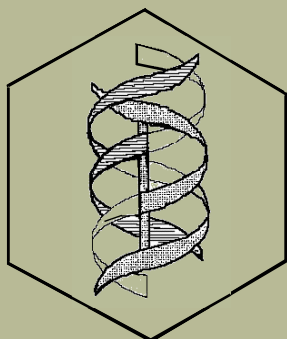


REB 2010

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. 29

No. 4

DICIEMBRE 2010

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

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; 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

POR UNA DIVULGACIÓN CIENTÍFICA SIN AMARILLISMO Graciela Meza Ruíz.....	109
--	-----

ARTÍCULOS

IMPORTANCIA DE LA GRASA PARA LA SUPERVIVENCIA EN EL AYUNO, VISTA A TRAVÉS DE UNA ENZIMOPATÍA Aurelio Mendoza Medellín.....	111
---	-----

LA INTERNET COMO RECURSO DIDÁCTICO PARA LA ENSEÑANZA Y EL APRENDIZAJE DE LA BIOLOGÍA Javier Gutiérrez-Jiménez, María Adelina Schlie-Guzmán, Lorena Mercedes Luna-Cazáres, Daniel Díaz-Pérez y Dolores Guadalupe Vidal-López.....	120
---	-----

LA MEMBRANA PLASMÁTICA: MODELOS, BALSAS Y SEÑALIZACIÓN Ulises Meza, Ana Catalina Romero-Méndez, Yamhilette Licón y Sergio Sánchez-Armáss.....	125
--	-----

OTRAS COMUNICACIONES

CRUCIBIOQ ENZIMAS: LIGASAS Yolanda Saldaña Balmori.....	135
---	-----

CONVOCATORIA DE LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA, A. C.....	137
---	-----

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ ENZIMAS: LIGASAS Yolanda Saldaña Balmori.....	138
---	-----

ÍNDICE ANUAL DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA 2010.....	139
---	-----

INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....	142
---	-----

EDITORIAL

POR UNA DIVULGACIÓN CIENTÍFICA SIN AMARILLISMO

La divulgación científica es una necesidad actual y pretende comunicar los avances del quehacer científico (o de alguna otra disciplina atisbada con rigor científico) a la población en general o para que estudiantes, docentes e investigadores enriquezcan su acervo de conocimientos examinando el área de trabajo de investigación de cada uno de los especialistas. En general, se invita a los expertos a narrar sus experiencias en términos sencillos, a menudo coloquiales, comprensibles para un mayor número de personas con una cultura general limitada. Nadie dice que a fuerza de ser sencillo tendría que ser confuso o sin profundidades.

De las distintas maneras de percibir el mundo, la más confiable es la científica, porque está basada en hechos comprobados. Las aseveraciones científicas son el resultado de discusiones rigurosas entre los pares utilizando argumentos sustentados en hallazgos previos. Es obligación de los científicos describir estos conceptos de acuerdo con la tecnología utilizada y actualizarlos de acuerdo al avance de la misma, por lo que un mismo tema es tratado una y otra vez de conformidad con los avances cronológicos.

La promoción de la cultura científica es indispensable y su divulgación se ha incrementado en forma exponencial. Así como afirmamos que un país sin ciencia no tiene ninguna oportunidad de salir adelante, también sostenemos que tiene que darla a conocer, sólo que a veces utiliza metodología para su divulgación que no es necesariamente la correcta.

A este respecto está de moda mezclar términos religiosos con datos científicos, o al menos que tienen que ver con la ciencia o disciplinas afines. Esta práctica es una burda copia de actividades publicitarias con técnicas de mercado (mercado-tecnia) a veces amarillistas, usadas para atrapar la atención de un gran número de lectores incautos y hacerles creer que recibirán información de primera línea, en términos científicos, de algunos misterios que todavía permanecen desconocidos. Por ejemplo, llegó a mis manos el título de un reciente libro de José Luis Trueba relacionado con los centenarios que celebramos en el 2010, y que trata sobre Miguel Miramón, personaje histórico muy desprestigiado por su asociación con la llegada

de Maximiliano, intitulado "La derrota de dios". El autor aclara que se tomó la libertad de así titular su libro, en vez de "La Derrota de la iglesia y del catolicismo militante del siglo XIX en México", porque era un título muy largo, pero más bien, creo que fue por seguir la controversia cada vez más acendrada entre los conceptos ciencia y religión.

Nunca hubo oposición entre fe y razón pero siempre ha habido oposición entre lo que afirman personas con una formación científica (a veces también llamada fe cientista *) y lo que defienden personas con antecedentes religiosos (fe religiosa).

La literatura está llena de frases acuñadas en el pasado para dar a conocer adelantos tecnológicos que permitieron entender más a la materia viva. En especial han sido exitosas algunas con una connotación religiosa, por ejemplo el dogma central (dogma – creencia individual o colectiva no sujeta a ninguna prueba de veracidad), refiriéndose a la asociación entre ADN → ARN → Proteína, que después fue refutado porque también es reversible.

También se ha usado mucho la frase "Jugando a ser Dios" ("playing God"), lo mismo que "el protocolo de Dios". En inglés "to play" se refiere generalmente a una actividad "poco seria, de diversión" que no es necesariamente lo que quiso decir el que acuñó la frase en referencia a alguien que se dedica al desarrollo de macromoléculas sintéticas con el ánimo de entender cómo funcionan las biomoléculas, y con ese conocimiento, quizá en el futuro llegar a sintetizar una forma de vida primitiva que sea útil en la producción de alguna sustancia curativa (por ejemplo la síntesis de insulina recombinante por una bacteria).

El uso de esa frase es muy desafortunado, como lo es el empleo de la palabra protocolo que tiene muchas acepciones, lo que puede causar confusión en el que la lee. (Protocolo – código de conducta, reglas para un comportamiento adecuado; acuerdo formal; manuscrito original de un documento. De la Academia de la Lengua: a) manuscrito autorizado por un notario b) Acta o cuaderno de actas de un asunto c) Regla ceremonial, d) Plan escrito y detallado de un experimento científico. Esta última

*el lector que quiera profundizar sobre este dilema, puede consultar "ciencia y religión" en el buscador Google.

descripción podría usarse con mayor corrección que la que se acuñó. En contraposición, Stephen Hawking, el célebre astrofísico británico, no necesitó implicar nada religioso o sensacional en su nuevo libro "The grand design" (el gran diseño) en el que explica las bases físicas del origen del universo y ha tenido un gran éxito de ventas. Esto demuestra que un hecho científico bien comunicado puede ser también un éxito literario.

Una de las características distintivas de la ciencia es que, a través de entender la naturaleza, nos permite modificarla (por ejemplo a través de la biotecnología). En esto radica su poder (y su peligro) y por ello las personas con pocos conocimientos le temen, por tanto, sólo les llama la atención un asunto que se presenta en forma engañosa y con un título muy superficial.

La relación entre la religión y la ciencia es innegable, pero es una relación conflictiva, y en apariencia, opuesta. La ciencia desarticula las cosas para conocer cómo funcionan. La religión las junta para ver qué significan; son dos empresas intelec-

tuales distintas incluso últimamente se postula que su comprensión ocupa diferentes hemisferios en el cerebro.

La ciencia requiere adoptar una postura naturalista y laica que excluya la creencia en seres sobrenaturales. Eso no implica negar la existencia de un dios, pero sí dejar tal creencia fuera del ámbito del trabajo. Hay que reconocer que muchos científicos son ateos (no creen en la existencia de un dios), ó agnósticos (no saben si existe) o religiosos declarados; sin embargo, todos dejan de lado tal posibilidad mientras trabajan. Tal vez si siguiéramos el ejemplo de Hawking contribuiríamos a que nuestras actividades de divulgación científica fueran más objetivas, evitando caer en el amarillismo con tal que el público en general se interese en temas científicos.

Dra. Graciela Meza Ruíz
División de Neurociencias
Instituto de Fisiología Celular, UNAM.

IMPORTANCIA DE LA GRASA PARA LA SUPERVIVENCIA EN EL AYUNO, VISTA A TRAVÉS DE UNA ENZIMOPATÍA*

Aurelio Mendoza Medellín

Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México.
Toluca, Estado de México, México. Correo E: menmeau777@hotmail.com

RESUMEN

El ayuno y el estrés metabólico activan la oxidación de ácidos grasos para dar soporte energético al organismo, generando cantidades importantes de cuerpos cetónicos en la persona normal. Cuando se halla deficiente la acil-CoA deshidrogenasa de cadena media se afecta la oxidación de ácidos grasos, impidiendo la producción de acetil-CoA y por lo tanto de cuerpos cetónicos, con la acumulación de metabolitos que no pueden seguirse oxidando. Los pacientes con dicha deficiencia enzimática sometidos a ayuno o estrés metabólico presentan hipoglucemia hipocetogénica con compromiso neurológico severo. Éste se debe a la hipoglucemia que aparece por sobreutilización de glucosa al no disponer el organismo de la energía derivada de la grasa, y al amonio que se acumula debido a que no se transforma en urea por la afección hepática que se asocia con la alteración metabólica.

ABSTRACT

Both starvation and metabolic stress activate fatty acid oxidation in order to support energetically the organism, yielding important amount of ketone bodies in normal subjects. In patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, the fatty acid oxidation can not be completed and both acetyl CoA and ketone bodies are not produced. In addition, metabolites which can not suffer further oxidation are accumulated and are responsible for hepatic damage associated with no transformation of ammonia into urea. Patients on starvation or metabolic stress develop hypoketogenic hypoglycemia with severe neurological compromise. Neurological alterations are due to both hypoglycemia itself, which occurs as a consequence of excessive utilization of glucose because of the unavailability of fat-derived energy, and hyperammonemia due to hepatic damage.

INTRODUCCIÓN

La supervivencia de los organismos depende estrictamente del aporte energético, para lo cual deben encontrarse disponibles combustibles biológicos que, al ser oxidados, liberan su energía para ser conservada en forma de ATP y de otros nucleótidos similares, con cuya participación pueden ocurrir los múltiples procesos celulares demandantes de energía.

Entre los principales combustibles biológicos se encuentran los ácidos grasos, sustancias que,

gramo por gramo, contienen más del doble de la energía de los carbohidratos y las proteínas. El tejido adiposo es el tejido especializado que almacena ácidos grasos, para lo cual los esterifica con glicerol, convirtiéndolos en triacilgliceroles. La utilización de la grasa almacenada se activa fundamentalmente en el ayuno, condición en la cual los triacilgliceroles se hidrolizan, liberándose los ácidos grasos a la circulación sanguínea, por medio de la cual llegan a los distintos tejidos que pueden utilizarlos.

El propósito de este artículo es destacar la

PALABRAS CLAVE:

Hipoglucemia, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media, ayuno, estrés metabólico, hipocetogénesis, hiperamonemia

KEY WORDS:

Hypoglycemia, medium chain-acil-CoA dehydrogenase deficiency, starvation, metabolic stress, hypoketogenesis, hyperammonemia

importancia de la utilización energética de los ácidos grasos a la luz de las manifestaciones patológicas que se presentan cuando dicho proceso no puede llevarse a cabo por deficiencia de una de las enzimas involucradas.

UTILIZACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS

Poco después de que se secretan glucagon o adrenalina, estas hormonas se unen a los receptores específicos que se encuentran en la membrana de los adipocitos (receptores β en el caso de la adrenalina), detonando desde la superficie celular un mecanismo de señalización intracelular que culmina con la activación por fosforilación de la lipasa sensible a hormonas (LSH). La perilipina, proteína que rodea los glóbulos grasos dentro de los adipocitos, también es fosforilada en las condiciones mencionadas, lo cual detona dos efectos importantes, la translocación de la LSH activa del citosol a los glóbulos lipídicos rodeados por la perilipina (1) y una remodelación de las gotillas de grasa, que se dividen en infinidad de micro-gotillas, facilitando así la actividad lipolítica (2).

Una vez acondicionada la célula para la lipólisis, la LSH, inicia la hidrólisis de los triacilgliceroles almacenados, lo cual provoca un flujo de ácidos grasos de cadena larga hacia la circulación, donde forman complejos con moléculas de albúmina para ser movilizados a los tejidos capaces de utilizarlos energéticamente.

Al ser incorporados a las células, los ácidos grasos quedan unidos a proteínas fijadoras de ácidos grasos que facilitan su manejo intracelular (3). La forma activa de los ácidos grasos en el medio intracelular es el acil-CoA, que se forma al reaccionar el ácido graso con la coenzima A, por medio de la catálisis de la enzima acil-CoA sintetasa (Fig. 1).

El catabolismo de los ácidos grasos se lleva a cabo en las mitocondrias. Sin embargo, los grupos acil-CoA formados a partir de ellos no tienen acceso al interior de estos organelos y es necesario que se conviertan en acil-carnitina,

los cuales sí pueden permear la membrana interna para incorporarse a la matriz mitocondrial y una vez en ese espacio, los grupos acil-CoA vuelven a formarse (Fig. 2), y se constituyen así en sustratos de la β -oxidación.

β -OXIDACIÓN

La β -oxidación es un proceso catabólico a través del cual los grupos acil-CoA intramitocondriales se transforman en acetil-CoA (grupo acilo del ácido acético), sustancia clave del metabolismo energético aeróbico, ya que es la sustancia alimentadora del ciclo de Krebs, vía fundamental para quemar combustibles biológicos y así canalizar su energía hacia la formación de ATP.

La β -oxidación es un proceso repetitivo por el cual, en cada ciclo se reduce la longitud del ácido graso en dos carbonos, que se liberan en forma de acetil-CoA. Las reacciones involucradas en el proceso se esquematizan en la figura 3, donde puede observarse que al terminar un ciclo se forma una molécula de acetil-CoA y el ácido graso remanente queda formando un grupo acil-CoA con dos carbonos menos respecto al original.

Aunque tejidos como el músculo esquelético, el músculo cardíaco y el hígado utilizan siempre ácidos grasos como fuente energética, los utilizan en mayor medida durante el ayuno. Por el contrario, otros tejidos no son capaces de utilizar directamente ácidos grasos, destacando entre ellos el cerebro, que depende normalmente de la glucosa para satisfacer sus requerimientos energéticos. Para el soporte energético de los tejidos que dependen de la glucosa en un contexto metabólico aeróbico (cerebro) o anaeróbico (eritrocitos, córnea, cristalino, ciertas zonas de la retina, médula renal, testículos y leucocitos) (4), durante el ayuno se activan en el corto plazo mecanismos que permiten al hígado formar glucosa a partir de otras sustancias, de manera relevante a partir de aminoácidos glucogénicos que liberan los tejidos hacia la sangre

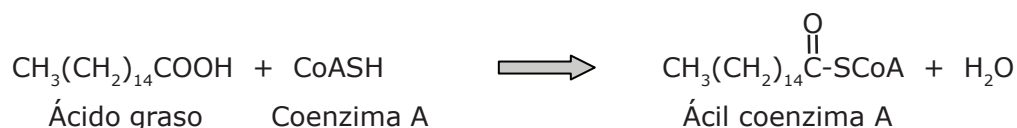
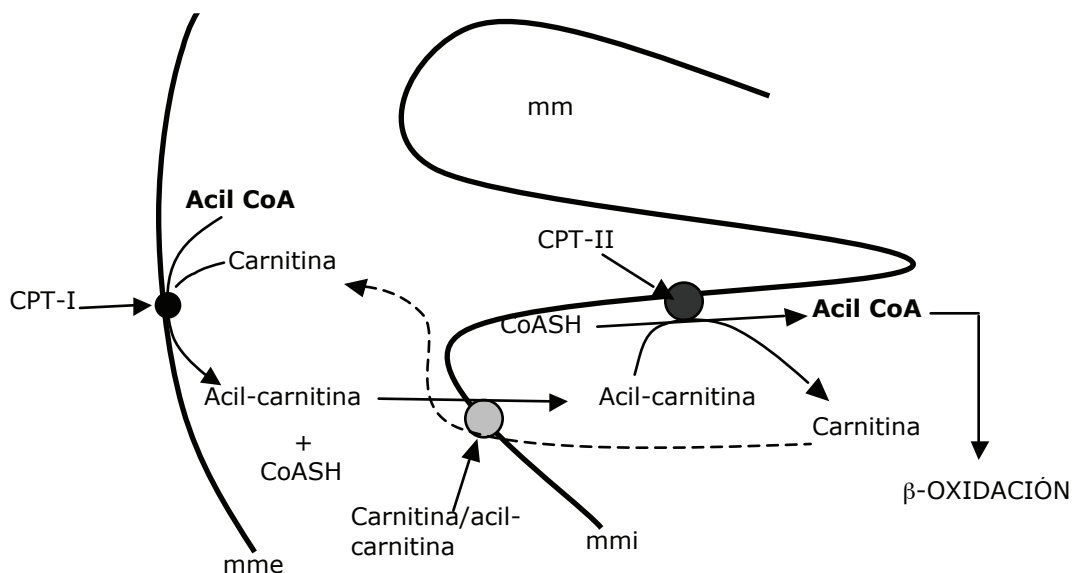


Figura 1. Activación de un ácido graso, catalizada por la enzima acil-CoA sintetasa o ácido graso tiocinasa, asociada a la membrana mitocondrial externa. Se utilizó el ejemplo del ácido palmítico, que se transforma en palmitoil CoA. Los grupos acil-CoA pueden formarse a partir de cualquier ácido graso, aunque el tejido adiposo solamente contiene ácidos grasos de cadena larga, fundamentalmente de 16 y 18 carbonos, formando triacilgliceroles. Por lo tanto durante el ayuno son estos ácidos grasos los que se activan en los tejidos para ser utilizados como fuente de energía.

