia de Fe^{2+} da lugar al radical hidroxilo ($\cdot\text{OH}$), el más agresivo de todos los radicales libres.

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ LIPOPEROXIDACIÓN

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