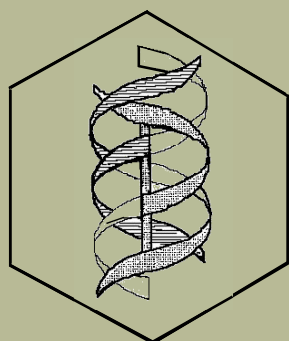


# REB 2012

---

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. 31

No. 3

SEPTIEMBRE 2012

# COMITÉ EDITORIAL

## EDITOR EN JEFE

### JOSÉ VÍCTOR CALDERÓN SALINAS

Departamento de Bioquímica  
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

## EDITORES

### RAFAEL CAMACHO CARRANZA

Instituto de Investigaciones Biomédicas  
Departamento de Medicina, Genómica y Toxicología Ambiental  
Universidad Nacional Autónoma de México

### ALICIA GAMBOA DE BUEN

Instituto de Ecología  
Universidad Nacional Autónoma de México

### MARCO ANTONIO JUÁREZ OROPEZA

Facultad de Medicina  
Universidad Nacional Autónoma de México

### MINA KÖNIGSBERG FAINSTEIN

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

### GRACIELA MEZA RUIZ

Instituto de Fisiología Celular  
Universidad Nacional Autónoma de México

### LUIS ORTIZ HERNÁNDEZ

Departamento de Atención a la Salud  
Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco

### MARÍA ESTHER REVUELTA MIRANDA

Sección Bioquímica y Farmacología Humana  
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

### GUADALUPE REYES CRUZ

Departamento de Biología Celular  
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

### 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"

## 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

### JOSÉ CARLOS GARCÍA PIÑEIRO

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

### ALEJANDRO MARTÍNEZ MARTÍNEZ

Instituto de Ciencias Biomédicas  
Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Chihuahua

### SERGIO SÁNCHEZ-ARMÁSS ACUÑA

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

### 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., México

### AURELIO MENDOZA MEDELLÍN

Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma del Estado de México

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

**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

- EL CONOCIMIENTO, LA OBESIDAD Y NUESTROS  
CONGRESOS  
José Víctor Calderón Salinas.....83

#### ARTÍCULOS

- EL PAPEL DE LOS COMPLEJOS  
RIBONUCLEOPROTEICOS EN EL  
ALMACENAMIENTO Y EXPRESIÓN DE  
mRNAs MATERNOS  
Norma Angélica Márquez Velázquez y  
Estela Sánchez de Jiménez.....86

- REGULACIÓN DE LA INMUNIDAD  
POR LA LEPTINA  
Julia Jimena Falcón Gerónimo,  
César Gazga Urioste,  
Cristina González Torres y  
Oralia Nájera Medina.....92

- PAPEL DE LAS ERO PRODUCIDAS POR  
LA NOX EN PROCESOS FISIOLÓGICOS  
Angélica Coyoy Salgado y  
Julio Morán.....100

### OTRAS COMUNICACIONES

- CRUCIBIOQ  
TRANSPORTE CELULAR  
Yolanda Saldaña Balmori.....110

- XXIX CONGRESO NACIONAL DE BIOQUÍMICA  
Sociedad Mexicana de Bioquímica, A. C...113

- XII SIMPOSIO INTERNACIONAL DE  
TRANSPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS  
HEMATOPOYETICAS (CPHs).....114

- SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ  
TRANSPORTE CELULAR  
Yolanda Saldaña Balmori.....115

- INSTRUCCIONES PARA LOS  
COLABORADORES DE LA REVISTA DE  
EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....116

## EDITORIAL

### EL CONOCIMIENTO, LA OBESIDAD Y NUESTROS CONGRESOS

Todo parece indicar que próximamente en la ciudad de Nueva York será prohibido, gracias a una ley promovida por el alcalde Michael Bloomberg que los restaurantes, cines, estadios y establecimientos de comida rápida ofrezcan bebidas de más de 480 ml, tratando de acabar de paso con los famosos "refill" de las cadenas de restaurantes, donde uno puede consumir verdaderamente litros de bebidas gaseosas endulzadas, por precios menores a una botella de agua de 350 ml.

La medida ha causado polémicas y protestas de casi todos: consumidores, productores, distribuidores, por supuesto restauranteros y hasta políticos que ven en la medida una intervención a la individualidad y a los derechos humanos. Aquí, como siempre, estamos muy lejos de que una autoridad tome una decisión de tal magnitud y seguimos en la discusión de si los niños deben hacer ejercicio media hora durante una estancia en la escuela de escasas cuatro horas de trabajo. Todo antes de satanizar o estigmatizar a los alimentos y bebida con bajo contenido nutricional y alto contenido calórico.

Recientemente en una fiesta de unos amigos en el norte del país, hice muy consciente la cultura de comida y bebidas en la que estamos inmersos. Y no es que sólo en nuestro país esto sea una constante, la mayoría de las culturas del mundo basan sus hábitos y buenas costumbres recibiendo, despidiendo, agasajando a familiares, amigos, vecinos e invitados con comida y bebida. Hasta los velorios son reuniones sociales que terminan teniendo como eje las bebidas y la comida, desde el clásico ciudadano de café y galletas o pan, hasta comilonas inolvidables que duran varios días en diferentes lugares que conservan tradiciones especiales.

Las más de las veces llegamos a una casa o a una reunión con comida o bebida, como elemento principal o complementario al agradecimiento de haber sido invitados.

Y claro quién no sale de una reunión tratando de lograr el mítico itacate de origen prehispánico,

que sirve para el recalentado del siguiente día y a veces de varios días; siempre con la justificación de que quedó delicioso tal o cual platillo o el clásico pretexto de que es con la intención de que lo pruebe un familiar que no pudo asistir a la reunión, reunión que aseguramos será siempre memorable por la comida y la bebida.

Lo anterior podría formar parte del anecdotario y la cultura, si no fuera porque ahora enfrentamos como población nacional y en gran parte del mundo el problema de disfunción alimenticia, donde el comer en exceso alimentos con poder nutricional y alto contenido calórico se ha convertido en enemigos del humano, con serias implicaciones individuales y de salud pública.

En la reunión a la que hago alusión se sirvieron por mesa sendos platos con frituras de harina que escurrieran de grasa, lo que se ponía en evidencia por las servilletas de papel que las contenían y las bolsas también de papel que las llevaban al centro de las mesas, como ríos que partían de la cocina y que daban la impresión de salir de fuentes interminables, llenando lagunas locales que casi instantáneamente eran vaciadas por comensales que con gran habilidad las llenaban de salsas rojas y jugo de limón.

Para peor panorama tales ríos de harina y grasa eran complementados con ríos paralelos de refrescos de todos los colores, absolutamente llenos de azúcar, aunque debo reconocer que tal vez el 20% de las bebidas eran de las llamadas "light", "diet", bajo en calorías o con la leyenda, sin azúcar agregada.

Y todo lo anterior antes de comer ad libitum enormes "hot dogs", hamburguesas gigantes y por supuesto las infaltables papas a la francesa con sus dosis de grasa. Culminando con sendas rebanadas de pastel y más frituras para que nadie se quedara con hambre.

Obvio decir que el recuento a la vista era desastroso, solamente a ojo clínico y contabilizando sólo lo que era claro en masa corporal, cintura y condición del panículo adiposo subdermico la

cifra era de no menos del 70 % de personas con obesidad, misma que no parecía respetar edad ni género.

Pensé que era evidente que en ese núcleo de personas no había conocimiento, a pesar de las noticias y programas de radio y televisión, del origen, consecuencias y formas de evitar la obesidad. De las calorías que tiene un alimento y de la calidad nutricional. Claro que cuando intenté hablar de esas cosas un amigo me calló de inmediato diciendo -yo como lo que quiero y que el cuerpo tome la forma que él quiera-. Varios comensales solo se rieron y dieron por terminada la clase de nutrición, solicitaron más refrescos y continuaron la reunión sin sobresaltos.

En los siguientes meses me convencí que no se trataba de saber y de tener conocimientos sobre el tema. Tuve la oportunidad de estar en varias reuniones, congresos y simposios médicos, de nutrición o de investigación donde se tocaban ampliamente o estaban basados en la obesidad o la diabetes. Amén de la calidad académica, la importancia de los temas tratados y la cantidad de excelentes trabajos ahí presentados, el somero y poco científico, pero evidente análisis solo arrojó un pequeño cambio en los números indicados en la fiesta descrita.

Por principio en todos ellos los "coffe brake" eran a base de café, azúcar, refrescos, galletas, pan, en algunos gorditas de maíz o de harina y pan blanco con jamón o incluso tamales; más tarde las famosas frituras, más pan, más galletas, más refrescos y café. Por la noche, más pan, más galletas, más refrescos y café.

Les pedí a algunos de los organizadores me dieran una evaluación global de lo consumido por el congreso y lo contraste con los asistentes; insisto, no tratando de ser un análisis científico. ¡Sorpresa! en promedio consumimos 500 ml de bebidas endulzadas y 6 bocadillos de harina y azúcar por persona, solo en el "coffe brake", un cálculo ligero arroja 600 calorías con bajo contenido nutricional adicionales a las comidas por día del congreso.

Por supuesto de inmediato me pregunte ¿No es tiempo que los organizadores demos una muestra de conocimiento, solidaridad y bajemos las calorías ofrecidas a los congresistas? Y si fuera muy caro ofrecer algo más nutricional y con menos densidad calórica, tal vez se podría reducir las porciones, individualizarlas y limitarlas.