Figura 2. Incorporación de ácidos grasos unidos a carnitina a la matriz mitocondrial. El efecto neto es la incorporación de los grupos acil-CoA. Carnitina palmítoil transferasa I (CPT-I); carnitina palmítoil transferasa II (CPT-II); membrana mitocondrial externa (mme); membrana mitocondrial interna (mmi); matriz mitocondrial (mm).



(especialmente el músculo esquelético) y del glicerol, que se produce por la actividad lipolítica en el tejido adiposo. El lactato también es una sustancia que se convierte en glucosa, pero no se produce en mayor cuantía durante el ayuno, por lo cual su participación en la adecuación

metabólica al ayuno no es tan importante como la de los aminoácidos y el glicerol.

Conforme se extiende el periodo de ayuno, las dos grandes respuestas orgánicas, la utilización de grasa y la utilización de glucosa sintetizada a partir de aminoácidos y otras sustancias, se

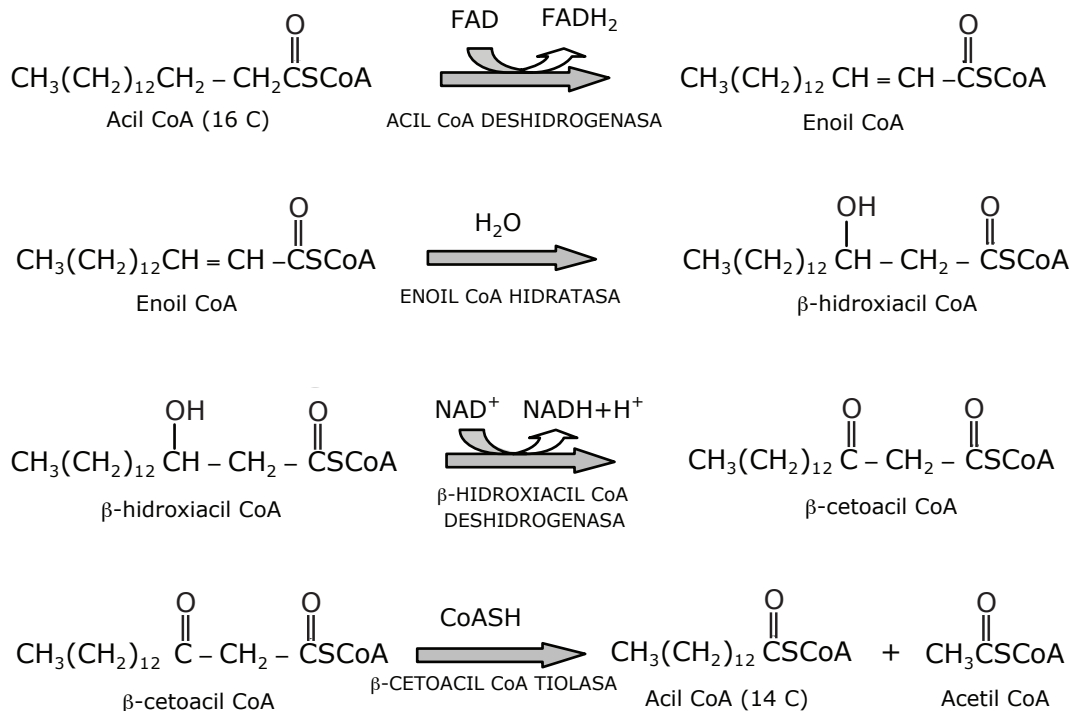
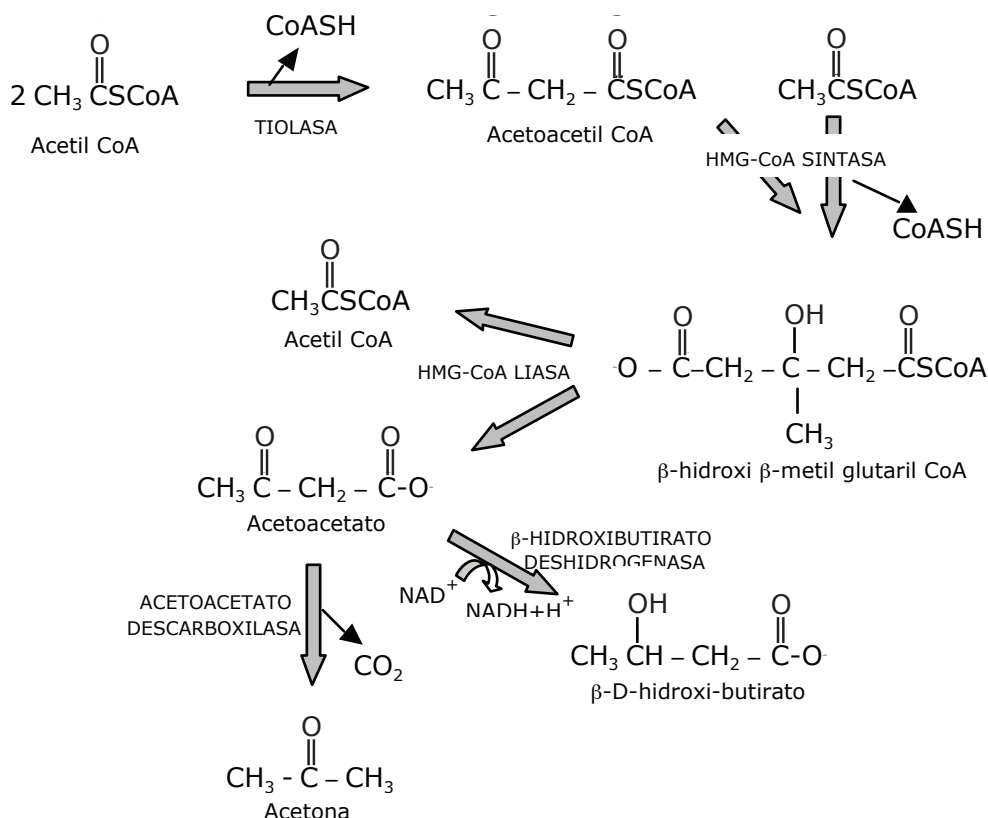


Figura 3. Reacciones que configuran la β-oxidación, ruta metabólica a través de la cual los ácidos grasos de cadena larga (como grupos acil-CoA), se catabolizan a acetil-CoA. La figura muestra la primera vuelta de la β-oxidación del ácido palmítico, con 16 carbonos. Al término de la cuarta reacción se libera una molécula de acetil-CoA (2 carbonos) y un nuevo grupo acil-CoA, con 14 carbonos (ácido mirístico), mismo que es procesado a través de reacciones similares para formar una segunda molécula de acetil-CoA y un ácido de 12 carbonos (ácido láurico). El catabolismo sigue ocurriendo en la misma forma hasta que el ácido original se ha transformado completamente en acetil-CoA (8 moléculas para el caso del ácido palmítico) después de 7 vueltas.

Figura . Vía metabólica que forma cuerpos cetónicos en las mitocondrias hepáticas. La vía se inicia con la combinación de acetil-CoA mitocondrial para formar sucesivamente acetoacetil-CoA y β -hidroxi β -metil glutaril CoA, generándose posteriormente el primer cuerpo cetónico, acetoacetato, al tiempo que se libera una molécula de acetil-CoA. El acetoacetato es precursor de los otros dos cuerpos cetónicos: por reducción se convierte en β -D-hidroxi-butarato y en menor grado se descarboxila y produce acetona.



modulan de manera tal que se limita el gasto de aminoácidos y se aumenta la utilización de grasa (5). Esto permite conservar durante más tiempo las proteínas de los tejidos, lo cual tiene sentido si se considera que las proteínas no son una forma de almacenamiento de aminoácidos ni de energía, sino que cada una de ellas tiene una función que cumplir en el contexto fisiológico. En cambio, la función primordial de la grasa es la reserva energética.

Al mismo tiempo el cerebro se adapta a las nuevas condiciones y en una medida muy importante disminuye su demanda de glucosa para metabolizar en su lugar sustancias de pequeño peso molecular e hidrosolubles que, a diferencia de los ácidos grasos, pasan fácilmente la barrera hematoencefálica: los cuerpos cetónicos (5).

CETOGENÉISIS

Cuando la insulinemia es baja, el hígado forma cuerpos cetónicos a partir de acetil-CoA. En estas condiciones, en el tejido adiposo se halla activa y en aumento la lipólisis, liberando cantidades crecientes de ácidos grasos. Una importante cantidad de estas sustancias es captada por el hígado, donde se activa la β -oxidación, con la consecuente producción de acetil-CoA. Al estar bloqueadas las vías anabólicas que podría

seguir la acetil-CoA, como son la síntesis de ácidos grasos y de colesterol por la ausencia de insulina y la desactivación consecuente de las enzimas reguladoras de dichos procesos, la acetil-CoA se canaliza hacia la formación de cuerpos cetónicos, es decir acetoacetato, β -D hidroxibutarato y acetona (Fig. 4).

El acceso de la acetil-CoA al ciclo de Krebs en las mitocondrias hepáticas solo ocurre en la medida en que se encuentre disponible el oxalacetato, metabolito con el que reacciona para dar inicio a dicho ciclo. Durante el ayuno, el oxalacetato intramitocondrial en los hepatocitos tiende a disminuir puesto que, además de ser un metabolito necesario para el ciclo de Krebs, también es una pieza fundamental de la gluconeogénesis, proceso a través del cual se forma glucosa a partir de los aminoácidos y otras sustancias. De hecho, la enzima que combina oxalacetato con acetil-CoA, llamada citrato sintasa, tiene un diseño molecular que le permite unir acetil-CoA únicamente si previamente ha unido oxalacetato (6), de tal manera que al no haber oxalacetato disponible, la acetil-CoA queda libre para transformarse en cuerpos cetónicos. La figura 6 muestra los elementos reguladores de este contexto metabólico.

No debe perderse de vista que la β -oxidación es un proceso que aporta en cada vuelta cofac-

tores reducidos ($\text{NADH} + \text{H}^+$ y FADH_2) como puede verse en la figura 3. Estos elementos también se producen en el ciclo de Krebs, ya que son necesarios para la generación de ATP en las mitocondrias y si bien la escasez de oxalacetato limita la reducción de cofactores por el ciclo de Krebs, los que produce la β -oxidación se aplican eficazmente a la formación de ATP, lo que ayuda a cubrir la demanda energética de los propios hepatocitos.

Los cuerpos cetónicos pasan del hígado a la circulación sanguínea y se distribuyen a través de ella para ser captados por diversos tejidos, donde el acetoacetato y el β -D hidroxibutirato vuelven a ser transformados en las mitocondrias en acetil-CoA mediante dos y tres reacciones, respectivamente (Fig. 5). La facilidad con la cual los cuerpos cetónicos se transforman en acetil-CoA es la causa de que a dichas sustancias se les refiera como acetil-CoA circulante.

Al extenderse el periodo de ayuno, el cerebro sufre una adaptación metabólica consistente en disminuir la utilización de glucosa y aumentar la utilización de cuerpos cetónicos. Esto se manifiesta claramente en que a los 3 días de ayuno el 30% del requerimiento energético del cerebro es satisfecho por cuerpos cetónicos, mientras que en un ayuno de 40 días dichas sustancias llegan a cubrir el 70% (7). Los cuerpos cetónicos que no utiliza el cerebro son utilizados por otros tejidos con metabolismo aeróbico, particularmente el músculo esquelético y el cardíaco (7), o se eliminan por la orina.

A pesar del suministro de cuerpos cetónicos, el cerebro sigue dependiendo en un grado significativo del aporte de glucosa, lo cual se hace patente por el hecho de que la hipoglucemia marcada se asocia con alteraciones neurológicas que pueden producir estado de coma, entidad clínica de gran riesgo para la vida. Debido a esto, la gluconeogénesis debe mantenerse activa en un grado suficiente para preservar la viabilidad del organismo.

VARIEDAD DE ACIL-COA DESHIDROGENASAS

Para cada reacción de la β -oxidación existen varias enzimas que intervienen según el tamaño de los intermediarios que han de procesarse. Así, en la reacción de deshidrogenación de grupos acil-CoA, intervienen al menos 3 acil-CoA deshidrogenasas distintas, aunque todas asociadas con FAD. En el hígado, una de ellas la acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (ACDCL) cataliza la deshidrogenación de ácidos grasos con 12 a 18 carbonos; otra la acil-CoA deshidrogenasa

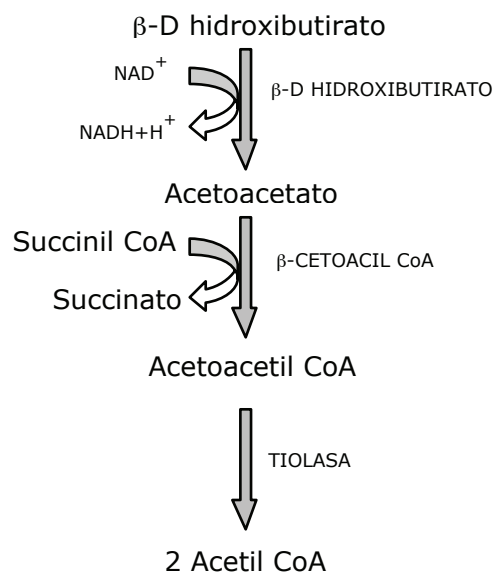


Figura 5. Reacciones que transforman cuerpos cetónicos en acetil-CoA. El β -D hidroxibutirato se oxida a acetoacetato y éste se transforma en acetoacetyl-CoA con la participación de succinil CoA, que dona la coenzima A. Finalmente el acetoacetyl-CoA se divide en 2 moléculas de acetil-CoA.

de cadena media (ACDCM) actúa sobre ácidos con 6 a 12 carbonos, y la tercera la acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (ACDCC) tiene como sustratos solamente los ácidos de 4 y 6 carbonos. Las tres enzimas de origen humano han sido ampliamente estudiadas, clonado y secuenciado el DNA a partir de sus RNA mensajeros correspondientes (DNAC) (8-10).

DEFICIENCIA DE ACIL-COA DESHIDROGENASA DE CADENA MEDIA

En un importante número de casos independientes se ha encontrado la deficiencia de la ACDCM (ubicación genética 1p31), condición a la cual se asocian manifestaciones muy variadas en los distintos pacientes, aun en miembros afectados de una misma familia. La sintomatología se presenta generalmente en el primer año de vida, aunque se han documentado casos en los que esto ocurre hasta la segunda década de la vida o incluso después. En los pacientes con deficiencia de la ACDCM frecuentemente se observan vómito y letargo durante el ayuno, debido a la pérdida del apetito, que se presenta generalmente por efecto de una infección viral gastrointestinal o de vías respiratorias, detonándose entonces la hipoglucemia. Cuando el paciente llega al hospital puede hallarse comatoso, con glucosa sanguínea baja, ausencia o concentración baja de cuerpos cetónicos en orina, hiperamonemia

y pruebas de funcionamiento hepático anormales, produciéndose una rápida mejoría en el estado del paciente mediante la administración de glucosa intravenosa (11). Más del 25% de los pacientes con esta deficiencia enzimática mueren en su primera infancia en condiciones tales que se consideran casos de muerte súbita.

La respuesta normal del organismo a la falta de ingesta de carbohidratos es la producción de abundantes cuerpos cetónicos derivados de la actividad lipolítica. En condiciones normales las personas producen cantidades muy limitadas de cuerpos cetónicos cuando se hallan bien alimentadas (menos de 3 mg/dL en sangre), pero cuando se halla exacerbada la respuesta lipolítica-cetogénica pueden encontrarse 90 mg/dL (12). Sin embargo, los pacientes deficientes en ACDCM presentan hipoglucemia sin presencia significativa de cuerpos cetónicos (hipoglucemia hipocetogénica). El hecho de que la β -oxidación no pueda completarse determina por una parte, la escasa producción de acetil-CoA que explica que no se formen cuerpos cetónicos o lo hagan en medida muy limitada, y por la otra, la acumulación de productos de la oxidación parcial de los ácidos grasos. En lo que a este último punto concierne, debe observarse que la orina de los pacientes afectados presenta cantidades importantes de metabolitos dicarboxílicos derivados de los ácidos de cadena media. La razón de que se produzcan estos metabolitos es que en el organismo existe una forma alternativa de oxidación de ácidos grasos, conocida como ω -oxidación.

En los ácidos grasos, el carbono ω ocupa la posición más extrema contraria al carbono del carboxilo. A través de la ω -oxidación dicho carbono se oxida gradualmente a alcohol, aldehído y ácido carboxílico, ocurriendo principalmente con sustratos de 10 a 12 carbonos (12). La vía es normalmente minoritaria pero en el caso de que la β -oxidación se estanque, como ocurre en la deficiencia de ACDCM, se producen intermediarios metabólicos dicarboxilados como adaptación a las limitaciones impuestas por la deficiencia de la β -oxidación, aunque de todas maneras dichos intermediarios no son mayormente catabolizados por efecto de la deficiencia misma. El organismo procura conservar la coenzima A y estos grupos acil-CoA terminan siendo acil-carnitina, los cuales son capaces de salir de las mitocondrias y de las células, encontrándose en elevada concentración tanto en la sangre como en la orina. Quizá la pérdida de la carnitina que ocurre asociada a estos metabolitos es la causa de que comúnmente los pacientes con

deficiencia de ACDCM presenten concentraciones bajas de carnitina.

Entre las sustancias que se acumulan por el bloqueo metabólico se encuentra el derivado del ácido octanoico, octanoil-carnitina. Se sabe que esta sustancia es tóxica para las mitocondrias, lo cual podría explicar la alteración metabólica responsable de que el amonio no se incorpore a la síntesis de urea (13), acumulándose por lo tanto en la sangre y ejerciendo efectos deletéreos sobre los tejidos, en particular el cerebral, que es muy sensible a la hiperamonemia, por las limitaciones energéticas que promueve en dicho tejido. Por otra parte, el ácido octanoico reduce la oxidación de la glucosa en homogenados de cerebro de rata hasta en un 70%, siendo posible que ocurra algo similar en el organismo humano, lo cual contribuiría al deterioro neurológico que se observa en los pacientes con deficiencia de ACDCM (13).

Además de los datos clínicos y de laboratorio que ya se han mencionado, para fundamentar el diagnóstico de la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media se analiza la orina en busca de los metabolitos derivados de ácidos grasos de cadena media. A través de la reacción en cadena de la polimerasa pueden identificarse las mutaciones en el gen de la enzima deficiente (14).

HIPOGLUCEMIA

Además de la hiperamonemia y de la posible reducción en la capacidad oxidativa de glucosa en el cerebro, atribuible al ácido octanoico, la hipoglucemia es otro factor involucrado en la etiología de la afección neurológica. La instalación de la fase hipoglucemiante en los pacientes con deficiencia de ACDCM se halla relacionada con una mayor utilización de glucosa durante el ayuno, dada la imposibilidad de utilizar ácidos grasos por efecto de la enzimopatía. Se empieza a utilizar la reserva de glucosa existente en forma de glucógeno hepático, el cual se depleta en poco tiempo, de manera que el organismo del paciente depende de la gluconeogénesis para formar este valioso carbohidrato.

Sin embargo, la regulación a que se halla sometida la gluconeogénesis obstaculiza su activación eficaz en los pacientes con deficiencia de ACDCM, pues la transformación de piruvato en oxalacetato depende de que exista en las mitocondrias una concentración elevada de acetil-CoA, lo cual activa a la enzima que cataliza la reacción, es decir la piruvato carboxilasa (Fig. 6), limitándose seriamente la transformación de piruvato en oxalacetato cuando la concentración

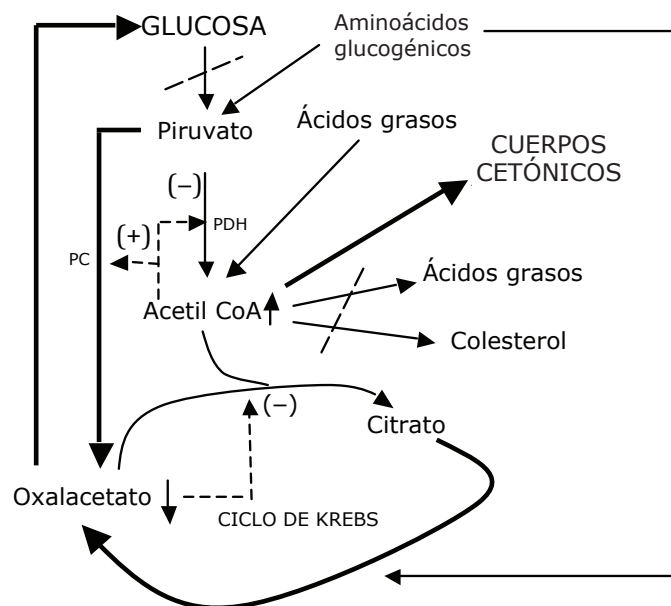


Figura 6. Regulación del metabolismo energético en las mitocondrias hepáticas durante el ayuno en personas normales. La oxidación parcial de la importante cantidad de ácidos grasos que llegan al hígado desde el tejido adiposo hace que aumente mucho la concentración de acetil-CoA. Debido a que las vías anabólicas que utilizan acetil-CoA se hallan deprimidas durante el ayuno, el exceso de acetil-CoA se canaliza hacia la formación de cuerpos cetónicos. Por otra parte, el piruvato y el oxalacetato formados a partir de aminoácidos glucogénicos se canalizan hacia la formación de glucosa (flechas gruesas). La activación de la gluconeogénesis provoca que la concentración intramitocondrial de oxalacetato se halle disminuida debido a que este metabolito es un intermediario de dicha vía. Durante el ayuno, la glucosa no se cataboliza en el hígado por la vía glucolítica para formar piruvato debido a que se desactiva la fosfofructocinasa-1, la principal enzima reguladora de la vía, por la ausencia de su metabolito activador, la fructosa 2, 6-bisfosfato. La descarboxilación del piruvato que se forma a partir de varios aminoácidos durante el ayuno, especialmente a partir de alanina, se halla bloqueada por la regulación a la baja que ejerce el exceso de acetil-CoA sobre la piruvato deshidrogenasa (PDH). Por otra parte, el exceso de acetil-CoA activa la piruvato carboxilasa (PC), favoreciendo así la transformación de piruvato en oxalacetato, y con esto la formación de glucosa.

de acetil-CoA es baja. Esto podría parecer irrelevante al considerar que el oxalacetato también se forma a partir de algunos aminoácidos glucogénicos con participación del ciclo de Krebs (Fig. 6); sin embargo, la inactividad de la piruvato carboxilasa presenta efectos severos porque el aminoácido que llega al hígado en mayor cuantía desde los músculos durante el ayuno es la alanina, la cual, mediante un proceso de transaminación se convierte en piruvato en el hígado. De esta manera, la no activación de la piruvato carboxilasa priva a la gluconeogénesis

de la contribución del piruvato, cuantitativamente muy importante.

TRATAMIENTO

El principal componente del tratamiento de los pacientes con deficiencia de ACDCM es una dieta apropiada, más rica en carbohidratos que en grasas, evitando de manera prioritaria el ayuno de más de 4 o 5 horas, para prevenir la activación de la respuesta lipolítica.

La suplementación de la dieta con carnitina ha sido motivo de controversia. La gran cantidad de carnitina que se excreta unida a los metabolitos que no pueden oxidarse mayormente por efecto del bloqueo metabólico pudo haber dado origen a esta práctica terapéutica. Sin embargo, no existe evidencia formal de que la suplementación con carnitina produzca beneficios terapéuticos (13).

La mayor parte de la carnitina de las personas omnívoras normales proviene de alimentos de origen animal, aunque se ha documentado que dicha sustancia se produce en el organismo (hígado, riñón y cerebro) a partir de lisina y metionina, y aunque las concentraciones de carnitina son significativamente menores en los vegetarianos estrictos y los ovolacto-vegetarianos respecto a los omnívoros, aquellos no presentan alteraciones clínicas (15). Posiblemente en los pacientes con deficiencia de ACDCM terminan formándose cantidades de carnitina suficientes y en función de eso no es estrictamente necesaria la suplementación.

Se ha utilizado la suplementación con riboflavina en el tratamiento de esta patología, habiéndose obtenido mejoría clínica rápida (16).

SECUELAS

Pese a que se tenía la concepción de que una vez diagnosticados los pacientes con deficiencia de ACDCM el tratamiento indicado sería suficiente para lograr su normalización, existen datos que revelan que a pesar de un tratamiento adecuado, proporciones importantes de los pacientes que sobreviven llegan a presentar problemas del desarrollo general, retardo para hablar, alteraciones conductuales, déficit de atención, debilidad muscular y otros. Al menos en el caso de la debilidad muscular se ha documentado una fuerte correlación entre el grado en que se presenta y el tiempo transcurrido antes de establecer el diagnóstico correcto e iniciar el tratamiento (11). Posiblemente ocurra algo similar con las otras secuelas que se presentan, por lo cual es altamente conveniente que pueda

establecerse el diagnóstico oportuno. Esto desde luego redundará en una mejor calidad de vida de los pacientes.

COMENTARIO

La deficiencia de la enzima ACDCM permite valorar en su justa dimensión la importancia del catabolismo de ácidos grasos durante el ayuno o el estrés metabólico asociado con las enfermedades. En la persona sana se toleran bien estas condiciones debido a la capacidad de respuesta que tiene el hígado para la producción de glucosa y de cuerpos cetónicos (Fig. 6).

Cuando se bloquea la utilización de los ácidos grasos y por tanto la cetogénesis, el organismo utiliza glucosa para satisfacer casi todos los requerimientos energéticos del organismo, resultando en una mayor utilización de este azúcar fundamental. Durante el ayuno, las condiciones metabólicas del hígado en los pacientes con deficiencia de ACDCM limitan en grado importante la producción de cuerpos cetónicos a partir de los ácidos grasos, y de glucosa a partir de aminoácidos glucogénicos, propiciando la hipoglucemia severa, con consecuencias deletéreas sobre el cerebro.

El daño hepático secundario a la deficiencia de ACDCM se evidencia por la hiperamonemia, la cual comúnmente presentan los pacientes en crisis por ayuno o estrés metabólico. El hígado es el único tejido donde se forma urea a partir del amonio, compuesto tóxico que se forma continuamente a partir del metabolismo de los aminoácidos. La hiperamonemia, la hipoglucemia y posiblemente la incapacidad del cerebro para oxidar la poca glucosa que recibe, son responsables de las alteraciones neurológicas que el clínico detecta como un síndrome tipo Reye en los pacientes.

La deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media no es la única enzimopatía que afecta la utilización de ácidos grasos. Se han descrito más de 25 alteraciones genéticas que afectan dicho proceso, todas ellas con herencia autosómica recesiva, pero la deficiencia de ACDCM es la más frecuente, afectando especialmente a la población caucásica (17).

La frecuencia con que se presenta esta patología no se ha documentado en la mayoría de los países, incluyendo desde luego el nuestro (18). Solamente se tienen datos formales de algunas regiones, como Bavaria, Alemania, donde se encontró 1 caso por cada 8,500 nacimientos (19), algunas regiones del Reino Unido, con 1 caso por 10,000 nacimientos (20) y en Pensilvania, Estados Unidos de América, 1 caso por casi 9,000 nacimientos (21).

La relativa baja frecuencia de presentación de la deficiencia de ACDCM, la amplitud de su espectro clínico y la falta de perspicacia de muchos médicos son factores que influyen en que esta enzimopatía se halle sub-diagnosticada (17). Nuestro país no es la excepción a pesar de que la norma oficial mexicana NOM-034-SSA2-2002, en su apartado 5.4, establece que los defectos que se presentan al nacimiento deben recibir atención prioritaria, encontrándose entre ellos los metabólicos (apartado 5.4.5) como son las alteraciones de la oxidación de ácidos grasos (apartado 5.4.5.4).

El médico debería tener amplios conocimientos de los procesos bioquímicos involucrados en el catabolismo de ácidos grasos y la síntesis de glucosa por el hígado, así como de las manifestaciones clínicas que se presentan cuando dichos procesos metabólicos no se activan con normalidad, como ocurre por efecto de la deficiencia de ACDCM. Esto ayudaría sin duda a detectar con oportunidad los casos que llegaran a presentarse. 

REFERENCIAS

1. Sztalryd C, Xu G, Dorward H, Tansey JT, Contreras JA, Kimmel AR, Londos C (2003) Perilipin A is essential for the translocation of hormone-sensitive lipase during lipolytic activation. *J. Cell Biol.* 161: 1093-1103.
2. Brasaemle DL, Subramanian V, Garcia A, Marcienkiewicz A, Rothenberg A (2009) Perilipin A and the control of triacylglycerol metabolism. *Mol Cell Biochem* 326: 15-21.
3. Haunerland NH, Spener F (2004) Fatty acid-binding proteins —insights from genetic manipulations. *Prog Lipid Res* 43: 328-349.
4. Harris RA (2002) Carbohydrate metabolism: major metabolic pathways and their control. En: *Textbook of Biochemistry with clinical correlations*. Wiley-Liss USA p. 600.
5. Owen OE (2005) Ketone bodies as a fuel for the brain during starvation. *Biochem Mol Biol Educat* 33: 246-251.

6. Stryer, L. (1995) Biochemistry. Freeman and Co. USA, p 519.
7. Voet D, Voet J, Pratt CW. (2007) Fundamentos de Bioquímica. La vida a nivel molecular Ed. Panamericana, Argentina 2007, p 779, 649.
8. Matsubara Y, Kraus JP, Yang-Feng TL, Francke U, Rosenberg LE, Tanaka K (1986). Molecular cloning of cDNAs encoding rat and human medium-chain acyl CoA dehydrogenase and assignment of the gene to human chromosome 1. Proc Natl Acad Sci USA 83: 6543-6547.
9. Naito E, Ozasa H, Ikeda Y, Tanaka K (1989). Molecular cloning and nucleotide sequence of complementary DNAs encoding human short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase and the study of the molecular basis of short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. J Clin Invest 83: 1605-1613.
10. Indo Y, Yang-Feng T, Glassberg R, Tanaka K (1991) Molecular cloning and nucleotide sequence of cDNAs encoding human long-chain acyl CoA dehydrogenase and assignment of the location of its gene (ACADL) to chromosome 2. Genomics 11: 609-620.
11. Roe CR, Coates PM (1995) Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. En: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Editores: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. McGraw-Hill, pp1501-1533.
12. Nelson DL, Cox MM (2000) Lehninger Principles of Biochemistry. Worth Publishers 3rd ed. New York, N. Y. USA, p 618, 614-615.
13. Roth KS (2007) Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Emedicine.medscape.com.
14. Real LM, Gayoso AJ, Olivera M, Caruz A, Delgado AL, Jiménez LM, Ruíz A, Gayoso F (2003) Diagnóstico del déficit de Acil CoA deshidrogenasa de cadena media mediante la reacción en cadena por la polimerasa en tiempo real. Química Clínica 22: 9-12.
15. Vaz FM, Wanders RJA (2002) Carnitine biosynthesis in mammals. Biochem J 361: 417-429.
16. Rivlin RS (2007) Riboflavin (vitamin B2). En: Handbook of Vitamins. Editores: Zempleni J, Rucker RB, McCormick DB, Suttie JW. CRC Press USA, pp 233-251.
17. García-Cuartero R, Lage-Alfranca Y, Centeno-Jiménez M, González-Losada T, González-Vergaz A, Ugarte L (2006) Defectos de la beta oxidación: un diagnóstico olvidado (Carta al editor). An Pediatr (Barc) 64: 179-180.
18. Vela-Amieva M, Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Ramírez-Frías C, Ibarra-González I (2009) Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. Acta Pediatr Mex 30: 156-162.
19. Maier EM, Liebl B, Roschinger W, Nennstiel-Ratzel U, Fingerhut R, Olgemoller B, Busch U, Krone N, vKries R, Roscher AA (2005) Population spectrum of ACADM genotypes correlated to biochemical phenotypes in newborn screening for medium-chain acyl CoA. Hum Mutat 25: 443-452.
20. Seddon HR, Green A, Gray RGF, Leonard JV, Pollitt RJ (1995) Regional variations in medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency. Lancet 345: 135-136.
21. Ziadeh R, Hoffman EP, Finegold DN, Hoop RC, Brackett JC, Strauss AW, Naylor EW (1995) Medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency in Pennsylvania: neonatal screening shows high incidence and unexpected mutation frequencies. Pediatr Res 37: 675-678.

LA INTERNET COMO RECURSO DIDÁCTICO PARA LA ENSEÑANZA Y EL APRENDIZAJE DE LA BIOLOGÍA*

Javier Gutiérrez-Jiménez¹, María Adelina Schlie-Guzmán¹, Lorena Mercedes Luna-Cazárez¹, Daniel Díaz-Pérez², Dolores Guadalupe Vidal-López¹

¹ Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas, Libramiento Norte Poniente No. 1150, Col. Lajas Maciel, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México, C.P. 29039. ² Escuela Preparatoria del Estado Ocozocoautla, Carretera Panamericana km. 1050, Ocozocoautla, Chiapas, México. C.P. 29140. Correo E: javier.gutierrez@unicach.mx

RESUMEN

La Internet es una de las tecnologías de información y comunicación (TICs) que permite el intercambio de información mediante un sistema de documentos que conducen a otros textos relacionados y enlazados entre sí, este tipo de tecnología está impactando en todas las actividades de la vida cotidiana del ser humano, siendo particularmente notoria en la educación. La Biología es una ciencia sujeta de estas vertientes novedosas y los materiales didáctico-interactivos que se encuentran en esta red virtual, son recursos poderosos para la enseñanza y el aprendizaje de esta ciencia. Sin embargo, la localización de los recursos es difícil sobre todo por el desconocimiento de estos sitios virtuales además de la aparición constante de nuevas páginas. El propósito de este trabajo es dar a conocer una compilación de direcciones electrónicas cuyo contenido didáctico apoye el proceso de enseñanza aprendizaje de la Biología.

PALABRAS

CLAVE:

Internet,
TIC,
recurso
didáctico,
biología

ABSTRACT

The Internet is one of the information and communication technologies (ICTs) that does not place space-timely barriers, since it allows information exchange through a system of documents that lead to other related and interlinked texts; this kind of technology is having an impact upon every other daily-life activities of mankind, particularly noticeable in the field of Biology. Biology is an area of scientific knowledge subject to these new trends, and teaching and interactive materials found on the Internet are powerful resources for the teaching and learning of this science. However, the localization of these resources is difficult, especially because of lack of knowledge of the proper web sites, plus the constant appearance of new sites. In this order of ideas, the purpose of this paper is to offer a compilation of electronic web sites whose didactic content supports the process of teaching and learning in biology.

KEY WORDS:

Internet,
ICT,
didactic
resource,
biology.