Si estamos de acuerdo que eso pase en las escuelas, no podríamos empezar por nuestros congresos y reuniones. Pero si eso solo parara en

el congreso o en la reunión no habría problema; sin embargo no es aparentemente el caso, si nos observamos un poco, muchos de nosotros tenemos sobrepeso u obesidad y eso que sabemos, conocemos, estudiamos, diagnosticamos, tratamos, damos pláticas alertando de la obesidad y sus consecuencias y establecemos programas preventivos y de promoción de la salud.

Una doctora especialista en medicina del trabajo en Ciudad Juárez me explicaba que las maquinadoras dan alimentos ilimitados en las horas de comida y con alto contenido calórico a sus trabajadores con la finalidad de mantenerlos contentos y que no protestaran, aunque se les explotará en el trabajo con bajos sueldos y malas prestaciones. Evidentemente no es el caso en nuestros congresos y reuniones académicas.

Es cierto que el problema de la obesidad pasa por muchas aristas y tiene muchos enfoques y puntos de vista y transgrede y pone en riesgo muchos elementos individuales, sociales, empresariales y gubernamentales, incluso pasar por las decisiones propias, estigmas y libertad o hasta por los derechos humanos. No es la finalidad de esta observación, que ahora hago, dar cuenta y menos solución de tantos y tan complejos elementos, sólo lanza una reflexión que no es conocimientos y educación con lo único que debemos hacer frente a tal problema. Es necesario una decidida intervención gubernamental y alta responsabilidad empresarial y de los profesionistas dedicados o involucrados en el campo.

Yo como organizador de un congreso o como anfitrión de una fiesta o como vendedor de alimentos con alto contenido calórico puedo aducir que no obligo a nadie a comer lo que está puesto ahí para consumir ad libitum, de igual forma yo como comensal puedo molestarme con cualquier comentario a la cantidad y calidad de los alimentos que consumí, insistiendo en mi voluntad y decisión personal en lo que mi abuelita indicaba como "mis sagrados alimentos".

Sin duda la solución a todos nuestros problemas recae en la educación o mejor dicho en la falta de educación en todos los ámbitos, y la educación nutricional no es la excepción, pero mientras se decide a sistematizar a la enseñanza y se encuentra forma y lugar en nuestro terrible sistema educativo y en algún momento pueda ser alcanzada por generaciones venideras, es necesario que todos hagamos algo para evitar el inminente choque de la realidad del problema de salud que ya está en la en fase de colisión.

En tal sentido tenemos doble obligación como ciudadanos y como conocedores profundos del tema, el iniciar acciones pequeñas, puntuales, pero firmes para hacer que se frene la tendencia y evitar que ya no sea posible revertirla a largo plazo.

Se requiere sin duda de políticas en educación, salud y campañas nutricionales, pero también en acciones francas, aunque claramente impopulares en los diferentes sectores, que permitan dar claras señales de que la clase política entiende y quiere atacar el problema.

Seguramente las acciones emprendidas en la ciudad Nueva York se ven ahora como se veían las acciones legales en los albores de la lucha antitabaco, mismas que ahora disfrutamos los no fumadores, aunque con poco impacto con los fumadores decididos.

No sabemos qué impacto tendrá la puesta en marcha de esta ley anti-obesidad y qué medidas se irán derivando de la misma intensidad. Las observaremos con cuidado.

Mientras que se logren implantar medidas generales y tengan éxito en el país, y que verdaderamente se realice un proceso educativo de profesores, padres y luego niños. Los académicos tenemos que dar muestras claras que el conocimiento es útil y sabemos emplearlo y no sólo generarlo y comunicarlo.

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

# EL PAPEL DE LOS COMPLEJOS RIBONUCLEOPROTEICOS EN EL ALMACENAMIENTO Y EXPRESIÓN DE mRNAs MATERNOS\*

**Norma Angélica Márquez Velázquez y Estela Sánchez de Jiménez**

Departamento de Bioquímica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 México, D.F, México. Correo E: estelas@unam.mx

## RESUMEN

La traducción selectiva de mRNAs en organismos eucariontes es un importante mecanismo de control en respuesta a cambios específicos en el desarrollo. La embriogénesis y el desarrollo del embrión son procesos en los que el control de la expresión genética a nivel de la regulación traduccional tiene un papel fundamental. Prueba de ello es la presencia de mRNAs maternos, los cuales requieren de un control muy fino para su adecuada expresión tanto temporal como espacial. El mecanismo por el cual la traducción de dichos mRNAs es regulada depende en gran medida de las proteínas regulatorias asociadas a ellos. El presente trabajo incluye una revisión acerca de los complejos ribonucleoproteicos que intervienen en la regulación de la expresión de los mRNAs maternos en organismos eucariontes.

## ABSTRACT

Selective translation of eukaryotic mRNAs is an important mechanism of control in response to specific developmental changes. Embryogenesis and embryo development are processes in which genetic expression control, at translational level, plays a fundamental role. Particularly since maternal mRNAs are stored in the embryonic tissues and require a very fine control for proper temporal and spatial expression. The way in which these mRNAs are regulated depends largely on regulatory proteins associated to those mRNAs. This paper includes a review on the ribonucleoprotein complexes that are involved in the storage and translation regulation of maternal mRNAs, in eukaryotic organisms.

## INTRODUCCIÓN

La regulación de la traducción de mRNAs es un proceso de respuesta inmediata que ocurre de manera coordinada a cambios ambientales o de desarrollo. La compartimentalización de mRNAs específicos y de componentes de la maquinaria de traducción o de degradación de mRNA, es una forma importante de regulación de la expresión genética en organismos eucariontes, tanto en condiciones normales de crecimiento como en situaciones de estrés. Así, una vez el mRNA es exportado del núcleo al citoplasma, su traducción puede ser inmediata o retardada. Cuando los mRNAs están programados para traducción retardada, son transportados o almacenados en cuerpos proteicos citoplásmicos

hasta que un estímulo específico induce su traducción. Desde la década de los 70's se han descrito diferentes tipos de complejos ribonucleoproteicos (RNPs) que contienen mRNAs y que participan en la regulación de su expresión en diferentes etapas del desarrollo. En las últimas dos décadas el estudio de éstos complejos ha cobrado interés, principalmente en lo referente a los complejos involucrados en la degradación de mRNA. Por otro lado, resulta cada vez más claro que existe una interconexión espacial entre los diferentes tipos de complejos RNPs en el citoplasma. En el caso de los mRNAs maternos, la compartimentalización en partículas ribonucleoproteicas resulta de particular interés dado que involucra un mecanismo de control muy específico mediante el cual, las células guardan

## PALABRAS

### CLAVE:

Complejos ribonucleoproteicos, control traduccional, embriogénesis, mRNA materno, ovogénesis.

## KEY WORDS:

Embryogenesis, maternal mRNA, oogenesis, ribonucleoprotein complexes, translational control.



transcritos específicos que son necesarios para el desarrollo del embrión.

### LOS COMPLEJOS RIBONUCLEOPROTÉICOS DE ALMACENAMIENTO DE mRNA

Los mecanismos de regulación del mRNA pueden ocurrir tanto a nivel transcripcional como traduccional. Un punto fundamental en estos procesos lo constituyen los factores de unión al mRNA, de tal forma que en todos los pasos de transcripción y procesamiento, el mRNA se encuentra comprometido en asociación dinámica con diversas proteínas en forma de complejos ribonucleoproteicos mensajeros (mRNPs). Se han caracterizado diferentes tipos de complejos ribonucleoproteicos conteniendo mRNAs, dichos complejos presentan diferencias funcionales y en algunos casos también estructurales. Los complejos más estudiados son los cuerpos de procesamiento ("P-bodies") y los gránulos de estrés, aunque existen otros complejos que cumplen funciones más particulares pues se localizan en zonas o etapas de desarrollo específicas en diferentes organismos. La característica común y principal en todos estos complejos es que participan en la regulación traduccional de los mRNAs asociados a ellos, ya sea al reprimirlos, degradarlos, protegerlos de la degradación o inducirlos a ser traducidos.

Entre los elementos que se han encontrado en los mRNPs están, además de los mRNAs, subunidades ribosomales, factores de traducción, enzimas para degradar mRNA, helicasas, proteínas de andamiaje y proteínas de unión a RNA, las cuales controlan la localización, estabilidad y traducción del RNA que contienen (1). Los cuerpos de procesamiento son agregados de mRNAs y proteínas, los cuales se encuentran asociados a la maquinaria de represión de la traducción y degradación de mRNAs y no se conoce por completo su estructura y composición proteica (2). Estos elementos tienen la capacidad de almacenar mRNAs tanto para su degradación como para su exportación hacia la maquinaria traduccional (3). La represión de la traducción en cuerpos de procesamiento ocurre tanto por respuesta a diversas condiciones fisiológicas como a un mecanismo que involucra microRNAs (4). Se ha propuesto que el mecanismo de represión de la traducción vía microRNAs implica la formación de un complejo de alto peso molecular posterior a la formación del complejo de preinicio de la traducción 43S e involucra una reducción del reclutamiento de la subunidad ribosomal 60S al mRNA blanco (5).

Por su parte, los gránulos de estrés son agregados de mRNAs que no están en traducción activa y que se encuentran asociados con un conjunto

de factores de iniciación de la traducción (eIF-4E, eIF4G, eIF4A, eIF4B, eIF3 y eIF2), la subunidad ribosomal 40S y varias proteínas de unión a RNA, incluyendo PABP (6). Se trata de estructuras citoplásmicas dinámicas y reversibles, ya que aparecen como respuesta a un estrés y se dispersan cuando las células se recuperan de este estado, además su composición puede variar dependiendo de las condiciones de dicho evento.