INTRODUCCIÓN

La humanidad ha entrado a la era de la información y el conocimiento. La sociedad actual está desarrollándose como audio-visual-teleinteractiva ya que son las nuevas tecnologías de la información y la comunicación (TICs) las que están impactando en todas las actividades de la vida cotidiana del ser humano. La educación no puede quedar excluida de este fenómeno, por lo que los educadores del nuevo milenio necesitan

interpretar la realidad educativa en términos de información, utilizando todas las ventajas que ofrece este tipo de tecnología (1).

Dentro de las TICs, la Internet o red mundial para el intercambio de información WWW (por sus siglas en inglés "world wide web") es uno de los más grandes desarrollos de finales del siglo XX. Esta red virtual se conforma por un sistema de documentos que conducen a otros textos relacionados y enlazados entre sí conocidos como hipertextos (2), siendo un poderoso instrumento

para el procesamiento de la información, con la posibilidad de facilitar el aprendizaje mediante el uso de materiales didáctico interactivos. Así, se abre un nuevo paradigma de la enseñanza, sin barreras espacio-temporales para el acceso a la información y para la comunicación interpersonal, ofreciendo múltiples posibilidades de innovación educativa en el marco de la enseñanza más personalizada y de un aprendizaje cooperativo acorde con los planteamientos socio-constructivistas. Para el proceso de enseñanza-aprendizaje de las ciencias biológicas, la Internet representa una estrategia didáctica que permite la promoción del conocimiento y la generación de nuevos tipos de aprendizaje (2, 3); incluso la prestigiosa revista Science ha desarrollado el premio SPORE para reconocer el desarrollo de recursos educativos virtuales para las ciencias (4).

Para favorecer y privilegiar el aprendizaje cooperativo a través de la Internet, muchas instituciones educativas que ofrecen licenciaturas en el área de la medicina y ciencias de la salud han integrado esta tecnología y sus recursos como parte de sus planes y programas de estudio (5).

En la Universidad de Arizona y en la Universidad Texas A & M se emplearon servidores informáticos para un curso de fisiología dirigido a los estudiantes del primer año de medicina. Los estudiantes tuvieron acceso al correo electrónico, bibliotecas en línea y páginas Web con contenido didáctico (5). Para un curso de ciencia de los animales y aves domesticas, la Universidad de Arkansas Fayetteville de Estados Unidos de América dispuso un servidor tipo UNIX para la conexión a la Internet y los estudiantes participaron proporcionando páginas del Internet con información relevante al curso (6). El Instituto de Tecnología Médica Tampere de Finlandia, dispuso una serie de imágenes microscópicas para la enseñanza de la histopatología del seno a sus estudiantes en la dirección electrónica <http://www.webmicroscope.net/breastatlas> (7) y de manera similar, el Instituto Sueco para el Control de las Enfermedades Infecciosas dispuso imágenes para la enseñanza de la parasitología médica (www.webmicroscope.net/parasitology) (8).

En las últimas décadas, el proceso de enseñanza-aprendizaje ha experimentado grandes avances, sobre todo cuando se conjunta con los recursos didácticos virtuales que se desarrollan y disponen en la Internet, siendo la biología un área del conocimiento científico sujeta de estas vertientes novedosas para la educación (9). Sin embargo, la localización de tales recursos puede

tornarse difícil para docentes y alumnos debido a: i) el desconocimiento de direcciones electrónicas de estos recursos y ii) el surgimiento constante de nuevas páginas que se suman a la red de información (10).

Por ello, el propósito de este trabajo es dar a conocer una relación de direcciones electrónicas de acceso gratuito que se enlistan abajo, cuyo contenido didáctico apoye el proceso de enseñanza-aprendizaje de la biología general. La compilación de estos sitios web se hizo consultando la literatura y otras son parte de nuestro conocimiento virtual y que hemos utilizado en la docencia de la biología.

1. Páginas con contenidos en inglés y español

- En la liga <http://learn.genetics.utah.edu/> de la Universidad de Utah, USA, se encuentran materiales multimedia acerca de la estructura de las proteínas, el ADN, la transcripción y la traducción. Se encuentran también ensayos para la extracción del ADN usando detergente y alcohol comercial (11).
- El departamento de Bioquímica y Biofísica Molecular de la Universidad de Arizona, USA, dispone en la liga <http://www.biology.arizona.edu/>, recursos interactivos acerca de la bioquímica, la biología celular, la biología del desarrollo, la biología humana, la inmunología, la genética y la biología molecular (12).
- El libro Microbiología e Inmunología en línea, que se ubica en la página de la Escuela de Medicina de la Universidad de Carolina del Sur, USA, puede consultarse mediante la liga <http://pathmicro.med.sc.edu/book/welcome.htm>. Este libro virtual aborda tópicos sobre inmunología, bacteriología, virología, parasitología y micología (12).
- El artista y biólogo norteamericano John Kyrk, dispone en la dirección <http://johnkyrk.com> animaciones de biología molecular que abordan tópicos sobre aminoácidos y proteínas, anatomía y función celular, membrana celular, cromosomas, difusión, estructura del ADN, replicación, transcripción, traducción, evolución, glicólisis, aparato de Golgi, ciclo de Krebs, mitosis, meiosis, transporte de electrones, pH, fotosíntesis y agua (13).

2. Páginas con contenidos en inglés

- En el portal <http://biowww.net> desarrollado en Estados Unidos de Norteamérica, se puede acceder a recursos que apoyan el trabajo en el laboratorio de biología tales como experimen-

tos de laboratorio, métodos en biología molecular, biología celular, genética, inmunología, neurociencias, bioinformática y proteómica; también se encuentra disponible un foro para plantear a los expertos los problemas que se presenten en el laboratorio.

- Mediante la dirección virtual <http://profile.nlm.nih.gov/>, la Librería Nacional de Medicina de Estados Unidos de Norteamérica muestra la historia de las ciencias biomédicas mediante una colección que incluye materiales como libros, panfletos, diarios, cartas, manuscritos, fotografías y archivos de audio y video acerca de líderes en la investigación biomédica y la salud pública (14).
- El Museo Nacional de la Salud USA cuya dirección virtual es <http://www.accessexcellence.org/> exhibe recursos como artículos, materiales multimedia y actividades para el aula sobre las bio-ciencias y la salud, que pueden utilizar profesores y estudiantes (15).
- La Universidad del Estado de Dakota del Norte, USA dispone en la liga <http://vcell.ndsu.nodak.edu/animations/> una serie de animaciones e imágenes de alta calidad acerca de procesos celulares (ATP sintetasa, la cadena de transporte de electrones, tráfico de proteínas, modificación, reciclaje y secreción de proteínas, fotosíntesis y fotosistema II) así como de procesos moleculares (transcripción, procesamiento del ARNm, traducción y el operón Lac). Mediante un registro en línea, estos recursos pueden grabarse en el ordenador (16).
- El ADN Interactivo, es un portal del laboratorio Cold Spring Harbor de Nueva York, USA, al cual se accede mediante la dirección <http://www.dnai.org/index.htm>. Aquí pueden encontrarse clases interactivas acerca de la historia del ADN, el código genético, la manipulación de genes, el genoma y sus aplicaciones. Las clases incluyen fotografías, animaciones, entrevistas y películas (17).
- La página El ADN desde sus comienzos, es otro portal del laboratorio Cold Spring Harbor al cual se accede mediante la liga <http://www.dnaftb.org/dnaftb/>. El material disponible (animaciones, imágenes, entrevistas, problemas, biografías y otras ligas de interés) se encuentra distribuido en tres secciones: organización y control genético, genética clásica y moléculas de la herencia (17).
- La Asociación Americana para el Avance de las Ciencias (AAAS) dispone el portal denominado: Red para la educación en Biociencias

(BEN por sus siglas en inglés) en la dirección <http://www.biosciencednet.org/portal/>. En este sitio virtual pueden consultarse de manera gratuita más de 15,000 recursos para la enseñanza y el aprendizaje de las ciencias biológicas (18).

- La Universidad de Alberta de Edmonton, Alberta, Canadá, dispone de una base de datos con más de 8,000 recursos digitales para la enseñanza de la Biología, a través del portal denominado Bio-Ditrl. A este portal que se accede a través de <http://bio-ditrl.sunsite.ualberta.ca/>, el usuario puede grabar en su computadora imágenes, videos y documentos de texto luego de una suscripción gratuita. Los criterios para la búsqueda de información pueden ser mediante palabras clave, nombres de autor, etc., o bien realizar la búsqueda de materiales que se encuentran organizados por jerarquías: taxonomía, conceptos, niveles educativos o cursos de biología (13).
- En la página virtual BioEd auspiciada por el Colegio de Medicina de Baylor en Houston, Texas, USA, se encuentran una gran diversidad de recursos como videos y presentaciones en Power point que abordan tópicos sobre la célula, diversidad de la vida, herencia, el organismo humano, interdependencia de la vida y evolución; la dirección es www.bioedonline.org (19).
- El portal virtual de los Servicios de Desarrollo de Multimedia Sumanas, Inc. de Pasadena, California, USA ofrece a través de la dirección <http://www.sumanasinc.com/webcontent/animation.html> una serie de animaciones que cubren disciplinas como biología general, microbiología, biopsicología/neurociencias, astronomía, química, biología molecular, biotecnología general, ecología, estadística y ciencias del medio ambiente; estas animaciones son especialmente dirigidas a estudiantes del nivel universitario (20).
- La Sociedad Americana de Microbiología a través de la dirección www.microbelibrary.org, dispone la Librería de microbios, a través de la cual estudiantes y profesores pueden acceder de forma gratuita a más de 2,500 recursos entre animaciones, imágenes y videos, así como a una colección de atlas y protocolos estándar usados en microbiología.

Las direcciones electrónicas mencionadas arriba, constituyen herramientas valiosas para el proceso de enseñanza-aprendizaje de la biología, dado que contienen material animado cuyo contenido visual favorece el aprendizaje y la retención de los conceptos

en biología, aunado a ello tienen carácter gratuito (21). Otro tipo de recursos virtuales recientemente desarrollados son las herramientas cooperativas basadas en la Internet, principalmente los wikis, los blogs y los podcasts. Un wiki es un sitio virtual construido por diversos colaboradores mediante el cual los visitantes pueden editar el contenido mediante un permiso; un ejemplo lo constituye la enciclopedia gratuita Wikipedia. Un blog es un sitio virtual que contiene registros en orden cronológico acerca de un tópico en particular, éstos pueden ser escritos por una persona o por un grupo de colaboradores. Algunos blogs del área médica enriquecen la información contenida en los casos clínicos mediante la adición de fotografías utilizando el software Picasa. El podcasting se refiere a la distribución de archivos multimedia (de audio

o video) a una determinada audiencia para que ésta pueda reproducirlas en el momento y lugar deseados en su computadora. Algunas aplicaciones educativas de este recurso son la modalidad de educación a distancia, para que los estudiantes puedan repasar las clases previamente grabadas (22).

La educación cuenta en la actualidad con estas herramientas novedosas, siendo la biología una de las ciencias en las que pueden emplearse estos ambientes virtuales para optimizar tanto la enseñanza como el aprendizaje.

Finalmente, consideramos que los ambientes virtuales ofrecen oportunidades educativas excitantes, por lo que estas innovaciones tecnológicas cambiarán los cursos de enseñanza tradicionales y podrán estimular a los educadores a tomar ventaja a partir de las maravillas que ofrece la Internet. 

REFERENCIAS

1. Kingsley KV, Kingsley K (2009) A case study for teaching information literacy skills. *BMC Med Educ.* 9:7.
2. Lowe HL, Lomax EC, Polonkey SE (1996) The world wide web: a review of an emerging Internet-based technology for the distribution of biomedical information. *JAMIA.* 3:1-14.
3. García Barneto A, Gil Martín MR (2006) Entornos constructivistas de aprendizaje basados en simulaciones informáticas. *Rev Elect Ens Cien.* 5: 304-322.
4. Alberts B (2010) Science education web sites. *Science.* 327:504.
5. Davis MJ, Wythe J, Rozum JS, Gore RW (1997) Use of world wide web server and browser software to support a first-year medical physiology course. *Adv Physiol Educ.* 17:S1-S14.
6. Barnes DM, Sims JP, Jamison W (1999) Use of Internet-based resources to support an introductory animal and poultry science course. *J Anim Sci.* 77:1306-1313.
7. Lundin M, Lundin J, Helin H, Isola J (2004) A digital atlas of breast histopathology: an application of web based virtual microscopy. *J Clin Pathol.* 57:1288-1291.
8. Linder E, Lundin M, Thors C, Lebbad M, Winiecka-Krusnell J, Helin H, Leiva B, Isola J, Lundin J (2008) Web-based virtual microscopy for parasitology: a novel tool for education and quality assurance. *PLoS Negl Trop Dis.* 2:e315.
9. Novak JD (2003) The promise of new ideas and new technology for improving teaching and learning. *Cell Biol Educ.* 2:122-132.
10. Baxevanis AD, Ouellete BF (2001) Internet basics for biologists. *Curr Protoc Mol Biol.* 19:19.
11. Pillay I (2003) Web watch. *Focus Microbiol. Newslett.* 10:14 (liga a <http://www.microbelibrary.org>).
12. Kaiser G (2008) Web watch. *Focus Microbiol. Newslett.* 14:11 (liga a <http://www.microbelibrary.org>).
13. Kaiser G (2007) Web watch. *Focus Microbiol. Newslett.* 14:16 (liga a <http://www.microbelibrary.org>).
14. Pillay I (2004) Web watch. *Focus Microbiol. Newslett.* 11:11 (liga a <http://www.microbelibrary.org>).
15. Pillay I (2005) Web watch. *Focus Microbiol. Newslett.* 12:16 (liga a <http://www.microbelibrary.org>).
16. Kaiser G (2006) Web watch. *Focus Microbiol. Newslett.* 13:15-16 (liga a <http://www.microbelibrary.org>).
17. Kaiser G (2007) Web watch. *Focus Microbiol. Newslett.* 13:17 (liga a <http://www.microbelibrary.org>).
18. Kaiser G (2007) Web watch. *Focus Microbiol. Newslett.* 13:18-19 (liga a <http://www.microbelibrary.org>).
19. Kaiser G (2009) Web watch. *Focus Microbiol. Newslett.* 15:12 (liga a <http://www.microbelibrary.org>).

REFERENCIAS

20. López García M, Morcillo Ortega JG (2007) Las TIC en la enseñanza de la Biología en la educación secundaria: los laboratorios virtuales. *Rev Elect Ens Cien.* 6:562-576.
21. McClean P, Johnson C, Rogers R, Daniels L, Reber J, Slator BM, Terpstra J, White A (2005) Molecular and cellular biology animations: development and impact on student learning. *Cell Biol Educ.* 4:169-179.
22. Boulos, MNK, Maramba I, Wheeler S (2006) Wikis, blogs and podcasts: a new generation of Web-based tools for virtual collaborative clinical practice and education. *BMC Med Educ.* 6:41.

LA MEMBRANA PLASMÁTICA: MODELOS, BALSAS Y SEÑALIZACIÓN*

Ulises Meza, Ana Catalina Romero-Méndez, Yamhilette Licón y Sergio Sánchez-Armass

Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de San Luis Potosí.
Av. Venustiano Carranza # 2405. San Luis Potosí, SLP. CP. 78210. México.
Correo E: umeza@uaslp.mx, armass@uaslp.mx

RESUMEN

La membrana plasmática es la estructura que delimita a la célula. Inicialmente conceptualizada como una barrera inerte, divisoria del interior y exterior celular, en la actualidad se le reconoce como un elemento dinámico y fundamental en el mantenimiento de la integridad de la célula. Su plétora de componentes lipídicos y proteicos propicia su participación en muy diversos e importantes procesos por ejemplo: transporte y permeabilidad selectiva de sustancias e iones, excitabilidad, movilidad, diferenciación, exocitosis, reconocimiento intercelular y transducción de señales extracelulares. La presente revisión incluye un breve recuento de los principales modelos que han conducido a la concepción actual de su estructura y de sus propiedades funcionales y destaca las implicaciones del modelo vigente de balsas de membrana en procesos de señalización intracelular.

PALABRAS

CLAVE:

Balsas lipídicas, caveolas, señalización, colesterol

ABSTRACT

The plasma membrane is the structure that delimits the cell. Originally, it was just considered a physical barrier that separates the inside from the outside of the cell. But now, it is visualized as a dynamic structure, enclosing diverse lipids and proteins elements, which is involved in several important processes e.g., ion permeability and transport, excitability, cell migration, hormone and neurotransmitter secretion, extracellular signal transduction, cell differentiation, and cell to cell recognition. This review contains a brief overview of the development of the plasma membrane concept, including its current model that involves the dynamic nanoscale heterogeneities denominated membrane rafts. The functional relevance of membrane rafts is also discussed.

KEY WORDS:

Lipid rafts, caveolae, signaling, cholesterol

1. Origen y desarrollo del concepto de membranas biológicas

Una de las primeras referencias al concepto de membrana biológica se adjudica al botánico alemán Pfeffer (1887) (1), quien lo habría postulado al describir la similitud del comportamiento osmótico entre células y membranas artificiales (Tabla 1). En particular, Pfeffer observó que las propiedades osmóticas exhibidas por las membranas de algunos tipos de células vegetales semejaban a las de las membranas obtenidas al precipitar ferrocianuro cúprico sobre paredes porosas de cerámica. Posteriormente, Overton (1899) (1) demostró que las

sustancias lipofílicas penetraban la célula con mayor facilidad que aquellas que no lo eran, lo que le llevó a concluir que la estructura que delimita a la célula debería estar constituida por una capa lipídica. Más tarde, el valor de la capacitancia eléctrica de la membrana plasmática fue reportado. En este sentido, Fricke (1923) (2) determinó el valor de $1.0 \mu\text{F}\cdot\text{cm}^{-2}$ para la membrana de eritrocitos, mientras que en otros tipos celulares el valor fluctuó entre 1.0 y $6.0 \mu\text{F}\cdot\text{cm}^{-2}$. Esta aparente inconsistencia fue adjudicada a la variabilidad en el espesor de las membranas analizadas. En su estudio clásico, Gorter y Grendel (1925) (3) determinaron el valor del área ocupada por los lípidos extraídos a partir

TABLA 1
CRONOLOGÍA DEL MODELO DE LA MEMBRANA PLASMÁTICA

Año	Autores	Observación	Ref.
1887	Pfeffer	Similitud del comportamiento osmótico entre células vegetales y membranas artificiales.	1
1899	Overton	Naturaleza lipídica de la membrana plasmática.	1
1923	Fricke	Determinación del valor de capacitancia eléctrica específica de la membrana plasmática.	2
1925	Gorter y Grendel	Organización de los lípidos de la membrana plasmática en bicapa.	3
1934	Danielli y Harvey	Presencia de proteínas en la membrana plasmática.	4
	Danielli y Davson	Teoría <i>paucimolecular</i> de las biomembranas.	5
1959	Robertson	Teoría unitaria de las membranas biológicas.	6
1972	Singer y Nicolson	Modelo del mosaico fluido.	7
1975	Chapman	Segregación de dominios lipídicos en el plano lateral de la membrana.	8
1988	Simons y van Meer	Existencia de microdominios de esfingolípidos.	14
1997	Simons e Ikonen	Modelo de balsas lipídicas e importancia del colesterol como elemento de las mismas.	15
2002	Anderson y Jacobson	Incorporación de proteínas a balsas lipídicas a través de un proceso jerárquico.	24
	Zacharias y cols.	Presencia de nanodominios lipídicos en la monocapa interna de la membrana plasmática sin correspondencia necesaria con balsas lipídicas en la capa externa.	16
2006	Pike	Sustitución del concepto de balsa lipídica por el de balsa de membrana.	17
2010	Ligwood y Simons	Revaloración del modelo de balsas como principio organizador de las funciones de las membranas biológicas.	20

de la membrana plasmática de eritrocitos e inesperadamente, encontraron que dicho valor correspondía al doble del de la superficie calculada para un número conocido de estas células (asumiendo una forma discoidal para ellas). Estos investigadores infirieron, acertadamente, que la membrana de los eritrocitos está constituida por una bicapa de lípidos con un espesor de 5.0 – 6.0 nm. Posteriormente, al comparar la tensión superficial de la membrana plasmática de ovocitos de erizo de mar ($0.2 \text{ dinas}\cdot\text{cm}^{-1}$) con la de una interfase artificial lípido-solución acuosa ($10.0 - 15.0 \text{ dinas}\cdot\text{cm}^{-1}$), Danielli y Harvey (1934) (4) evidenciaron el requerimiento de un factor adicional que explicaba la atenuación de este parámetro en las membranas biológicas,

el cual adjudicaron a la presencia de proteínas. Otro avance significativo en la consolidación del concepto de biomembrana se atribuye a Danielli y Davson (1934) (5), quienes propusieron la teoría *paucimolecular* de la membrana, según la cual las membranas biológicas presentan un grupo mínimo de constituyentes moleculares que incluye: una región central de naturaleza lipídica no polar y espesor variable, bordeada (a ambos lados) por una monocapa de fosfolípidos cuyos extremos polares estarían orientados hacia el exterior y una monocapa más externa de proteínas globulares. En 1959, Robertson (6) postuló la denominada teoría unitaria de la membrana, la cual establece que todas las membranas biológicas están constituidas por una

bicapa lipídica. El sustento de esta propuesta fueron imágenes de membranas celulares obtenidas por microscopía electrónica en las que era posible distinguir una región intermedia de baja densidad electrónica delimitada por estructuras periféricas de mayor densidad; la región intermedia correspondía a las cadenas hidrocarbonadas de los lípidos y las estructuras periféricas a los grupos hidrófilos de los lípidos y/o a las proteínas asociadas. El análisis detallado de este tipo de imágenes permitió a Robertson hacer extensivo su modelo al conjunto de membranas intracelulares. El modelo unitario establecía, adicionalmente, que los componentes proteicos se alojan principalmente sobre las superficies de la bicapa lipídica y sólo una proporción muy reducida de su estructura se localiza en la región central hidrófoba de la membrana. Aún cuando este modelo definía a la bicapa lipídica como una barrera al libre flujo de iones y moléculas hidrófilas, no descartaba la posible presencia de canales acuosos a través de los cuales pudiese darse el transporte de estos materiales. Esto último, bajo la condición de que dichos canales, de existir, deberían expresarse en muy baja densidad ya que su presencia difícilmente era detectable en las micrografías electrónicas.

1.1. Propiedades dinámicas de las biomembranas

Los modelos hasta aquí mencionados se refieren, básicamente, a las características estructurales estáticas de las membranas biológicas. Y no fue sino hasta finales de los años sesentas cuando surge el concepto de fluidez de membrana que incorpora los aspectos dinámicos (por ejemplo: difusión, recambio, intercambio e interacciones moleculares) que se presentan en, o se dan entre, los elementos constitutivos de las biomembranas (7, 8). En 1972, Singer y Nicolson (7) incluyeron esta novedosa perspectiva en su conocido modelo de mosaico fluido, al postular que la membrana plasmática está constituida por una bicapa fluida de lípidos capaz de alojar diversos conglomerados o mosaicos proteicos. Estos últimos, pueden estar parcialmente inmersos, o bien, pueden atravesar la bicapa lipídica y, en ambos casos, protruir de ella. El modelo de mosaico fluido, adicionalmente, resalta las interacciones hidrófobas que se establecen entre las proteínas y los lípidos constitutivos de la membrana, así como la distribución aleatoria que ambos elementos guardan como resultado de su difusión en el plano de la membrana. Posterior a su planteamiento, surgieron diversas observaciones y críticas a este modelo. Por ejemplo, estudios sobre las propiedades mecano-químicas de las membra-

nas de eritrocitos indicaron que los parámetros intrínsecos de los materiales de la membrana (por ejemplo: densidad, módulo elástico, viscosidad, energía libre superficial y módulo de deformación) mostraban diferencias significativas con respecto a los observados en bicapas lipídicas artificiales. Este hallazgo resultaba inconsistente con el modelo de mosaico fluido, ya que una biomembrana conteniendo estructuras proteicas muy separadas (a manera de icebergs) y sin restricción de movimiento, se esperaría que exhibiera propiedades muy semejantes a la de una bicapa lipídica artificial. Cuestionamientos de este tipo promovieron diversas modificaciones al modelo original. Así, por ejemplo, se incorporó la noción de asimetría entre las dos monocapas de la membrana (9, 10) y se resaltó la naturaleza selectiva de las interacciones moleculares que propician la difusión y segregación lateral de sus variados elementos lipídicos en dominios discretos (8, 11). Estos últimos, presentaron grandes dificultades en la definición de su tamaño, forma y vida media. Problemas que se adjudicaron, en gran medida, a la variabilidad entre ellos y entre las membranas que los alojaban (12). Una estrategia alternativa para su estudio consistió en caracterizar las fases lipídicas en equilibrio en modelos de membrana generados a partir de mezclas definidas de lípidos (por ejemplo: 2-3 componentes), asumiendo que dichas fases, conceptualmente, representaban sus análogos. La caracterización de estas fases en monocapas y bicapas sintéticas permitió establecer los principios termodinámicos que subyacen la segregación de fases inter e intramonocapas. Un modelo ampliamente utilizado en este tipo de estudios es el de las vesículas gigantes unilamelares. Estas bicapas lipídicas esféricas (diámetro >20 µm) incorporan colorantes fluorescentes que se particionan de manera diferencial en las fases segregadas, permitiendo la discriminación de estas últimas a través de imágenes de microscopía de fluorescencia (13).

1.2. El modelo vigente: balsas de membrana

El concepto de segregación de lípidos fue retomado por Simons y van Meer (1988) (14) en su modelo de microdominios lipídicos, el cual postularon a partir de sus estudios sobre la distribución diferencial de esfingolípidos hacia la membrana apical de células epiteliales. En dicho modelo, se plantea el ensamblaje de microdominios de esfingolípidos de manera específica en la monocapa luminal de la membrana del aparato de Golgi, donde operarían como centros de reclutamiento de aquellas proteínas destinadas a incorporarse a la monocapa externa de la membrana apical de dichas células. Un elemento adicional

al modelo de la estructura de las membranas biológicas, el colesterol, fue incorporado más tarde por Simons e Ikonen (1997) (15) como un importante coorganizador de nanodominios o balsas lipídicas. El planteamiento de estos autores es que los complejos de glicosfingolípidos-colesterol se mantienen estrechamente empaquetados y se comportan como unidades o balsas dentro de la monocapa externa de la membrana plasmática. A pesar que desde 1973 ya se habían expuesto consideraciones teóricas que predecían el que la fase ordenada de la monocapa externa podría inducir el empaquetamiento de regiones de la monocapa interna correspondiente, hasta mediados de los años 1990s la posible existencia de balsas se hallaba confinada a la monocapa externa de las membranas biológicas. Posteriormente, se ha mostrado que una organización equivalente de nanodominios está también presente en la monocapa citoplásmica (16), a pesar de que esta última es pobre en esfingolípidos, especialmente en esfingomielina (9,10). Sin embargo, ni su correspondencia física con las balsas de la monocapa externa, ni sus propiedades y componentes estructurales han sido totalmente caracterizados. Otro aspecto importante de este modelo tiene que ver con la interacción que se da entre proteínas y balsas lipídicas; donde sólo algunos elementos proteicos son incluidos o anclados a las balsas, mientras que otros son excluidos de sus límites en función de su naturaleza molecular y de sus propiedades termodinámicas (15). Más recientemente, se ha consensuado la redefinición del concepto de balsas lipídicas (*lipid rafts*) en favor del de balsas de membranas (*membrane rafts*): Las balsas de membrana son dominios pequeños (10-200 nm), heterogéneos, altamente dinámicos, enriquecidos en esteroides y esfingolípidos que compartimentan procesos celulares. Estas pequeñas balsas pueden, eventualmente, ser estabilizadas para formar plataformas de mayor tamaño a través de interacciones proteína-proteína y proteína-lípido (17). Es importante señalar que esta definición, dada la necesaria inclusión de esfingolípidos, excluye a los dominios ordenados de la capa interna de la membrana plasmática como balsas de membrana. A la fecha, se reconocen dos tipos de balsas de membrana: balsas planas y caveolas (18, Fig. 1). Las primeras están alineadas en el plano de la membrana y su caracterización ha sido muy difícil debido a su pequeño tamaño (10-200 nm) y gran dinamismo (17). Las caveolas, por su parte, corresponden a invaginaciones de la membrana plasmática (50-100 nm de diámetro) y, aun cuando están involucradas en los procesos de transcitosis y potocitosis, muestran un dinamismo mucho menor que el de las balsas planas (15). Una característica distintiva de las caveolas es

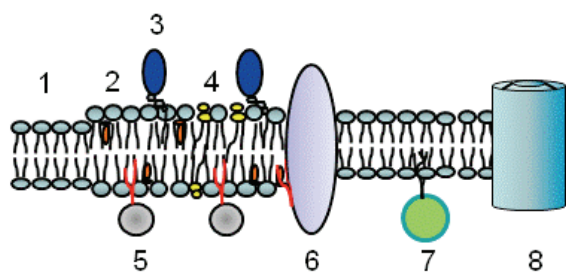
su asociación con proteínas de soporte relativamente pequeñas (21-24 kDa) denominadas caveolinas, las cuales contribuyen a estabilizar su estructura a través de su interacción con la monocapa interna de la membrana plasmática. Las caveolinas funcionan como estructuras de andamiaje para diversas proteínas de señalización y como transportadores del colesterol (sintetizado *de novo*) desde el retículo endoplásmico hacia la membrana plasmática. Se han identificado tres isoformas de caveolinas. Dos de ellas se expresan ubicuamente (Cav-1 y Cav-2), mientras que la expresión de la tercera (Cav-3) está restringida a miocitos cardiacos y esqueléticos (19). En neuronas, las caveolinas generalmente están ausentes, aunque se ha reportado un grupo de proteínas análogas denominadas flotilinas (18). La significancia funcional de las balsas lipídicas es un tema vigente y de gran interés debido a la propuesta de que la compartimentación subcelular de procesos podría acompañarse de un incremento en su especificidad y eficiencia (18, 20).

1.3. Problemas del modelo de balsas de membrana

Una crítica inicial muy fuerte al modelo de balsas tiene que ver con el aislamiento y caracterización de los dominios de membrana resistentes a detergentes (MRDs), definidos operacionalmente como balsas lipídicas (21). Diversos autores han argumentado que los MRDs corresponden a agregados de dominios de membranas promovidos por las condiciones establecidas durante su aislamiento (es decir, uso de Tritón X-100 a 4°C; ambos tratamientos inducen cambios de fase) y no necesariamente al estadio que tales dominios pudieran haber guardado previo a su aislamiento (22). Otro cuestionamiento importante se refiere a la localización que guardan las proteínas transmembranales (por ejemplo: receptores, canales iónicos, ATPasas o acarreadores) en el plano de la membrana. Con respecto a la posibilidad de que su inserción pudiera darse al interior de las balsas de membrana, se han esgrimido argumentos termodinámicos que señalan la baja probabilidad de este evento (23). Sin embargo, también existe un cúmulo de evidencias bioquímicas y biofísicas que sustentan su inserción en tales dominios de la membrana (18, 24, 25). Más aún, se ha propuesto que su incorporación pudiera ser un factor clave en el establecimiento y patrón de distribución de las balsas en la membrana plasmática (20). El ensamble de ciertas proteínas al interior de las balsas de membrana pudiera ser, asimismo, condición indispensable para promover su funcionalidad (26). Una hipótesis muy provocativa con

BALSAS PLANAS

10-200 nm



CAVEOLAS

50-100 nm

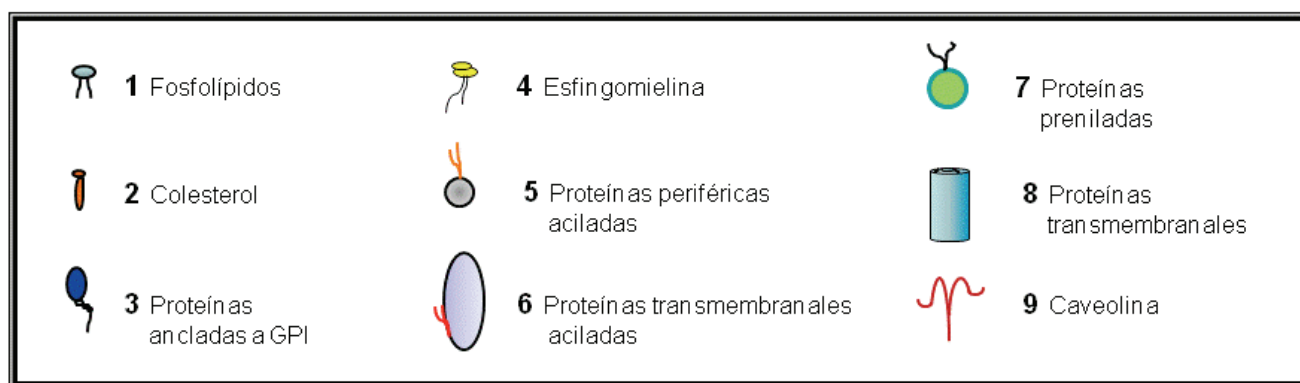
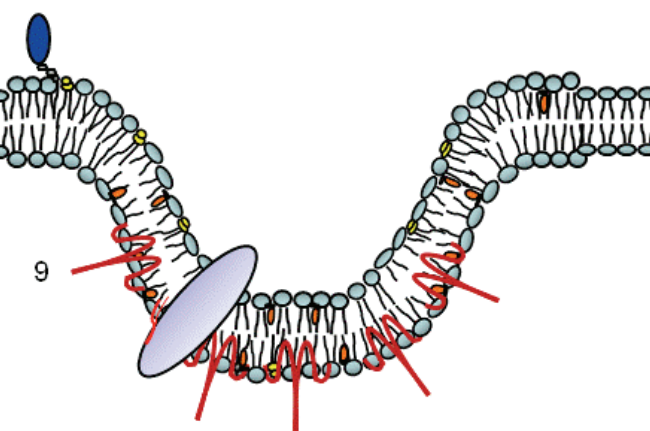


Figura 1. Tipos de balsas de membrana. La membrana plasmática incluye dos tipos de balsas de membrana: planas y caveolas. En ambos, se destaca la presencia de colesterol, esfingomielina y proteínas asociadas. Se ilustra también la localización específica de caveolina en caveolas.

relación al proceso de incorporación de proteínas a las regiones ordenadas de la membrana refiere a un proceso jerárquico (20, 24) en el que la etapa inicial correspondería a la asociación de proteínas individuales con una cubierta o monocapa lipídica (*lipid shell*) enriquecida en glicoesfingolípidos y colesterol (~7 nm), lo que facilitaría su incorporación a balsas de membrana de mayor tamaño (50-200 nm) y eventualmente, su confluencia en plataformas funcionales asociadas a procesos de señalización y/o tráfico de membranas. Finalmente, tampoco se descarta la posibilidad de que las proteínas transmembrales pudieran localizarse en la frontera común entre las regiones desordenadas y las balsas de membrana.