Se ha observado que los cuerpos de procesamiento y los gránulos de estrés interactúan físicamente, con lo cual los mRNAs que se encuentran en ellos se pueden mover entre ambos tipos de partículas (7). Dado que los cuerpos de procesamiento contienen maquinaria de degradación de mRNA y los gránulos de estrés contienen factores de traducción, dicha movilidad podría estar afectando la disponibilidad de los mRNAs para ser traducidos o degradados.

En el nematodo *C. elegans* se ha descrito la acumulación de mRNAs maternos en un tipo particular de cuerpos de procesamiento, a los que se les ha denominado gránulos P. Estos complejos se localizan en los gametocitos y almacenan mRNAs maternos y proteínas que intervienen en su procesamiento, tales como: factores de traducción, helicasas, proteínas de unión a RNA y algunas otras involucradas en la represión y degradación de mRNA (8, 9). La función de estos gránulos es transportar mRNAs y proteínas durante la ovogénesis y la embriogénesis temprana.

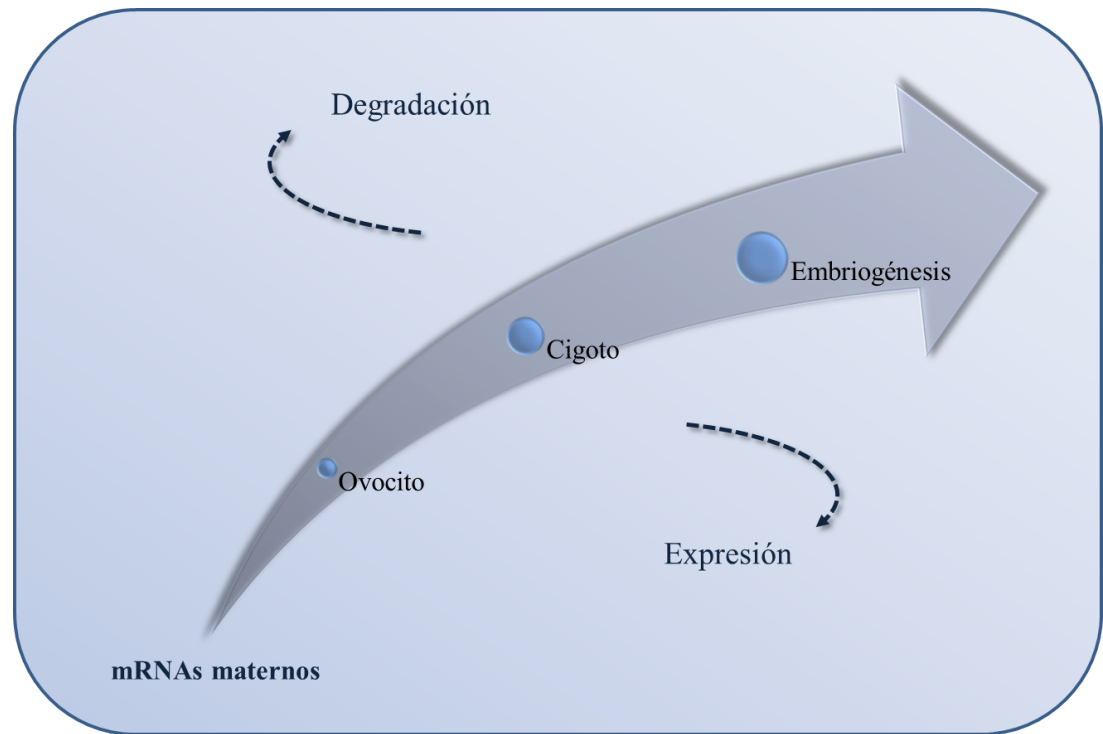
Aunque la mayor parte de los estudios respecto a los complejos ribonucleoproteicos se ha realizado en metazoos y levaduras, recientemente su estudio se ha ampliado a plantas, en donde tanto los gránulos de estrés como los cuerpos de procesamiento han sido descritos (4, 10). Trabajos realizados en *A. thaliana* han mostrado que proteínas localizadas en los cuerpos de procesamiento juegan un papel importante para la represión traduccional durante el desarrollo post-embriionario (11).

### mRNAs MATERNOS

Durante la ovogénesis se producen miles de mRNAs cuya expresión es silenciada hasta el momento en el que ocurre la diferenciación celular. Dichos transcritos se denominan mRNAs maternos y su expresión ocurre en diferentes etapas a lo largo del desarrollo del embrión (Fig. 1). Dada la importancia que tiene esta etapa del desarrollo, es de esperarse que los mRNAs maternos estén sometidos a estrictos mecanismos de regulación espacial y temporal. De hecho, se tiene evidencia de que los mRNAs maternos pueden ser traducidos *in vitro* aun cuando en condiciones *in vivo* se en-



**Figura 1.** Origen y destino de los mRNAs maternos en metazoos. La ovogénesis involucra la acumulación de mRNAs específicos cuya expresión espacio-temporal es importante tanto para la formación del embrión como para su desarrollo.



cuentran inactivos (12). La forma en la que éstos transcritos son acumulados y protegidos depende en gran medida de proteínas reguladoras que se unen al RNA.

La expresión de los mRNAs maternos durante la ovogénesis y el desarrollo embrionario ha sido ampliamente estudiada en *C. elegans*, donde se ha reportado la presencia de diversos complejos ribonucleoprotéicos similares a los "P-bodies", que participan en la regulación de la expresión de los mRNAs maternos (13). En ovocitos de ratón recientemente se identificó una región de almacenamiento de mRNAs maternos, la cual se llamó dominio de partícula ribonucleoproteica subcortical (SCRD), dicho dominio contiene algunos de los elementos de los cuerpos de procesamiento y carece de otros, como la enzima involucrada en el inicio de la degradación DCP1A (14).

### mRNAs MATERNOS EN PLANTAS

Las semillas son estructuras complejas cuya principal característica es que funcionan como sitios de almacenamiento de componentes que serán de utilidad para el desarrollo del embrión una vez que inicie la germinación. La mayoría de las semillas de angiospermas consisten de un embrión cubierto por la testa y el endospermo, aunque presentan diferencias especie-específicas en su estructura y en la composición de sus componentes almacenados (15). El endospermo generalmente almacena

proteínas y carbohidratos, mientras que el escutelo almacena aceites. Así como sucede en metazoos, el embrión de las semillas también contiene mRNAs, los cuales se han acumulado durante los procesos de maduración y desecación de la semilla. Respecto a la funcionalidad de dichos mRNAs se conoce muy poco, sin embargo, su estudio ha cobrado importancia recientemente gracias a las técnicas de estudio a gran escala, como son los microarreglos.

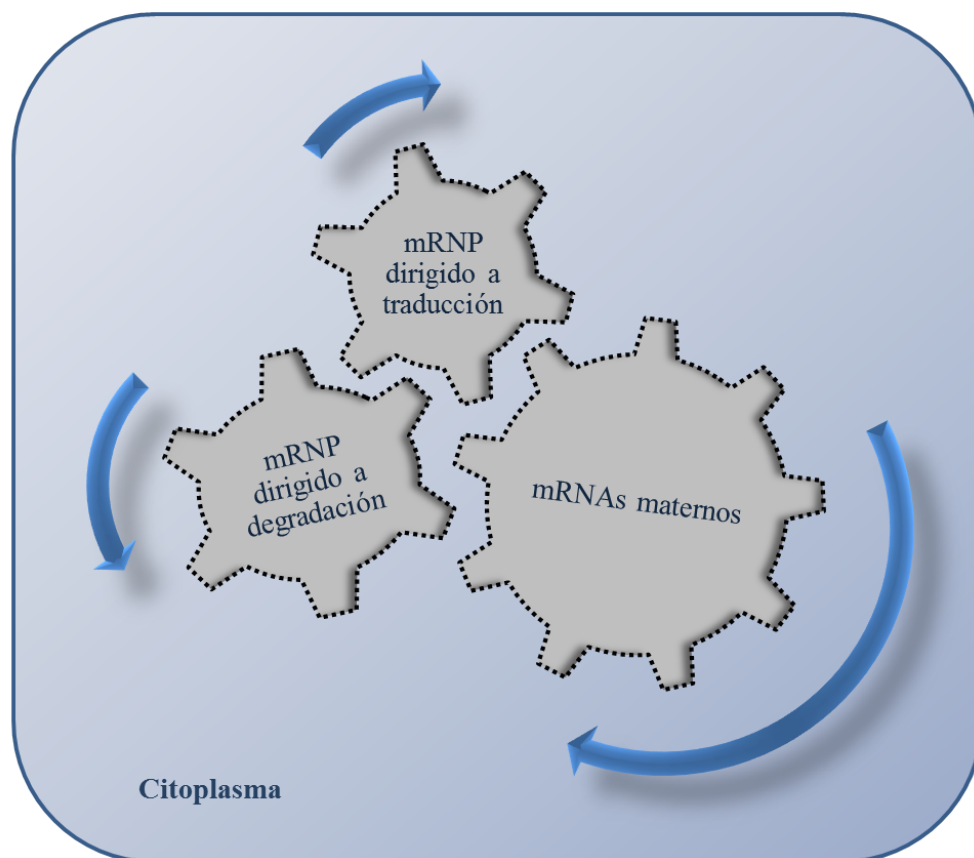
La gran cantidad de transcritos almacenados en las semillas indica la presencia de estrictos mecanismos de regulación traduccional, evidencia de ello es la presencia de diferentes elementos regulatorios encontrados en el transcriptoma de semillas de *A. thaliana* (16). La importancia de dichos mRNAs en éste organismo se ha demostrado al comprobar que las semillas pueden completar la germinación aún en presencia de un inhibidor de la transcripción (17).