Con respecto a las denominadas proteínas periféricas (no transmembrales) asociadas a la membrana plasmática, es generalmente aceptado que éstas se particionan en los dominios ordenados

y/o las MRDs como resultado de su fuerte anclaje a la monocapa exterior a través de anclas lipídicas de glicosilfosfatidilinositol (GPI) o bien, mediante su asociación a la monocapa interna vía procesos de acilación o prenilación (16) (Fig. 1). Ejemplos representativos de proteínas periféricas asociadas a la monocapa interna de la membrana plasmática son las proteínas de la familia Src, la subunidad β de las proteínas G, las flotilinas (a través de sus procesos de acilación), caveolinas (mediante su unión al colesterol) y anexinas (por medio de su asociación con fosfolípidos).

2. Lipidómica de las biomembranas

El contenido total de colesterol y de fosfolípidos (incluyendo el tipo de ácidos grasos que los componen) en la membrana plasmática y membranas intracelulares está bien caracterizado en distintos

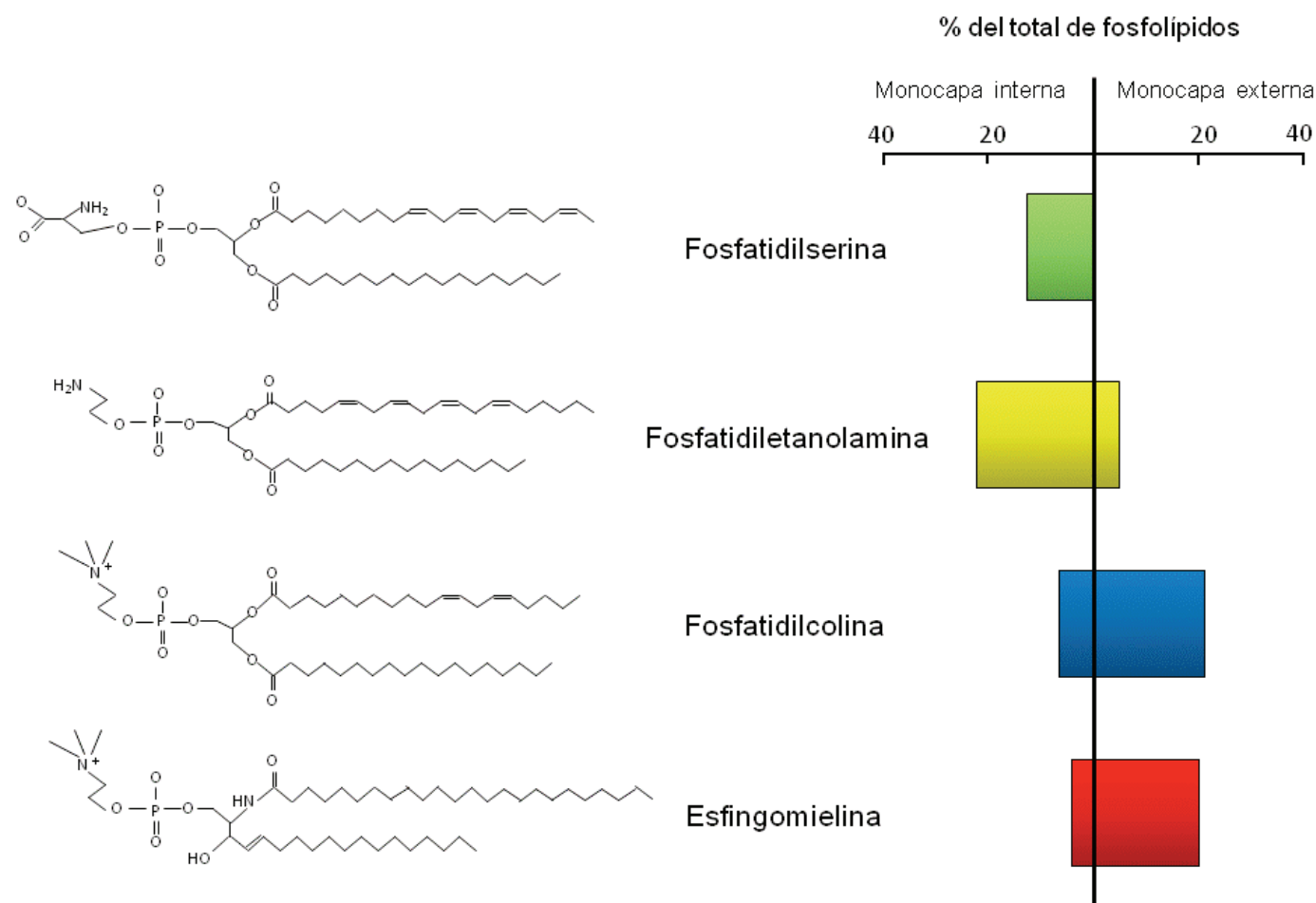


Figura 2. Asimetría lipídica de la membrana plasmática. Estructura química y porcentaje constitutivo de los principales lípidos de la membrana plasmática en sus monocapas externa e interna.

tejidos, tipos celulares y organelos intracelulares (12, 27, 28). En general, el porcentaje de colesterol alojado en la membrana plasmática es significativamente mayor (~25% del total de lípidos) al del aparato de Golgi (~8%), retículo endoplásmico rugoso (~6%), retículo endoplásmico liso (~10%) o mitocondrias (~3%) (12, 28, 29). La innegable relevancia de la lipidómica de membranas biológicas conocida a la fecha, desafortunadamente es eclipsada por la mínima proporción de elementos comúnmente referidos (<15), no obstante la amplia gama de especies lipídicas (~1000) que se plantea está presente en estas membranas (30). Sin lugar a dudas, resulta indispensable ampliar nuestra actual perspectiva de la asociación de procesos celulares con los elementos lipídicos de las membranas biológicas.

3. Asimetría lipídica de las membranas

Las primeras evidencias de la distribución asi-

métrica de lípidos en membranas biológicas se obtuvieron a partir de experimentos realizados en eritrocitos expuestos a fosfolipasas y esfingomielinasas (9, 10). El compendio de estos y posteriores reportes ha llevado a concluir que la monocapa externa de la membrana plasmática está compuesta principalmente de fosfatidilcolina y esfingomielina, mientras que la monocapa interna preferentemente incluye fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina (Fig. 2). Los glicoesfingolípidos de la monocapa externa usualmente poseen un ácido graso de cadena larga (18-24 carbonos) que interacciona con las cadenas acílicas de los lípidos de la monocapa interna de la membrana. Lateralmente, se asocian entre sí a través de puentes de hidrógeno y de las interacciones débiles que se establecen entre sus carbohidratos. Por su parte, aquellas regiones de la membrana que exhiben un mayor grado de fluidez generalmente involucran moléculas de fosfatidilcolina con ácidos grasos insaturados. Se acepta que las regiones

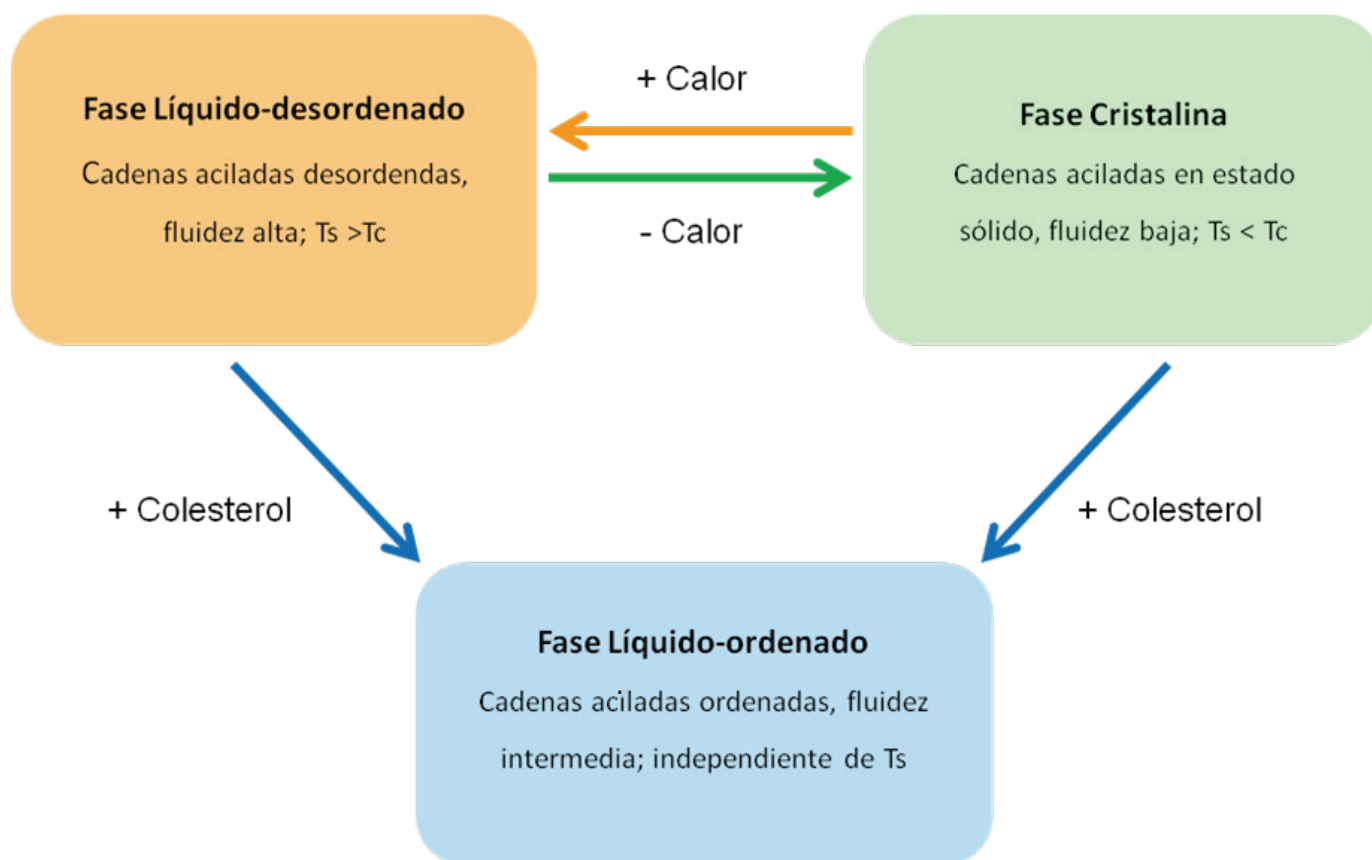


Figura 3. Efecto dual del colesterol sobre la viscosidad de bicapas lipídicas. El colesterol disminuye o aumenta la viscosidad de bicapas lipídicas al incorporarse a regiones en fase cristalina o líquido-desordenado, respectivamente. Las cadenas aciladas de la fase resultante líquido-ordenado presentan menor movimiento térmico que las de la fase líquido-desordenado. Nótese que los cambios de temperatura indicados ($\pm$ Calor) traspasan su valor crítico (T_c) o de transición. T_s representa la temperatura del sistema. Diagrama modificado de Chapman (36).

ordenadas y fluidas pueden intercalarse en el plano de la membrana plasmática. La asimetría lipídica también está presente en la membrana del aparato de Golgi y de endosomas. En contraste, ésta no se observa en la membrana del retículo endoplásmico (30). La asimetría lipídica entre las monocapas de las biomembranas se genera a través de distintos procesos: transferencia espontánea de componentes lipídicos entre las monocapas (*flip-flop*), actividad de ATP-*asas* transportadoras de especies lipídicas y retención específica de ciertos lípidos en una u otra de las monocapas. La distribución asimétrica de los lípidos reviste gran importancia, ya que previene el desarrollo de ciertos tipos de síndromes autoinmunes que pudieran comprometer la integridad de la membrana plasmática y, por lo tanto, la viabilidad celular. El patrón de distribución de colesterol entre las monocapas es un aspecto que a la fecha no está del todo dilucidado; existen reportes que lo ubican de manera preferente en la monocapa interna de la membrana plasmática, otros que lo

sitúan principalmente en la monocapa externa o, incluso, aquellos que sostienen que su rápida transferencia entre las dos monocapas propicia su distribución homogénea (29).

4. Viscosidad de la membrana

La viscosidad es una propiedad de los fluidos que provee información acerca de su orden molecular. En el caso de las membranas biológicas este parámetro varía entre 1.5 y 3.8 P (P, poise = $1 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$), dependiendo del tipo celular (12), mientras que en la fase fluida del citoplasma (en ausencia de colisiones o uniones a macromoléculas citoplásmicas del indicador de viscosidad) su valor es similar al del agua: 0.007 P, a 37°C . La monocapa externa de la membrana posee una menor viscosidad que su contraparte interna (31) y cada una de ellas, a su vez, presenta un gradiente de viscosidad decreciente de la periferia hacia el centro (31). Interesantemente, la incorporación de colesterol modula en ambos sentidos la viscosidad

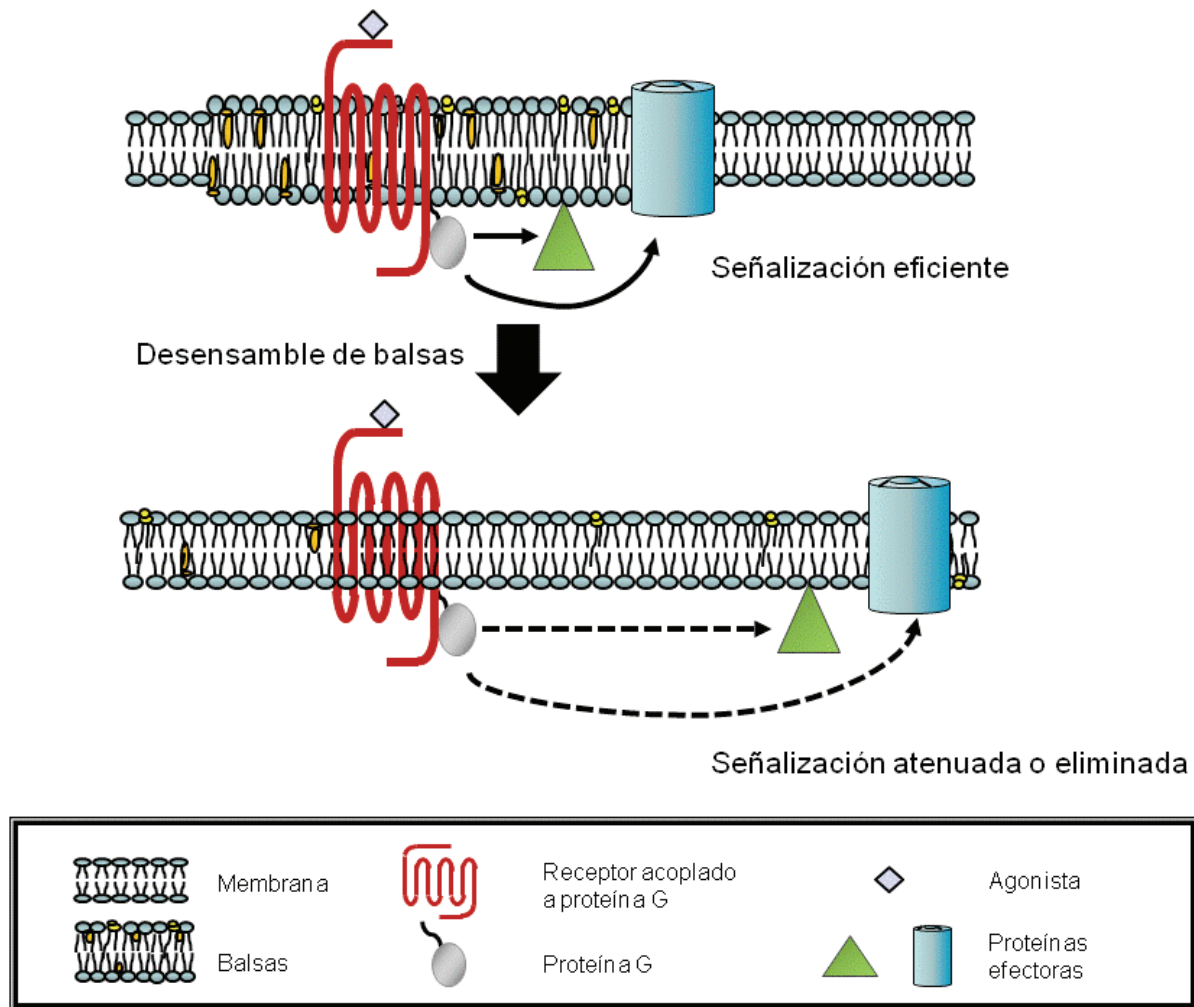


Figura 4. Balsas de membrana y señalización. Las balsas de membrana favorecen la transducción de señales extracelulares al actuar sobre estructuras de andamiaje donde convergen distintos elementos implicados en las vías de señalización.

de las bicapas lipídicas en función de la fase en que se encuentren las cadenas aciladas; la disminuye al actuar sobre fases cristalinas (L_β) y la aumenta al incorporarse a la fase de líquido-desordenado (L_α) (26, 32) (Fig. 3). Mediante la técnica de ^{31}P -NMR (resonancia magnética nuclear) se ha demostrado que la presencia de colesterol disminuye de manera importante la difusión lateral de fosfatidilcolina en liposomas. El efecto promotor de orden del colesterol se adjudica primordialmente a su estructura tetracíclica, la cual favorece su interacción con ácidos grasos saturados en conformación *all-trans* (26, 32). Este aumento en la viscosidad de la membrana se acompaña de un incremento en su grosor, una reducción en su permeabilidad a compuestos hidrófilos y la segregación de algunos de sus componentes debido al desfaseamiento (*mismatch*) hidrófobo generado por la incorporación del colesterol. La reducción de la permeabilidad a

compuestos hidrófilos por la adición de colesterol a bicapas lipídicas se puede explicar por el efecto aditivo o la interacción de los siguientes mecanismos: a) Efecto condensante del colesterol que promueve una reducción en el área molecular de los fosfolípidos; en ausencia de colesterol las moléculas de fosfolípidos (a 0°C) ocupan un área de 0.60 nm^2 y con colesterol 0.51 nm^2 . b) Formación de un cinturón de puentes de hidrógeno en la interfase de la bicapa entre el 3β -hidroxilo del colesterol, el carbonilo del ácido graso esterificado y el agua. Aproximadamente, 11 moléculas de agua se unen al grupo polar de un fosfolípido en la bicapa. A partir de mediciones de la capacitancia eléctrica de liposomas se ha determinado que (partiendo del extremo carbonilo) las moléculas de agua penetran la bicapa hasta alcanzar el tercer o cuarto residuo metileno. En consistencia con lo anterior, estudios de resonancia del spin del electrón (ESR) sugieren

que las moléculas de agua penetran al menos hasta el segundo residuo metileno. c) La estructura tetracíclica rígida del colesterol restringe los movimientos de los carbonos 2°-10° de las cadenas aciladas que lo rodean, sin afectar la movilidad del metilo terminal de la cadena hidrocarbonada. La inserción de colesterol en regiones ordenadas de la membrana, en contraste, promueve su fluidez al inhibir el empaquetamiento de las cadenas acílicas de los ácidos grasos o su cristalización. Otros compuestos como esfingomielina, Ca^{2+} y Mg^{2+} , también se ha reportado que modifican la viscosidad de las biomembranas (32).

5. Balsas de membrana y señalización

Diversos estudios han adjudicado un papel importante a las balsas de membrana en la organización espacial y temporal de los distintos elementos involucrados en la transducción de señales extracelulares, apoptosis, infección viral, adhesión y migración celular, transmisión sináptica, organización del citoesqueleto y direccionamiento de proteínas durante los procesos de endocitosis y exocitosis (15, 18). Una estrategia ampliamente utilizada en la evaluación de estas tareas consiste en propiciar el desacople de los elementos constitutivos de las balsas de membrana (planas o caveolas) mediante el uso de fármacos que secuestran (por ejemplo: filipina, nistatina y anfotericina) o disminuyen (por ejemplo: metil- β -ciclodextrina) el colesterol alojado en las membranas celulares (Fig. 4). En el caso de las caveolas, su desmantelamiento también se logra al eliminar o interferir con el funcionamiento de sus proteínas constitutivas: las caveolinas. La efectividad de ambos procedimientos está bien documentada (18). Así por ejemplo, el pre-tratamiento con metil- β -ciclodextrina elimina la típica inhibición de los canales de potasio sensibles al voltaje ($K_v7.2/7.3$) inducida por la

estimulación de receptores muscarínicos (M1 o M3) co-expresados en células HEK293 (33). Por otra parte, se ha demostrado que la expresión de caveolina-3 en miocitos cardíacos es esencial para que se dé la modulación de los canales $\text{Ca}_v1.2$ (tipo L) por receptores β_2 -adrenérgicos (34). Finalmente, también se ha reportado que la desestabilización de las balsas puede afectar la expresión y/o la actividad (tanto en el sentido de pérdida como de ganancia de funciones) de diversas proteínas de membrana al modificar el ambiente lipídico que las rodea (33-35).

6. Conclusión

El concepto de membrana plasmática ha cambiado radicalmente desde su propuesta inicial, basada en sus propiedades osmóticas, a finales del siglo XIX. La incorporación de diversas y novedosas características estructurales y funcionales a lo largo de estos años ha propiciado el establecimiento de un modelo dinámico que incluye la presencia de heterogeneidades denominadas balsas de membrana. Según este modelo, tales dominios representan plataformas estructurales lípido-proteicas que propician la eficiente modulación de procesos fisiológicos asociados a la membrana plasmática. Los principios que subyacen la dinámica de ensamblaje-disociación de las balsas de membrana, así como sus posibles repercusiones funcionales (como la señalización) en los diferentes ambientes y contextos celulares, incluso en las membranas intracelulares, actualmente son materia de intenso estudio.

Agradecimientos. La realización de este trabajo fue apoyada parcialmente por los siguientes convenios: CONACyT 61248 y C09-FRC-07-28.28-UASLP a U.M.; C10-FAI-05-46.75-UASLP a S.S.A.; P/PIFI 2009-24MSU0011E-12 a U.M. y S.S.A. 

REFERENCIAS

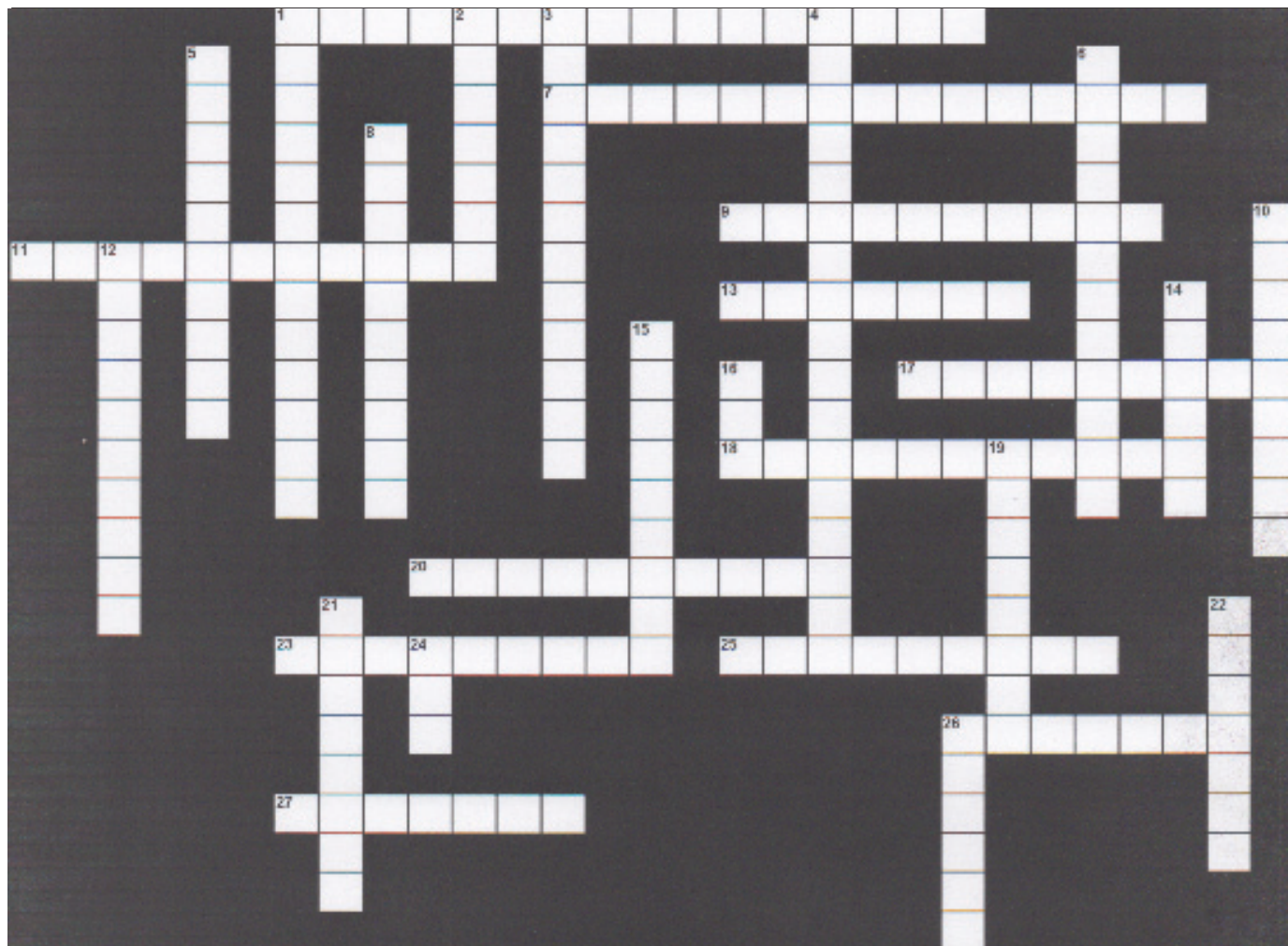
1. Jacobs ME (1962) Early osmotic history of the plasma membrane. *Circulation* 26:1013-1021.
2. Fricke H (1923) The electric capacity of cell suspensions. *Phys Rev Series II* 21:708-709.
3. Gorter E, Grendel F (1925) On bimolecular layers of lipoids on the chromocytes of the blood. *J Exp Med* 41: 439-443.
4. Danielli JF, Harvey EN (1934) The tension at the surface of mackerel egg oil, with remarks on the nature of the cell surface. *J Cell Comp Physiol* 5: 483-494.
5. Danielli JF, Davson HA (1934) Contribution to the theory of permeability of thin films. *J Cell Comp Physiol* 5:495-508.
6. Robertson JD (1959) The ultrastructure of cell membranes and its derivatives. *Biochem Soc Symp* 16: 3-43.
7. Singer SJ, Nicolson GL (1972) The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science* 175:720-731.
8. Chapman D (1975) Phase transitions and fluidity characteristics of lipids and cell membranes. *Quart Rev Biophys* 8:185-235.

9. Bretscher MS (1973) Membrane structure: some general principles. *Science* 181: 622-629.
10. Rothman JE, Lenard J (1977) Membrane asymmetry. *Science* 195:743-753.
11. Jain MK, White HB (1977) Long range order in biomembranes. *Adv Lipid Res.* 15: 1-60.
12. Jain MK, Wagner RC (1980) Introduction to biological membranes. John Wiley and sons. New York. USA, p 382.
13. Akashi KI, Miyata H, Itoh H, Kinoshita K (1996) Preparation of giant liposomes in physiological conditions and their characterization under an optical microscope. *Biophys J* 71: 3242-3250.
14. Simons K, van Meer G (1988) Lipid sorting in epithelial cells. *Biochemistry* 27: 6197-6202.
15. Simons K, Ikonen E (1997) Functional rafts in cell membranes. *Nature* 389: 569-572.
16. Zacharias DA, Violin JD, Newton AC, Tsien RY (2002) Partitioning of lipid-modified monomeric GFPs into membrane microdomains of live cells. *Science* 296: 913-916.
17. Pike LJ (2006) Rafts defined: a report on the keystone symposium on lipid rafts and cell function. *J Lipid Res* 47:1597-1598.
18. Allen JA, Halverson-Tamboli RA, Rasenick MM (2007) Lipid raft microdomains and neurotransmitter signalling. *Nat Rev Neurosci* 8:128-140.
19. Cohen AW, Hnasko R, Schubert W, Lisanti MP (2004) Role of caveolae and caveolins in health and disease. *Physiol Rev* 84:1341-1379.
20. Ligwood D, Simons K (2010) Lipid rafts as a membrane-organizing principle. *Science* 327: 46-50.
21. Brown DA, Rose JK (1992) Sorting of GPI-anchored proteins to glycolipids-enriched membrane subdomains during transport to the apical cell surface. *Cell* 68: 533-544.
22. Munro S (2003) Lipid rafts: elusive or illusive? *Cell* 115: 377-388.
23. Fastenberg ME, Shogomori H, Xu X, Brown DA, London E (2003) Exclusion of a transmembrane-type peptide from ordered-lipid domains (rafts) detected by fluorescence quenching: extension of quenching analysis to account for the effects of domain size and domain boundaries. *Biochemistry* 42:12376-12390.
24. Anderson RG, Jacobson K (2002) A role for lipid shells in targeting proteins to caveolae, rafts, and other lipid domains. *Science* 296:1821-1825.
25. Jacobson K, Mouritsen OG, Anderson RG (2007) Lipid rafts: at a crossroad between cell biology and physics. *Nat Cell Biol* 9:7-14.
26. Simons K, Vaz WL (2004) Model systems, lipid rafts, and cell membranes. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 33: 269-295.
27. White AD (1973) The phospholipid composition of mammalian tissue. En *Form and function of phospholipids*. Ed. Ansell GB, Hawthorne JN y Dawson RMC. BBA Library Vol 3. Elsevier Scientific Publishing Co. New York USA, pp. 441-478.
28. McMurray WC (1973). Phospholipids in sub-cellular organelles and membranes. En *Form and function of phospholipids*. Ed. Ansell GB, Hawthorne JN y Dawson RMC. BBA Library Vol 3. Elsevier Scientific Publishing Co. New York USA, pp. 205-246.
29. Ikonen E (2008) Cellular cholesterol trafficking and compartmentalization. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9:125-138.
30. van Meer G, Voelker DR, Feigenson GW (2008) Membrane lipids: where they are and how they behave. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9:112-124.
31. Schachter D, Abbott RE, Cogan U, Flamm M (1983) Lipid fluidity of the individual hemileaflets of human erythrocyte membranes. *Ann N Y Acad Sci* 414:19-28.
32. Grant CWM (1983) Lateral phase separations and the cell membrane. En *Membrane Fluidity in Biology*. Vol. 2. General Principles. Ed. Aloia R.C. Academic Press. New York USA, pp. 131-150.
33. Oldfield S, Hancock J, Mason A, Hobson SA, Wynick D, Kelly E, Randall AD, Marrion NV (2009) Receptor-mediated suppression of potassium currents requires colocalization within lipid rafts. *Mol Pharmacol* 76:1279-1289.
34. Balijepalli RC, Foell JD, Hall DD, Hell JW, Kamp TJ (2006) Localization of cardiac L-type Ca^{2+} channels to a caveolar macromolecular signaling complex is required for β_2 -adrenergic regulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 7500-7505.
35. Pontier SM, Percherancier Y, Galandrin S, Breit A, Gales C, Bouvier M (2008) Cholesterol-dependent separation of the β_2 -adrenergic receptor from its partners determines signaling efficacy: insight into nanoscale organization of signal transduction. *J Biol Chem* 283: 24659-24672.
36. Chapman D (1973). Physical Chemistry of Phospholipids. En *Form and function of phospholipids*. Ed. Ansell GB, Hawthorne JN y Dawson RMC. BBA Library Vol 3. Elsevier Scientific Publishing Co. New York USA, pp. 117-141.

CRUCIBIOQ

ENZIMAS: LIGASAS

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



HORIZONTALES

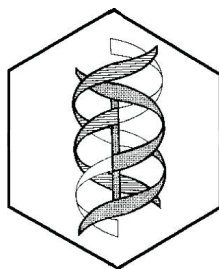
- 1** Molécula mitocondrial que es el primer metabolito de la síntesis de la urea, se forma mediante la participación de CO_2 y NH_4^+ en presencia de ATP y con la sintasa específica (EC 6.3.4.16) que constituye aproximadamente el 20% de las proteínas de la matriz mitocondrial.
- 7** Se sintetiza como un intermediario entre los nucleótidos inosinato (IMP) y adenilato (AMP), cuando al primero se incorpora una molécula de aspartato, esta reacción requiere de la hidrólisis de GTP.
- 9** Los acil _____ de aminoácidos son anhídridos con alto contenido energético, en los que las aminoacil-RNAt sintetasas específicas, permiten la reacción entre un aminoácido y el ATP.
- 11** En la síntesis de este ácido participan, además del glicerol 3-fosfato, las acil CoA sintetasas que fijan los residuos de ácido graso en las posiciones 1 y 2
- 13** Vitamina precursora del grupo prostético de las carboxilasas (EC 6.4.1.n) a la que se une por un enlace tipo amida a un residuo de lisina.