En ejes embrionarios de alfalfa y maíz se ha reportado que los mRNAs se encuentran almacenados en complejos ribonucleoprotéicos durante la embriogénesis y en la semilla madura (18, 19), sin embargo dichos complejos no han sido aún descritos a profundidad.

### MECANISMOS DE REGULACIÓN INVOLUCRADOS EN LA EXPRESIÓN DE mRNAs MATERNOS

Un mecanismo general de regulación de los mRNAs maternos es el que ocurre a través de la poliade-

**Figura 2.** Expresión de mRNAs maternos en el embrión. Los mRNAs maternos almacenados en el embrión están sometidos a un estricto control traduccional. Proteínas de unión a RNA, factores de traducción y microRNAs son algunos de los elementos que participan en el destino de éstos mRNAs.



nilación del extremo 3' de los mRNAs. En levaduras se ha mostrado que la enzima Dhh1, la cual está involucrada en procesos de degradación de mRNA, tiene la capacidad de movilizar mRNAs en traducción activa hacia un estado de represión traduccional (20). Homólogos de Dhh1 en diferentes organismos han sido relacionados con la represión de la traducción de transcritos maternos (21).

Otro mecanismo importante asociado a la regulación de mRNAs maternos es el que ocurre a través de RNAs pequeños. Se trata de secuencias de RNA que dirigen la represión o degradación de mRNAs blanco a través de un mecanismo secuencia específico. Se ha reportado que la regulación vía microRNAs en mRNAs maternos está asociada a mecanismos de deadenilación (22, 23).

El control traduccional de los mRNAs maternos también puede ocurrir por medio de factores de inicio de la traducción específicos. Tal es el caso de una isoforma del factor de unión a cap, EIF4E (IFE-1), el cual se expresa principalmente en líneas germinales y es utilizado para la traducción eficiente de mRNAs maternos durante la ovogénesis en *C. elegans* (24). De igual forma, un estudio en ejes embrionarios de semillas quiescentes de maíz concluyó que la isoforma eIFiso4E es requerida para traducir selectivamente a los mRNAs almacenados (25).

## CONCLUSIONES

La formación del embrión es un aspecto clave para la preservación de las diferentes especies eucariotas. La herencia genética que las células progenitoras transmiten al embrión, le da la capacidad de desarrollarse de manera exitosa, tanto si se trata de un animal como de una planta. Es por ello que resulta de gran interés el hecho de que ocurra una selección programada de los mRNAs que las células progenitoras transmitirán al embrión. Resalta aún más la complicada red de mecanismos que permiten la expresión espacio-temporal de dichos mRNAs a lo largo del desarrollo del embrión. El papel de los complejos ribonucleoprotéicos de almacenamiento de mRNA es clave en éste proceso, dado que permiten la asociación de los elementos regulatorios adecuados en cada etapa del desarrollo. La posibilidad de que exista un intercambio de mRNAs entre diferentes complejos de almacenamiento es otro aspecto importante dentro de éste programa general de regulación, ya que permite el flujo desde un estado de inactivación traduccional, hacia un estado activo o incluso hacia un proceso de degradación una vez que el mRNA ya no es requerido (Fig. 2). Las investigaciones en éste campo vislumbran mecanismos particulares de

regulación para mRNAs específicos en cada etapa del desarrollo embrionario, sin embargo, existen mecanismos comunes que pueden estar presentes tanto en animales como en plantas.

**Agradecimientos.** DGAPA, proyecto IN212910. CONACyT, beca para estudios de doctorado 131343.



## REFERENCIAS

1. Anderson P, Kedersha N (2006) RNA granules. *J Cell Biol* 172:803-808.
2. Parker R, Sheth U (2007) P Bodies and the control of mRNA translation and degradation. *Mol Cell* 25:635-646.
3. Brengues M, Texeira D, Parker R (2005) Movement of eukaryotic mRNAs between polysomes and cytoplasmic processing bodies. *Science* 310:486-489.
4. Eulalio A, Behm-Ansmant I, Izaurralde E (2007) P bodies: at the crossroads of post-transcriptional pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:9-22.
5. Wang B, Yanez A, Novina CD (2008) MicroRNA-repressed mRNAs contain 40S but not 60S componentes. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:5343-5348.
6. Buchan JR, Parker R (2009) Eukaryotic Stress Granules: The Ins and Out of Translation. *Mol Cell* 36:932-941.
7. Balagopal V, Parker R (2009) Polysomes, P bodies and stress granules: states and fates of eukaryotic mRNAs. *Curr Opin Cell Biol* 21:403-408.
8. Rajyaguru P, Parker R (2009) CGH-1 and the control of maternal mRNAs. *Trends Cell Biol* 19:24-8.
9. Marcello MR, Singson A (2011) Germline determination: don't mind the P granules. *Curr Biol* 21:R155-R157.
10. Weber C, Nover L, Fauth M (2008) Plant stress granules and mRNA processing bodies are distinct from heat stress granules. *Plant J* 56:517-30.
11. Xu J, Chua N (2009) Arabidopsis Decapping 5 Is required for mRNA decapping, P-Body formation, and translational repression during postembryonic development. *Plant Cell* 21:3270-3279.
12. Gross KW, Jacobs-Lorena M, Baglioni C, Gross PR (1973) Cell free translation of maternal messenger RNA from sea urchin eggs. *Proc Natl Acad Sci USA* 70:2614-2618.
13. Noble SL, Allen BL, Goh LK, Nordick K, Evans TC (2008) Maternal mRNAs are regulated by diverse P body-related mRNP granules during early *Caenorhabditis elegans* development. *J Cell Biol* 182:559-572.
14. Flemr M, Ma J, Schultz RM, Svoboda P (2010) P-body loss is concomitant with formation of a messenger RNA storage domain in mouse oocytes. *Biol Reprod* 82:1008-1017.
15. Weitbrecht K, Müller K, Leubner-Metzger G (2011) First off the mark: early seed germination. *J Exp Bot* 62:3289-3309.
16. Nakabayashi K, Okamoto M, Koshiba T, Kamiya Y, Nambara E (2005) Genome-wide profiling of stored mRNA in *Arabidopsis thaliana* seed germination: epigenetic and genetic regulation of transcription in seed. *Plant J* 41:697-709.
17. Rajjou L, Gallardo K, Debeaujon I, Vandekerckhove J, Job C, Job D (2004) The effect of  $\alpha$ -amanitin on the *Arabidopsis* seed proteome highlights the distinct roles of stored and neosynthesized mRNAs during germination. *Plant Physiol* 134:1598-1613.
18. Pramanik SK, Bewley JD (1996) Post-transcriptional regulation of protein synthesis during alfalfa embryogenesis: proteins associated with the cytoplasmic polysomal and non-polysomal mRNAs (messenger ribonucleoprotein complex). *J Exp Bot* 47:1871-1879.
19. Rincón-Guzmán A, Beltrán-Peña E, Ortíz-López A, Sánchez de Jiménez E (1998) Ribonucleoprotein particles of quiescent maize embryonic axes. *Plant Mol Biol* 38:357-364.
20. Carroll JS, Munchel SE, Weis K (2011) The DExD/H box ATPase Dhh1 functions in translational repression, mRNA decay, and processing body dynamics. *J. Cell Biol* 194:527-537.
21. Boag PR, Atalay A, Robida S, Reinke V, Blackwell TK (2008) Protection of specific maternal messenger RNAs by the P body protein CGH-1 (Dhh1/RCK) during *Caenorhabditis elegans* oogenesis. *J. Cell Biol.* 182:543-557.
22. Giraldez AJ, Mishima Y, Rihel J, Grocock RJ, Van Dongen S, Inoue K, Enright AJ, Schier AF (2006) Zebrafish MiR-430 promotes deadenylation and clearance of maternal mRNAs. *Science* 312:75-79.

23. Lund E, Liu M, Hartley RS, Sheets MD, Dahlberg JE (2009) Deadenylation of maternal mRNAs mediated by miR-427 in *Xenopus laevis* embryos. *RNA* 15:2351-2363.
24. Henderson MA, Cronland E, Dunkelbarger S, Contreras V, Strome S, Keiper BD (2009) A germline-specific isoform of eIF4E (IFE-1) is required for efficient translation of stored mRNAs and maturation of both oocytes and sperm. *J Cell Sci* 122:1529-1539.
25. Dinkova TD, Márquez-Velázquez NA, Aguilar R, Lázaro-Mixteco PE, Sánchez de Jiménez E (2011) Tight translational control by the initiation factors eIF4E and eIF(iso)4E is required for maize seed germination. *Seed Science Research* 21:85-93.

# REGULACIÓN DE LA INMUNIDAD POR LA LEPTINA\*

**Julia Jimena Falcón Gerónimo<sup>1</sup>, César Gazga Urioste<sup>1</sup>,  
Cristina González Torres<sup>3</sup> y Oralía Nájera Medina<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Departamento de Sistemas Biológicos, <sup>2</sup>Departamento de Atención a la Salud, CBS, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco. Calz. del Hueso 1100 Col. Villa Quietud, 04960 Del. Coyoacán D.F., México.

<sup>3</sup>Departamento de Ciencias de la Salud, CBS, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. Av. San Rafael Atlixco No.186, Col. Vicentina C.P. 09340 Del. Iztapalapa D.F., México. Correo E: onajera@correo.xoc.uam.mx

## RESUMEN

La leptina se ha clasificado como una citocina, debido a su estructura y a la de su receptor. Como parte de sus funciones biológicas, la leptina participa en el metabolismo de los lípidos y la glucosa, la síntesis de los glucocorticoides, la insulina, y en la transmisión sináptica. Asimismo, posee capacidad reguladora sobre la fagocitosis, la producción de citocinas pro-inflamatorias por células efectoras del sistema inmune, y la proliferación de los linfocitos y las células dendríticas, por lo que se le considera como una hormona pleiotrópica, cuya importancia tanto a nivel del estatus nutricional como en el sistema inmunológico hace relevante la posibilidad de emplear esta proteína con fines terapéuticos. Sin embargo, se ha señalado que el aumento de la concentración de leptina se asocia a ciertas enfermedades autoinmunes.

## PALABRAS

### CLAVE:

Leptina,  
inmunidad,  
citocina,  
receptor de  
leptina.

## ABSTRACT

Leptin has been classified as a cytokine, due to itself and its receptor structure. Some of their biological functions include lipid and glucose metabolism, glucocorticoid synthesis, insulin, and synaptic transmission. Also, it has the capacity to regulate some processes as: phagocytosis, production of proinflammatory cytokines by immune effector cells, proliferation of lymphocytes and dendritic cells, for this reason leptin is considered a pleiotropic hormone that has been proposed for therapeutic purposes. Nevertheless, it has been suggested that an increase in serum leptin concentration could be associated with some autoimmune diseases.

## KEY WORDS:

Leptin,  
immunity,  
cytokines,  
leptin receptor.

## INTRODUCCIÓN

La leptina es una hormona pleiotrópica, cuya importancia estriba en sus implicaciones tanto a nivel del estatus nutricional como de sus funciones en el sistema inmunológico. Sus funciones están íntimamente relacionadas con los receptores que las células poseen, a través de los cuales puede ejercer sus funciones. De esto surge la importancia de hacer una revisión de su receptor, de algunas de sus acciones y alcances, los cuales se mencionan a continuación.

La leptina es una proteína de 16 kDa no glicosilada codificada por el gen *ob* (obesidad), sintetizada primordialmente por los adipocitos. Es un sensor hormonal que muestra al cerebro los cambios en la energía almacenada, determinada por el balance en la ingesta de alimentos y el

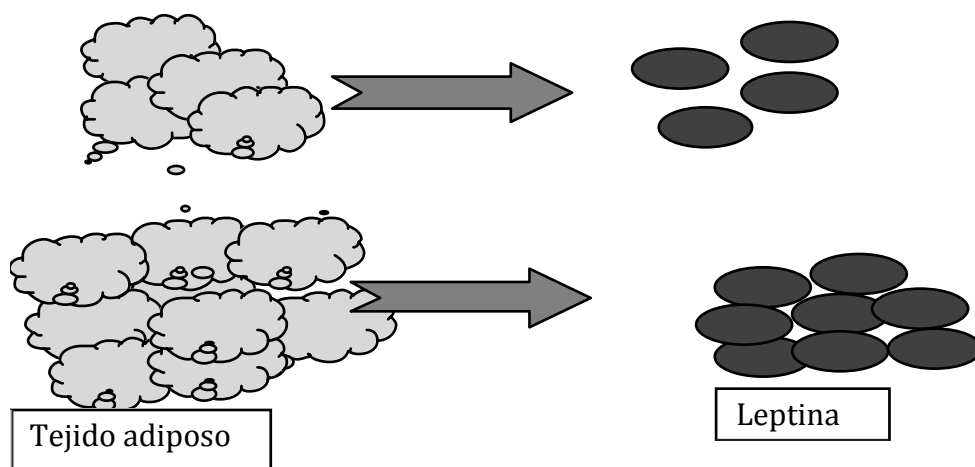
gasto energético (1, 2). Además participa en la hematopoyesis, angiogénesis, metabolismo óseo y secreción de insulina (3).

Las concentraciones de leptina en el organismo cambian de acuerdo a los estados nutricionales y a la cantidad de energía almacenada a través de una amplia gama de estados nutricionales, desde la inanición hasta la obesidad. La concentración en suero de la leptina refleja la grasa corporal total tanto en niños como en adultos (4) (Fig. 1) También, se ha señalado el importante rol que juega en la regulación del metabolismo de lípidos, previniendo un excesivo metabolismo de ácidos grasos, protegiendo así de la lipotoxicidad (5).

La estructura de la leptina y de su receptor (ObR) señala que la leptina debe clasificarse como una citocina. De hecho, la leptina y su receptor comparten características estructurales y fun-



**Figura 1.** La concentración de leptina aumenta proporcionalmente con la cantidad de tejido adiposo en el cuerpo.



cionales con miembros de la familia de citocinas helicoidales de cadena larga de tipo I que incluye interleucinas IL-3, IL-6, IL-11 e IL-12, hormona del crecimiento, prolactina, eritropoyetina, factor inhibidor de leucemia (LIF), factor neurotrófico ciliar (CNTF) y factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) (2, 6). Los sitios anatómicos que expresan el receptor para leptina incluyen al tejido adiposo, hipotálamo, corazón, testículos, plexos coroides, células  $\beta$  pancreáticas y células del sistema inmunitario como monocitos, neutrófilos y linfocitos T y B (1).

### CARACTERÍSTICAS DEL RECEPTOR DE LA LEPTINA

El receptor de la leptina es codificado por el gen *db* (diabetes) y se han descrito seis isoformas de ObR, conocidos como ObRa, ObRb, ObRc, ObRd, ObRe y ObRf. En humanos, únicamente se ha reportado la expresión de ARNm de ObRa, ObRb y ObRc. (7). Todos los receptores son polipéptidos conformados por un dominio extracelular (817 aa), uno transmembrana (21 aa) y otro intracitoplasmático. Este último puede ser de dos formas: Una corta (34 aa) y una larga (302 aa), siendo ObRb el único de forma larga. Las formas cortas, se expresan en tejidos no inmunes y tienen que ver con el transporte y la degradación de la leptina; por otro lado, ObRb de dominio intracitoplasmático largo, está asociado a moléculas de la familia Janus tirosina-quinasas (JAK), responsables de la transducción de señales en las células (1, 8).

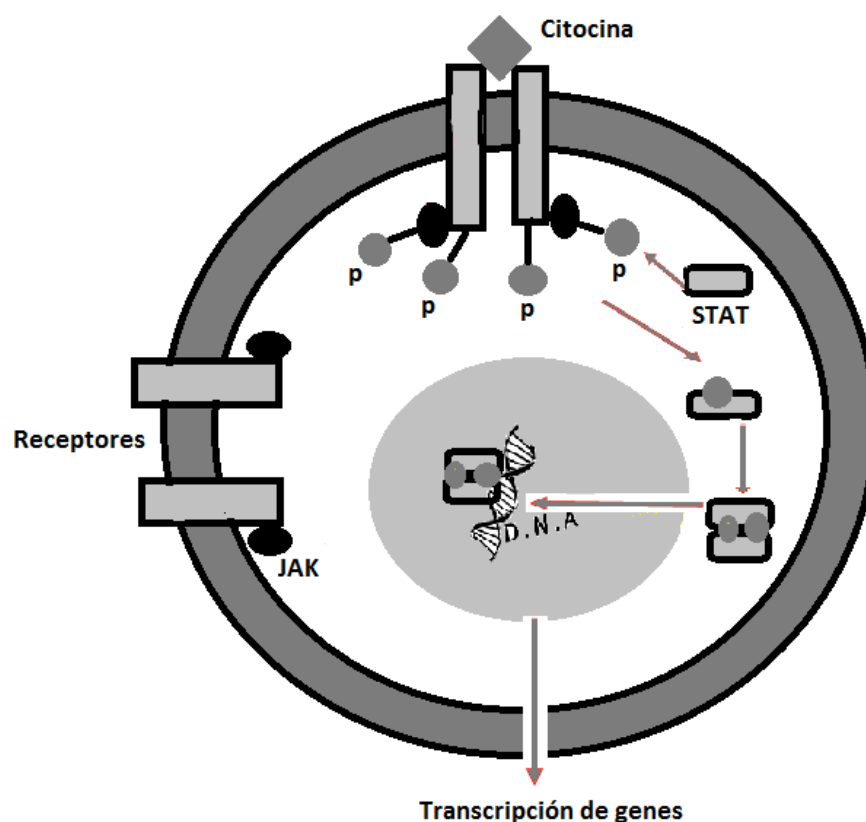
Como miembro de la familia de receptores de citocinas tipo I, la forma de actuar del ObR se relaciona con su estructura, donde el dominio extracelular se utiliza para la unión a su ligando (leptina), y el dominio intracitoplasmático para la señalización. Al igual que otros receptores de citocinas, ObR no

posee actividad enzimática intrínseca, en cambio la señalización intracelular se lleva a cabo vía una tirosina-quinasa asociada no covalentemente al dominio intracitoplasmático del receptor de la familia de las JAK cinasas (JAK2 para ObR) (9). Las enzimas JAK inactivas están unidas laxamente a los dominios citoplasmáticos de receptores de citocinas tipo I y II. Cuando dos moléculas receptoras se asocian por la unión con una molécula de citocina, en el caso de la leptina, las JAK asociadas a los receptores se activan por transfosforilación y fosforilan a residuos de tirosina en las regiones citoplasmáticas de los receptores agrupados. Algunas de estas regiones de fosfotirosina son conocidas por poseer dominios con homología Src 2 (SH2) de las proteínas STAT ("signal transducers and activators of transcription") monoméricas citosólicas, que se unen a los receptores. A continuación las proteínas STAT son fosforiladas por las cinasas JAK asociadas al receptor. El dominio SH2 de una proteína STAT puede unirse a los residuos de fosfotirosina de otra proteína STAT. Como resultado, dos proteínas se unen entre sí y se disocian del receptor. Los dímeros STAT migran al núcleo, donde se unen a secuencias de DNA de las regiones promotoras de genes sensibles a las citocinas y activan la transcripción génica. Cada vez que es activado un receptor ObRb, nuevas proteínas STAT pueden unirse al receptor de citocina, fosforilarse, dimerizarse y migrar de nuevo al núcleo (10) (Fig. 2).