- 17** La síntesis de esta molécula se realiza por la intervención de la enzima EC 6.3.1.2, que es la que permite la adición de un grupo amino al aminoácido dicarboxílico de 5 átomos de carbono.
- 18** Es el subproducto que se obtiene cuando el ATP participa en las reacciones de activación de aminoácidos; su hidrólisis permite que la reacción sea irreversible.
- 20** Varias moléculas de esta pequeña proteína eucariótica se unen covalentemente a otras proteínas cuando estas últimas van a ser degradadas, este proceso requiere la hidrólisis de ATP y la intervención de una ligasa.
- 23** Nombre genérico para las acil-CoA ligasas, por ejemplo la enzima (EC 6.2.1.4) que en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos cataliza la ruptura de la succinil CoA y da lugar a la formación de un ácido dicarboxílico, este proceso es fuertemente exergónico lo que permite la fosforilación de GDP.
- 25** _____ CoA es el producto terminal de la degradación de ácidos grasos de número impar de carbonos; la carboxilasa (EC 6.4.1.3) en presencia de biotina y ATP forma un producto que mediante una isomerización da lugar a succinil CoA, molécula que ingresa al ciclo de los ácidos tricarboxílicos.
- 26** Aminoácido que se incorpora a 5-fosfo- β -ribosilamina en la vía de síntesis de las purinas, mediante la participación de una sintetasa y con hidrólisis de ATP.
- 27** Es el producto de la carboxilación de acetil CoA, la enzima que intervienen en su síntesis (EC 6.4.1.2) participa en la biosíntesis de ácidos grasos.
- 3** Una de las vías de síntesis de este metabolito es por medio de la piruvato carboxilasa que es una enzima mitocondrial que requiere ATP y biotina.
- 4** Su síntesis está mediada por la carboxicinasas específica, requiere GTP; ésta es una reacción muy importante en la gluconeogénesis.
- 5** A las aminoacil-RNAt sintetasas también se les conoce como enzimas de _____ de los aminoácidos y son las que enlazan a cada uno de los aminoácidos con el adenilato del ATP, en la síntesis de proteínas son las encargadas de fijar a los aminoácidos al RNAt correspondiente.
- 6** Son las enzimas que en presencia de ATP pegan el CO_2 a algunos sustratos como por ejemplo su unión a piruvato da lugar a oxaloacetato, así como su unión a acetil CoA da lugar a malonil CoA.
- 8** Estudios en *E. coli* han concluido que para la síntesis del DNA, la ligasa (EC 6.5.1.1) y la _____ I son las encargadas de eliminar al cebador y sellar los huecos entre los fragmentos de Okazaki.
- 10** En su síntesis intervienen tres aminoácidos y dos sintetasas, una de ellas es la γ -glutamil cisteína sintetasa.
- 12** Así se les llama también a las ligasas, son las enzimas que forman uniones C-O, C-S, C-N, C-C, O-P con la consecuente hidrólisis del ATP en AMP y pirofosfato.
- 14** Mediante el proceso de activación, los _____ grasos inician su degradación, esta reacción se lleva a cabo en el citoplasma cuando una molécula de sustrato se une a la Coenzima A con la participación de la enzima ácido graso-CoA ligasa (EC 6.2.1.3).
- 15** Molécula participante en la ureogénesis, se produce en la mitocondria y es transportada al citosol para condensarse con el aspartato; esta reacción requiere la presencia de la argininosuccinato sintasa (EC 6.3.4.5) y ATP como donador de energía.
- 16** Siglas de la molécula que al hidrolizarse dona energía mediante la cual pueden llevarse a cabo las reacciones en las que participan las ligasas.
- 19** La _____ CoA sintetasa (EC 6.2.1.4), llamada también por su actividad tiocinasas, es la enzima que posibilita en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos la formación de GTP a partir de GDP y P_i .
- 21** La _____ carboxilasa (EC 6.4.1.1.) es la enzima que en presencia de ATP, permite la formación del ácido oxaloacético a partir de la carboxilación del cetoácido de tres carbonos.

VERTICALES

- 1** Es el proceso mediante el cual se incorpora un CO_2 a cualquier molécula; como por ejemplo en la vía de síntesis de las purinas, se fija al 5-aminoimidazol ribonucleótido, en esta unión interviene la sintetasa específica, se hidroliza un ATP y no se requiere biotina.
- 2** En la vía de degradación del etanol en la célula hepática, el primer producto es el acetaldehído, que posteriormente se deshidrogena y produce a esta molécula, la cual es activada en presencia de coenzima A con la ayuda de la ligasa correspondiente (EC 6.2.1.1) y ATP, lo que le permitirá incorporarse al metabolismo intermedio.

- 22** Enzimas que catalizan la unión de dos sustratos, para que se realice esta síntesis se requiere que el ATP al hidrolizarse, proporcione la energía.
- 24** Siglas del nucleótido trifosforilado participante tanto en el DNA como en el RNA, su síntesis se realiza a partir de UTP que capta un grupo amida proveniente de la glutamina, esta reacción requiere la participación de la citidintrifosfato sintasa (EC 6.3.4.2).
- 26** La acil CoA sintetasa (EC 6.2.1.2) es la enzima que activa a este tipo de ácidos _____ de cadena larga para iniciar la β -oxidación.



ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA, A. C.

CONVOCATORIA

Con fundamento en el artículo 39 de los Estatutos Sociales, se convoca a todos los Asociados a la Reunión de Negocios Extraordinaria que tendrá verificativo el día 11 de enero de 2011 en la Sala de juntas del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM en Ciudad Universitaria, Coyoacán, D. F., C. P. 04510. La primera convocatoria será a las 10:00 hs. y la segunda a las 11:00 hs. con el siguiente:

ORDEN DEL DÍA

1. Designación de una nueva mesa directiva.
2. Revocación y otorgamiento de poderes.

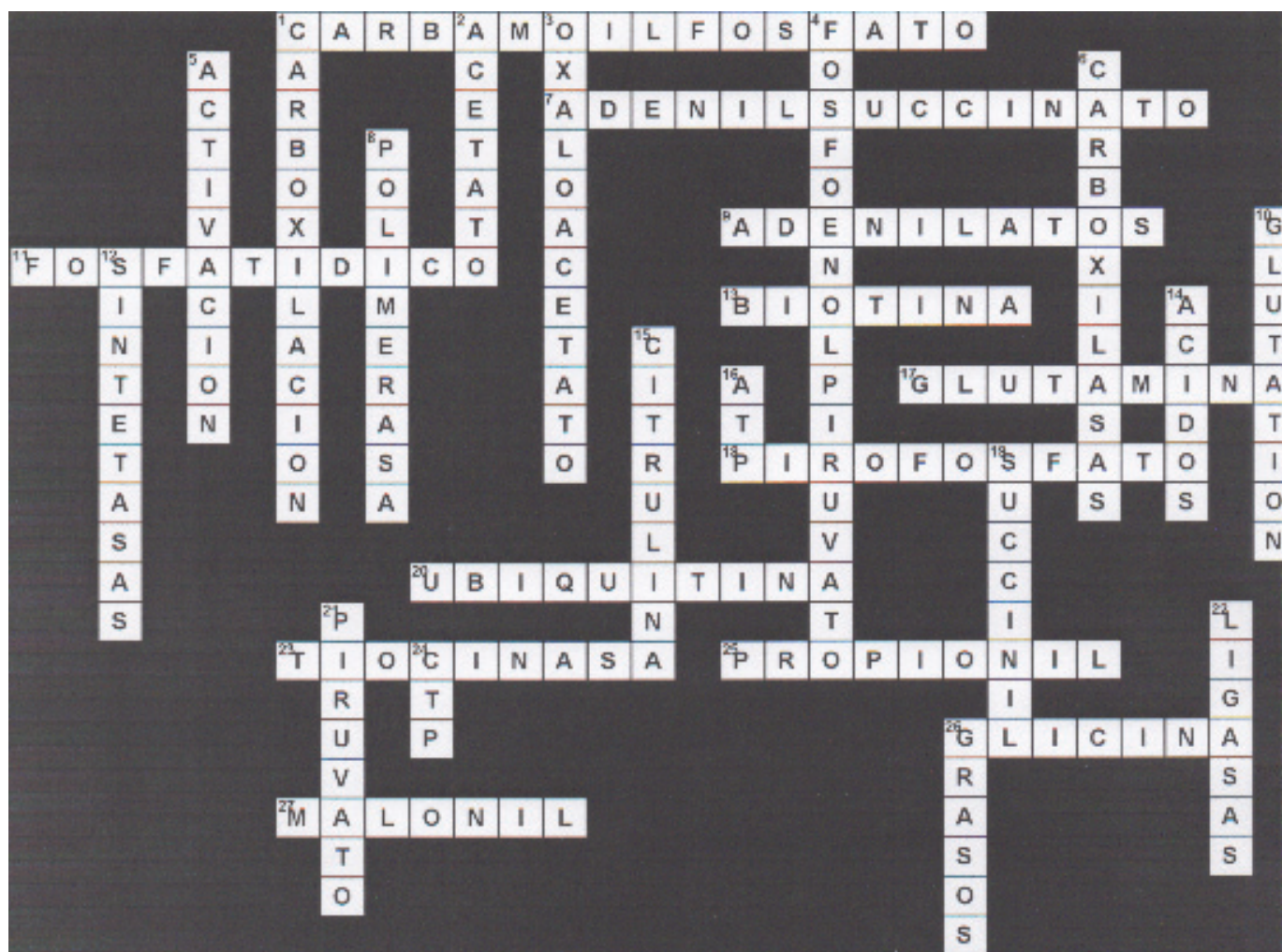
LEONOR FERNÁNDEZ RIVERA-RÍO
Presidenta

México, D. F. a 10 de diciembre de 2010

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ

ENZIMAS: LIGASAS

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



ÍNDICE ANUAL DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA 2010

AUTORES DE EDITORIALES

Calderón Salinas José Víctor. (2010) La confianza. REB 29(2):27-28

Hernández Palafox Corín y Calderón Salinas José Víctor. (2010) La obesidad. La ciencia contra la magia. REB 29(3):71-73

Meza Ruiz Graciela. (2010) Cinco mujeres asaltan Estocolmo. REB 29(1):1

Meza Ruiz Graciela. (2010) Por una divulgación científica sin amarillismo. REB 29(4):109-110

AUTORES DE LOS ARTÍCULOS

Alarcón Aguilar Adriana, Santamaría del Ángel Abel y Königsberg Fainstein Mina. (2010) Modelos neurotóxicos de la enfermedad de Parkinson y disfunción mitocondrial. REB 29(3):92-100

Álvarez Araujo Leny Judith. (2010) Bacterias lácticas como terapia alternativa para enfermedades inflamatorias intestinales. REB 29(1):2-7

Benítez-Guzmán Alejandro y Torres-Márquez M. Eugenia. (2010) Efectos de toxinas bacterianas en la señalización de la respuesta inflamatoria: MAPK, ubiquitinación-desubiquitinación. REB 29(3):74-81

Coutiño Rodríguez Elda María del Rocío, Pura-ta Antonio y Hernández Cruz Pedro. (2010) Citocromo P450 biomarcador de exposición terapéutico-toxicológico-carcinogénico. REB 29(2):39-52

Domínguez-Hüttinger Elisa y Macías-Silva Marina. (2010) SKIL: Un inhibidor de la vía de la citocina TGF- β . REB 29(2):53-59

Farías José María, Mascher Dieter, Paredes-Carbaljal María Cristina, Torres-Durán Patricia Victoria y Juárez-Oropeza Marco Antonio. (2010) El marcapaso del corazón puede ser modulado por la acetilcolina mediante una vía delimitada a la membrana. REB 29(2):29-38

Gutiérrez-Jiménez Javier, Schlie-Guzmán María Adelina, Luna-Cazáres Lorena Mercedes, Díaz-Pérez Daniel y Vidal-López Dolores Guadalupe. (2010) La internet como recurso didáctico para la enseñanza y aprendizaje de la Biología. REB 29(4):120-124

López Vera Estuardo. (2010) Los receptores nicotínicos de acetilcolina y las α -conotoxinas. REB 29(1):8-12

Martínez Silva Ana Valeria y Dinkova Tzvetanka D. (2010) Mecanismos de regulación transduccional mediados por el factor de inicio 4E: Las dos caras de la moneda. REB 29(3):82-91

Mendoza Medellín Aurelio. (2010) Importancia de la grasa para la supervivencia en el ayuno, vista a través de una enzimopatía. REB 29(4):111-119

Meza Ulises, Romero-Méndez Ana Catalina, Licón Yamhilette y Sánchez-Armáss Sergio. (2010) La membrana plasmática: Modelos, balsas y señalización. REB 29(4):125-134

Rivera Fernández Norma y Mondragón Flores Ricardo. (2010) Cistogénesis de *Toxoplasma gondii*. REB 29(1):13-18

AUTORES DE OTRAS COMUNICACIONES

Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. (2010) Convocatoria a Reunión de Negocios de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. REB 29(1):23

Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. (2010) Aviso a los miembros de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. REB 29(2):66

Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. (2010) Convocatoria al XVIII Congreso de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. REB 29(2):67

Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. (2010) XVIII Congreso de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. REB 29(2):68

Fernández Rivera-Río Leonor. (2010) Informe de actividades realizadas durante el XVIII Congreso de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. REB 29(3): 104-105

Herrera Iliana, Rodríguez Correa Eduardo, Vázquez Salazar Alberto y Semán Senderos Manuel Alejandro. (2010) Funciones novedosas de los lípidos nucleares. REB 29(2):63-64

Primera Feria Latinoamericana de Innovación e Invención en Salud. (2010) REB 29(1):25

Saldaña Balmori Yolanda. (2010) Enzimas: Hidrolasas. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 29(1):19-21, 24

Saldaña Balmori Yolanda. (2010) Enzimas: Liasas. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 29(2):60-62, 65

Saldaña Balmori Yolanda. (2010) Enzimas: Isomerasas. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 29(3):101-103, 106

Saldaña Balmori Yolanda. (2010) Enzimas Ligasas. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 29(4):135-138

Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C. (2010) XXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C. REB 29(2):69

Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C. (2010) XXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C. REB 29(3):107

Torres-Márquez M. Eugenia. (2010) Edwin Gerhard Krebs (1918 - 2009). REB 29(1):22-23

TÍTULOS DE EDITORIALES

Cinco mujeres asaltan Estocolmo. (2010) Meza Ruiz Graciela. REB 29(1):1

confianza. La (2010) Calderón Salinas José Víctor. REB 29(2):27-28

obesidad. La ciencia contra la magia. La (2010) Hernández Palafox Corín y Calderón Salinas José Víctor. REB 29(3):71-73

Por una divulgación científica sin amarillismo. (2010) Meza Ruiz Graciela. REB 29(4):109-110

TÍTULOS DE LOS ARTÍCULOS

Bacterias lácticas como terapia alternativa para enfermedades inflamatorias intestinales. (2010) Álvarez Araujo Leny Judith. REB 29(1):2-7

Cistogénesis de *Toxoplasma gondii*. (2010) Rivera Fernández Norma y Mondragón Flores Ricardo. REB 29(1):13-18

Citocromo P450 biomarcador de exposición terapéutico-toxicológico-carcinogénico. (2010) Coutiño Rodríguez Elda María del Rocío, Purata Antonio y Hernández Cruz Pedro. REB 29(2):39-52

Efectos de toxinas bacterianas en la señalización de la respuesta inflamatoria: MAPK, ubiquitinación-desubiquitinación. (2010) Benítez-Guzmán Alejandro y Torres-Márquez M. Eugenia. REB 29(3):74-81

Importancia de la grasa para la supervivencia en el ayuno, vista a través de una enzimopatía. (2010) Mendoza Medellín Aurelio. REB 29(4):111-119

internet como recurso didáctico para la enseñanza y aprendizaje de la Biología. La (2010) Gutiérrez-Jiménez Javier, Schlie-Guzmán María Adelina, Luna-Cazáres Lorena Mercedes, Díaz-Pérez Daniel y Vidal-López Dolores Guadalupe. REB 29(4):120-124

marcapaso del corazón puede ser modulado por la acetilcolina mediante una vía delimitada a la membrana. El (2010) Farías José María, Mascher Dieter, Paredes-Carbajal María Cristina, Torres-Durán Patricia Victoria y Juárez-Oropeza Marco Antonio. REB 29(2):29-38

Mecanismos de regulación traduccional mediados por el factor de inicio 4E: Las dos caras de la moneda. (2010) Martínez Silva Ana Valeria y Dinkova Tzvetanka D. REB 29(3):82-91

membrana plasmática: Modelos, balsas y señalización. La (2010) Meza Ulises, Romero-Méndez Ana Catalina, Licón Yamhilette y Sánchez-Armáss Sergio. REB 29(4):125-134

Modelos neurotóxicos de la enfermedad de Parkinson y disfunción mitocondrial. (2010) Alarcón Aguilar Adriana, Santamaría del Ángel Abel y Königsberg Fainstein Mina. REB 29(3):92-100

receptores nicotínicos de acetilcolina y las α -conotoxinas. Los (2010) López Vera Estuardo. REB 29(1):8-12

SKIL: Un inhibidor de la vía de la citocina TGF- β . (2010) Domínguez-Hüttinger Elisa y Macías-Silva Marina. REB 29(2):53-59

TÍTULOS DE OTRAS COMUNICACIONES

Aviso a los miembros de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. (2010) Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. REB 29(2):66

Convocatoria a Reunión de Negocios de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. (2010) Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. REB 29(1):23

Convocatoria al XVIII Congreso de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. (2010) Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. REB 29(2):67

Edwin Gerhard Krebs (1918 - 2009). (2010) Torres-Márquez M. Eugenia. REB 29(1):22-23

Enzimas: Hidrolasas. CRUCIBIOQ y su Solución. (2010) Saldaña Balmori Yolanda. REB 29(1):19-21, 24

Enzimas: Isomerasas. CRUCIBIOQ y su Solución. (2010) Saldaña Balmori Yolanda. REB 29(3):101-103, 106

Enzimas: Liasas. CRUCIBIOQ y su Solución. (2010) Saldaña Balmori Yolanda. REB 29(2):60-62, 65

Enzimas: Ligasas. Crucibioq y su Solución. (2010) Saldaña Balmori Yolanda. REB 29(4):135-138

Funciones novedosas de los lípidos nucleares. (2010) Herrera Iliana, Rodríguez Correa Eduardo, Vázquez Salazar Alberto y Semán Senderos Manuel Alejandro. REB 29(2):63-64

Informe de actividades realizadas durante el XVIII Congreso de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. (2010) Fernández Rivera-Río Leonor. REB 29(3):104-105

Primera Feria Latinoamericana de Innovación e Invención en Salud. (2010) REB 29(1): 25

XVIII Congreso de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. (2010) Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. REB 29(2):68

XXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C. (2010) Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C. REB 29(2):69

XXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C. (2010) Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C. REB 29(3):107

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, definirlos 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.