En el dominio intracitoplasmático del receptor existen regiones ricas en prolina denominadas Box (1 y 2), importantes para las interacciones Jak y que probablemente influyen en la selectividad de las isoformas Jak. En el caso de ObR los residuos intracelulares 31-36 de la molécula componen la Box 2 y dictan la selectividad de JAK2. Esta secuencia de Box 2 no está presente en ninguna de las isoformas cortas descritas, lo cual es consis-



**Figura 2.** Cuando dos moléculas receptoras se juntan por la unión de una molécula de citocina, las JAK se activan y fosforilan residuos de tirosina en las porciones citoplasmáticas de los receptores agrupados. Posteriormente, las proteínas STAT son fosforiladas por las cinasas JAK, como resultado, dos proteínas se unen entre sí y se disocian del receptor, los dímeros STAT migran al núcleo, donde se unen a secuencias de ADN y activan la transcripción génica.



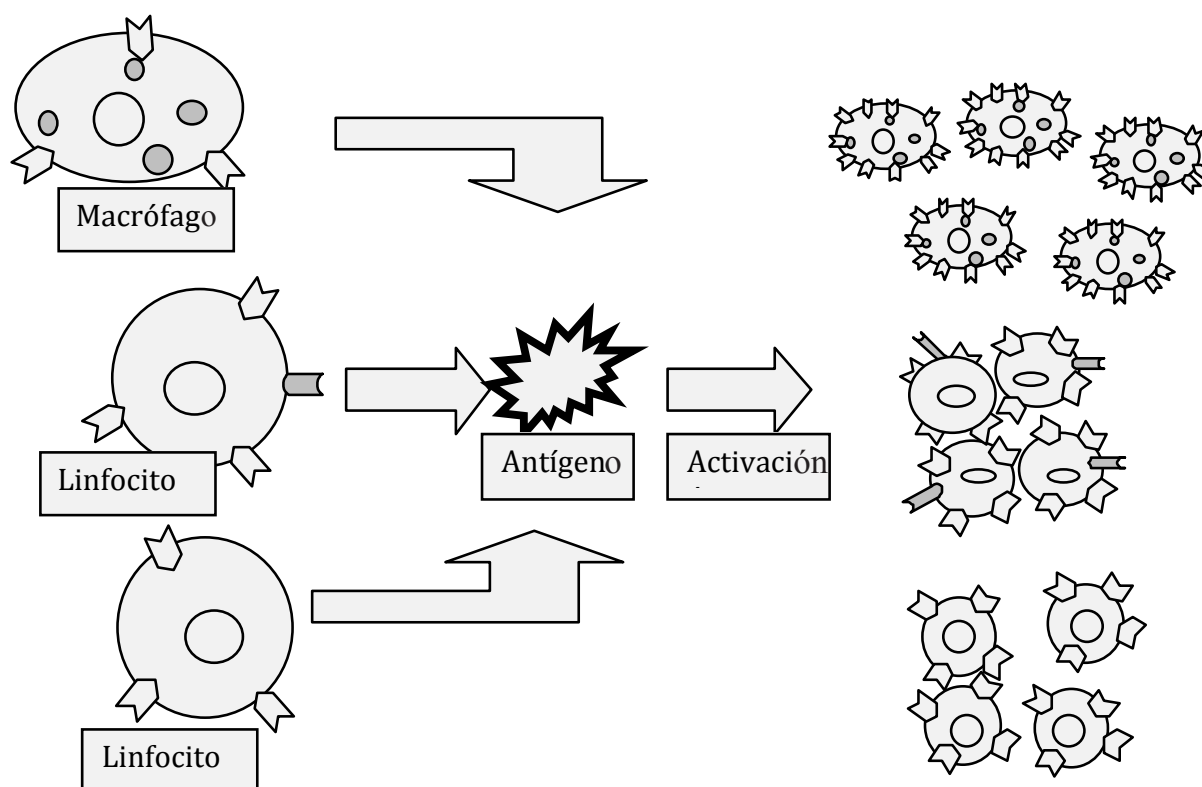
tente con la incapacidad de estas moléculas para mediar la acción de la leptina en animales *db/db* que son deficientes en el receptor de leptina. La señalización dependiente de tirosina cinasas, generalmente procede por la vía de reclutamiento de proteínas de señalización que contienen dominios de unión a la fosfotirosina (9).

Por otro lado, algunos miembros de la familia de receptores de citocinas de tipo I también activan otras cascadas de señalización tales como las vías MAPK (proteínas cinasas activadas por mitógenos) y PI3K (fosfoinositol-3 cinasa). El efecto de la leptina, en la transducción de señales en tejidos sensibles a la insulina, se ha estudiado *in vivo* en ratones, observándose que a los 3 minutos después de la inyección intravenosa de leptina ocurre un incremento significativo en la fosforilación de STAT3 y STAT1 y de MAPK en el tejido adiposo. Mientras que la actividad de PI3K en el tejido adiposo e hígado se incrementó sólo ligeramente. La rapidez de los efectos de señalización debidos a la acción de la leptina aparentemente son mediados por la forma larga del receptor de leptina, debido a que no se observó la misma capacidad de activación en el tejido adiposo de ratones *db/db* (los cuales carecen de receptores ObRb), que sólo poseen las formas cortas del receptor de leptina (11).

Debido a que ObR es capaz de estimular la transcripción de genes a través de la activación de la unión al DNA de las proteínas STAT, se investigó la activación de STAT-3 en respuesta a la estimulación con leptina en linfocitos. La actividad del STAT-3 se incrementó durante los cinco minutos posteriores a la estimulación con leptina tanto en linfocitos activados como en reposo. Esto sugiere que la forma larga del receptor se expresa en ambos grupos de linfocitos. También se observaron diferentes cinéticas de activación del STAT-3 entre los grupos linfocitarios, a pesar de que tanto linfocitos activados como en reposo expresan la forma larga del receptor de leptina, son los primeros los que presentan mayor actividad del STAT-3 (8).

También se demostró que tanto los macrófagos como los linfocitos B y T expresan receptores ObR, y que esta expresión es regulada en respuesta a la activación de dichas células en términos del porcentaje de células que expresan el receptor y de la densidad del receptor en la superficie celular. De forma adicional, la expresión del receptor ObR parece ser mayor en macrófagos, comparado a la que expresan los linfocitos B y T (8). En la figura 3, se ilustra cómo las células del sistema inmunológico después de entrar en contacto con el antígeno aumentan la expresión del receptor ObR.

**Figura 3.**  
Expresión  
constitutiva  
del receptor  
ObR en  
células del  
sistema  
inmune  
y sobre-  
expresión  
del mismo  
después  
de un  
proceso de  
activación.



## LEPTINA E INMUNIDAD

Entre las funciones biológicas de la leptina se incluyen sus efectos tanto en la inmunidad innata como en la inmunidad adaptativa, en la que el tejido adiposo produce una variedad de factores anti-inflamatorios y pro-inflamatorios como las adiponectinas, resistina, quimiocinas y citocinas como  $\text{TNF-}\alpha$  e  $\text{IL-6}$  (2).

En el caso de la inmunidad innata se ha observado *in vitro* que en las células dendríticas, ante la presencia de leptina se favorece la maduración de estas células cuando se exponen a lipopolisacárido (LPS), con producción de  $\text{IL-10}$  en pequeñas proporciones y elaboración de altos niveles de  $\text{IL-12}$  y  $\text{TNF-}\alpha$ , así como la expresión de moléculas co-estimuladoras. En contraste, en los cultivos donde se omitió la adición de leptina, las células dendríticas se caracterizan por tener mayor proporción de células apoptóticas, baja velocidad de maduración y al ser expuestas a LPS, producen altos niveles de  $\text{IL-10}$  y bajos niveles de  $\text{IL-12}$  y  $\text{TNF-}\alpha$  y una menor expresión de moléculas co-estimuladoras. Sin embargo, la proliferación y actividades fagocíticas no se ven afectadas (12).

La capacidad reguladora de la leptina en la fagocitosis se ha relacionado con la producción de óxido nítrico y de citocinas pro-inflamatorias en macrófagos y monocitos, induce la liberación de

especies reactivas del oxígeno por los neutrófilos, modula la diferenciación y actividad de las células NK y producción de leucotrienos ( $\text{LTB}_4$ ) por macrófagos (13, 14).

Recientemente se han documentado resultados referentes a la acción de la leptina como estimulante de la secreción de  $\text{IL-6}$  y  $\text{TNF-}\alpha$  (citocinas pro-inflamatorias) por el tejido adiposo con infiltración de macrófagos, en presencia de obesidad visceral, por lo que a ésta se le ha señalado como una enfermedad inflamatoria de baja intensidad. Asimismo, ha sido implicada como participante activa en el desarrollo de resistencia a la insulina y en el aumento del riesgo de enfermedades crónico-degenerativas asociadas a la obesidad (1, 3).

Por otro lado, la leptina es importante para la homeostasis del timo y para la maduración del mismo, se ha observado que animales deficientes del receptor exhiben atrofia de tejidos linfoides, siendo el timo el órgano principalmente afectado. Ratones deficientes en leptina tienen un alto grado de apoptosis en timocitos y un bajo número de células del timo, condiciones que pueden corregirse por medio de la administración de leptina. En el caso de la inmunidad activa, la leptina promueve la activación de las células T y la diferenciación hacia el fenotipo Th1 (inmunidad mediada por células) con la consecuente producción de interferón gamma

(IFN- $\gamma$ ), IL-2 e IL-12 y supresión de la producción de citocinas de la subpoblación Th2 (inmunidad humoral), la IL-4 e IL-10 (15). Esto concuerda con un estudio realizado por Batra y colaboradores en 2010, quienes demostraron que la leptina produce un efecto inhibitor en la proliferación de células Th2, bajo condiciones que favorecen el cambio de células T CD4 a Th2. En este mismo trabajo, se observó que la leptina inducía efectos diferenciales en los subtipos de células T, al afectar la proliferación de Th2 y reduciendo la apoptosis en células Th1 (13).

También, se ha demostrado que el tratamiento con leptina disminuye la apoptosis en linfocitos B de manera dosis dependiente. Adicionalmente, se investigó la posible intervención de la proteína mitocondrial inhibidora de apoptosis (Bcl-2) y del receptor apoptótico de linfocitos (Fas) en el efecto protector de la leptina. Los resultados demostraron que al incrementar la dosis de leptina no hubo diferencia en la expresión de ambas proteínas, sugiriendo que la leptina es capaz de prolongar la supervivencia de las células B después de ser activadas, sin embargo, este efecto parece ser independiente de la expresión de Bcl-2 y Fas (8).

En humanos y roedores que no poseen una adecuada producción de leptina o que expresan un receptor defectuoso presentan cierto grado de inmunodeficiencia, caracterizado por la reducción de la proliferación de células T *in vitro*, como respuesta a varios mitógenos, producción inapropiada de IL-4 y una producción inapropiada de anticuerpos después de una inmunización (16).

La mayoría de los estudios realizados hasta el momento se enfocan en los efectos de la leptina en células T, en los cuales se ha demostrado que tanto los linfocitos T vírgenes como los de memoria poseen receptores para leptina; sin embargo, sólo se demostró que favorece la proliferación de células vírgenes por medio de la producción de IL-2 mientras que los efectos en la proliferación de células de memoria son mínimos (1, 17). También se le ha asignado un rol protector a la leptina, dado que ésta promueve la expansión y actividad de células T efectoras, mientras reduce la actividad de células T reguladoras (15).

No obstante, la leptina humana por sí sola no es capaz de activar linfocitos de sangre periférica *in vitro*. Cuando los linfocitos T son co-estimulados por algún mitógeno como concavalina A (Con A) o fitohemaglutinina (PHA), se puede estimular la proliferación y activación de los linfocitos en cultivo con la dosis adecuada de leptina (18), lo cual concuerda con un estudio realizado por Demas (2010), en el cual hámsters que recibieron leptina

*in vivo* mostraron un incremento significativo en la proliferación de linfocitos en respuesta al mitógeno de células T, la Con A, comparado con los animales que sólo recibieron leptina, en los cuales no hubo proliferación (19).

En la figura 4 se muestra un resumen de las funciones biológicas de la leptina mencionadas anteriormente.

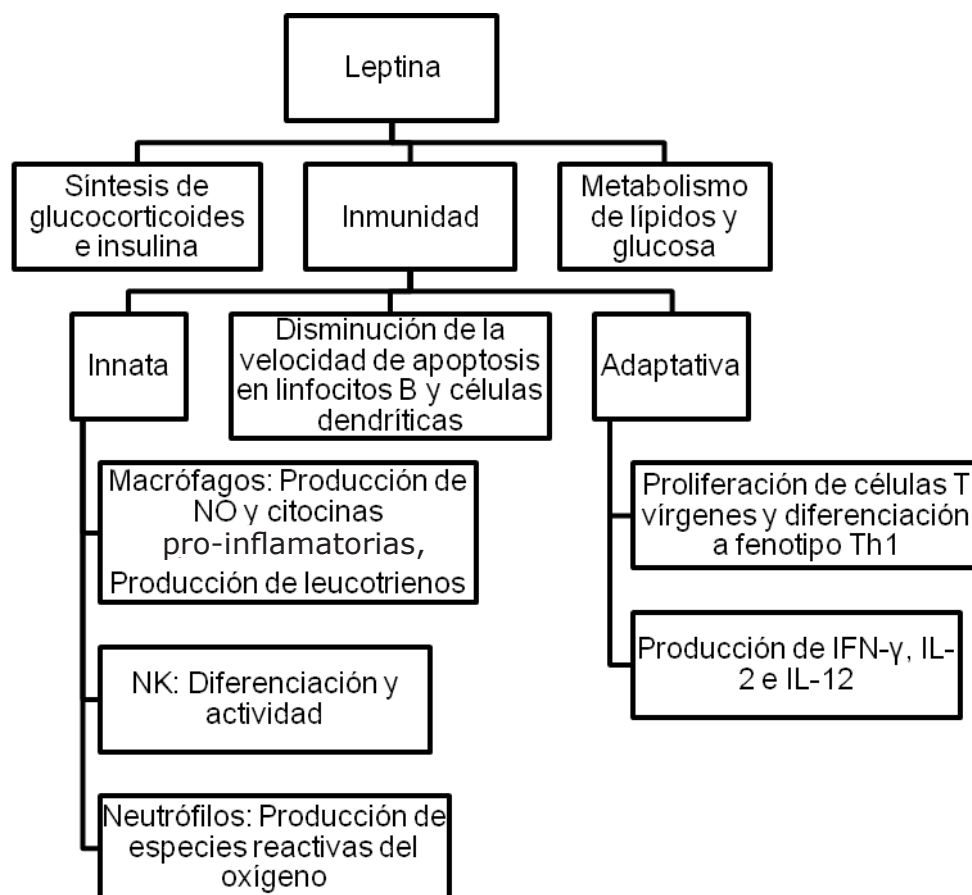
## LEPTINA Y AUTOINMUNIDAD

Se ha señalado que los cambios en la concentración de leptina en suero podrían asociarse no solo al balance energético sino además a ciertas enfermedades autoinmunes asociadas a la muerte de las células pancreáticas. Se han hecho estudios donde la administración de leptina favorece la infiltración inflamatoria temprana de las células pancreáticas y acelera la diabetes de tipo 1. Este efecto se asoció a la polarización hacia una respuesta Th1, sugiriendo que la leptina podría formar parte de esta patogenia favoreciendo rutas pro-inflamatorias. En el mismo trabajo, se utilizaron ratones machos y hembras para inducirles diabetes con leptina. Se observó que la administración de leptina a ratones machos no resultó en un incremento en la susceptibilidad o en la mortalidad causada por la diabetes. Se interpretó que posiblemente la cantidad de leptina requerida en ratones machos para ocasionar diabetes, debería ser mayor que la utilizada en hembras, donde si se logró inducir la diabetes, debido a que en los machos los niveles de leptina en condiciones basales son de 5 a 10 veces menores que en hembras (20).

Otros estudios han documentado el papel de la leptina en otras enfermedades autoinmunes tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y esclerosis múltiple, las tres se caracterizan por desarrollar procesos inflamatorios. Se ha demostrado que la inflamación sistémica modula el metabolismo de adipocitos y consecuentemente, los niveles de leptina, lo cual podría explicar que se hayan encontrado mayores niveles de leptina en individuos que padecen estas enfermedades que en sujetos sanos (21). Dado que la leptina media la secreción de citocinas pro-inflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-12, se ha sugerido que la leptina puede ser un importante enlace entre la inflamación crónica y las alteraciones que se producen en las enfermedades autoinmunes (22-23).

También, se ha encontrado evidencia que indica que la leptina juega un papel importante en la formación de tumores mamarios, aunque no se han comprendido del todo los mecanismos. Para definir el rol de la leptina en el cáncer de mama, se identificaron los genes regulados por la leptina

**Figura 4.** Funciones biológicas de la leptina.



en células humanas de cáncer mamario usando un sistema de micro arreglos. Se encontró que la leptina regula diversos genes asociados al ciclo celular y la proliferación, relacionados con la síntesis de DNA y de la matriz extracelular, por lo que se llegó a la conclusión de que la leptina induce la proliferación, modifica la matriz extracelular y suprime la apoptosis, promoviendo así, el crecimiento y la sobrevivencia de células mamarias cancerígenas (24). De manera similar, en un estudio sobre los efectos de la leptina en la diabetes tipo I, se encontró que la leptina reduce la apoptosis de las células T por medio del aumento en la expresión de Bcl2, lo cual concuerda con otros estudios donde se sugiere la posibilidad de que la leptina pudiera interferir con la apoptosis de células Th1 patológicas, promoviendo así su supervivencia y por consiguiente, un incremento en la severidad de la enfermedad (20).

La evidencia de la función reguladora de la leptina en el desarrollo y/o mantenimiento de las enfermedades autoinmunes ha permitido el desarrollo de varias estrategias dirigidas a la elaboración de antagonistas que inhiban los efectos autoinmunes debidos a la acción de la leptina. Sin embargo, el mayor reto en las enfermedades

autoinmunes es lograr interferir con los efectos adversos de la leptina en el sistema inmunológico, sin ocasionar un indeseable y considerable aumento de peso (25).

Con relación a lo anterior, se ha considerado que un posible mecanismo para controlar estas enfermedades, es desarrollar receptores solubles que se unan a su ligando (leptina), para prevenir su unión a receptores de membrana y por lo tanto de impedir una respuesta biológica. Sin embargo, aunque se han descrito varias isoformas del receptor de leptina, el funcionamiento de estos receptores solubles aún no se encuentra bien documentado. Otra estrategia para el control de enfermedades autoinmunes que se ha pensado es el uso de variantes mutantes de citocinas que poseen actividad antagonista, de modo que sean capaces de unirse al receptor con gran afinidad pero no de activarlo. Aunque han mostrado ser antagonistas *in vivo* es muy probable que sufran de una rápida eliminación por vía hepática, tal y como sucede con la leptina recombinante, la cual después de ser administrada, posee una vida media menor a dos horas (21).

Por último, el diseño de anticuerpos ha sido ampliamente estudiado extensamente debido a

su gran afinidad y especificidad. Se han utilizado antagonistas de la leptina para estudiar su efecto en diversos procesos, tales como homeostasis energética, secreción de prolactina y regulación de cicatrización de heridas; sin embargo, los efectos a largo plazo en el tratamiento con anticuerpos aún son objeto de estudio, en particular referidos al riesgo de infecciones oportunistas. Además, se ha considerado que el uso terapéutico de anticuerpos monoclonales de humano podría activar una respuesta inmune y ser neutralizados después de repetidas dosis (25).

Por último, dentro de las novedosas aplicaciones del papel biológico de la leptina, se encuentra su uso probable como coadyuvante en vacunas, basadas en células dendríticas. La leptina incrementa la capacidad de las células dendríticas inmaduras para activar células autólogas TCD8 productoras de perforinas e IFN- $\gamma$ . Diversos estudios han remarcado el rol crítico que tienen las células TCD8 en la prevención y erradicación de tumores. Además, la leptina regula la migración de las células dendríticas a los nódulos linfáticos, a través del receptor de quimiocina CCR7, mediante la activación de vías específicas del arreglo del citoesqueleto. Debido a esto, se cree que una preparación de células dendríticas que posean tanto una alta capacidad migratoria como antitumoral, sería ideal para el desarrollo de vacunas anti-cancerígenas, donde la leptina sería un óptimo candidato como adyuvante para el desarrollo de la vacuna (26).

## CONCLUSIONES

La gran cantidad de funciones desempeñadas por esta proteína reflejan su importancia en la homeostasis energética y en la regularización del sistema inmune. Puede indicarle al cerebro cuando es necesario ingerir alimentos y cuando detenerse (dependiendo de la cantidad de energía almacenada y de la actividad física), hasta la regulación y la eficacia de la respuesta inmune específica o inespecífica, contra agentes infecciosos. La diversidad de las funciones de la leptina evidencia su actividad pleiotrópica, que se refleja en la presencia y localización de su receptor en algunos tejidos y en las células del sistema inmune.

Ya que entre las funciones documentadas de la leptina se encuentran la regulación de la fagocitosis, la producción de citocinas pro-inflamatorias por células efectoras del sistema inmune, la proliferación de los linfocitos y las células dendríticas, entre otras, las posibilidades de emplear esta proteína con fines terapéuticos son enormes.

Sin embargo, a pesar de las ventajas que podría tener el uso de la leptina como agente terapéutico, debe considerarse su participación en el desarrollo de enfermedades autoinmunes, dado que las acciones benéficas sobre el sistema inmune podrían ser las mismas responsables del desarrollo o agravamiento de algunas de estas enfermedades. Resulta esencial ampliar las investigaciones que permitan el buen uso de esta hormona-citocina. 

## REFERENCIAS

1. Jiménez MC, Chávez FR (2003) Respuesta inmunológica en la obesidad. <http://www.facmed.unam.mx/pibc/segundo/guias/referencias/resinm.pdf>
2. Matarese G, Sanna V, Fontana S, Zappacosta S (2002) Leptin as a Novel Therapeutic Target for Immune Intervention. *Curr Drug Target-Inf Aller* 1:13-22.
3. Fantuzzi G (2005) Adipose tissue, adipokines and inflammation. *J Aller Clin Immunol* 115:911-919.
4. Büyükgebiz B, Öztürk Y, Yilmaz S, Arslan N (2003) Serum leptin concentrations in children with mild-to-moderate protein-energy malnutrition. *Pediatr Int* 45:550-554.
5. Hegyi K, Fülöp K, Kovács K, Tóth S, Falus A (2004) Leptin-induced signal transduction pathways. *Cell Biol Int* 28:159-169.
6. Fantuzzi G, Faggionni R (2000) Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leuk Biol* 68:437-446.
7. Bernotiene E, Palmer G, Gabay C (2006) The role of leptin in innate and adaptative immune responses. *Arthritis Res Ther* 8:217-227.
8. Papathanassoglou E, El-Haschimi K, Chang Li X, Matarese G, Strom T, Mantzoros C (2006) Leptin receptor expression and signaling in lymphocytes: kinetics during lymphocyte activation, role in lymphocyte survival, and response to high fat diet in mice. *J Immunol* 176:7745-7752.
9. Myers M, Cowley M, Münzberg H (2008) Mechanisms of Leptin Action and Leptin Resistance. *Ann Rev Physiol* 70:537-556.
10. Kindt T, Golsby R A, Osborne B A (2007) *Inmunología de Kuby*. 6a Ed, Mc Graw Hill, México, pp 302-304.



11. Kim Y, Uotani S, Pierroz D, Flier J, Kahn B (1999) In vivo administration of leptin activates signal transduction directly in insulin-sensitive tissues: overlapping but distinct pathways from insulin. *Endocrinol* 141:2328-2339.
12. Fantuzzi, G (2006) Leptin: Nourishment for the immune system. *Eur J Immunol* 36:3101-3104.
13. Batra A, Okur B, Glauben R, Erben U, Ihbe J, Stroh T, Fedke I, Chang H, Siegmund B (2010). Leptin: a critical regulator of CD4+ T-cell polarization in vitro and in vivo. *Endocrinol* 151:56-62.
14. Mancuso P, Huffnagle G, Olszewski M, Phipps J, Peters-Golden M (2005) Leptin corrects host defense defects after acute starvation in murine *Pneumococcal* Pneumonia. *Am J Resp Cri Car Med* 173:212-218.
15. Iikuni, N, Lai Kwan Lam, Q, Lu, L, Matarese G, La Cava A (2008) Leptin and Inflammation. *Curr Immunol Rev* 4:70-79.
16. Savino W, Dardenne M, Velloso L, Silva-Barbosa S (2007) The thymus is a common target in malnutrition and infection. *Brit J Nut* 98:S11-S16.
17. Lord G, Matarese G, Howard J, Baker R., Bloom S (1998) Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nat* 394:897-900.
18. Fernández P, González C, Najib S, Martin C, Santos J, Sánchez, V (2008) Role of leptin in the immune system. *Curr Immunol Rev* 4:230-234.
19. Demas, G (2010) In vivo but not in vitro leptin enhances lymphocyte proliferation in Siberian hamsters (*Phodopus sungorus*). *Gen Comp Endocrinol* 166:314-319.
20. Matarese G, Sanna V, Lechler R, Sarvetnick N, Fontana S, Zappacosta S, La Cava A (2002) Leptin accelerates autoimmune diabetes in female NOD mice. *Diab* 51:1356-1361.
21. Vadalacca M, Margiotta DPE, Navarini L, Afeltra A (2011) Leptin in immuno-rheumatological diseases. *Cell Mol Immunol* 8: 203-212.
22. Vuolteenaho K, Koskinen A, Kukkonen M, Nieminen R, Päiväranta U, Moilanen T, Moilanen E (2009) Leptin enhances synthesis of proinflammatory mediators in human osteoarthritic cartilage--mediator role of NO in leptin-induced PGE2, IL-6, and IL-8 production. *Mediators Inflamm*: 345838 Published online 2009 August 13. doi: 10.1155/2009/345838.
23. Harle P, Pongratz G, Weidler C et al (2004) Possible role of leptin in hypoandrogenicity in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 63:809-816.
24. Perera C, Chin H (2008) Leptin-regulated gene expression in MCF-7 breast cancer cells, mechanistic insights into leptin-regulated mammary tumor growth and progression. *J Endocrinol* 199:221-233.
25. Peelman F, Iserentant H, Eyckerman S, Zabeau L, Tavernier J (2005) Leptin, immune responses and autoimmune disease. Perspectives on the use of leptin antagonists. *Curr Pharm Des* 11:539-548.
26. Mattioli B, Straface E, Matarrese P, Quaranta M, Giordani L, Malorn W, Viora M (2008) Leptin as an immunological adjuvant: enhanced migratory and CD8+T cell stimulatory capacity of human dendritic cells exposed to leptin. *FASEB J* 22:2012-2022.



# PAPEL DE LAS ERO PRODUCIDAS POR LA NOX EN PROCESOS FISIOLÓGICOS\*

**Angélica Coyoy Salgado y Julio Morán**

División de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular,  
Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, D.F., México  
Correo E: jmoran@ifc.unam.mx

## RESUMEN

Las especies reactivas de oxígeno (ERO) pueden ser producidas por diversas fuentes. Se ha propuesto que la enzima NADPH oxidasa (NOX) podría ser determinante en la generación de ERO que participan en múltiples procesos fisiológicos y patológicos. Existen 7 homólogos de la NOX, cuya función primaria es generar ERO. La distribución de los miembros de la familia de la NOX en los tejidos y células del organismo es muy variada. La NOX participa en diversos procesos fisiológicos como la defensa del huésped y la diferenciación, proliferación y muerte celular a través de distintos mecanismos que incluyen el procesamiento postraducciona de proteínas, la señalización intracelular y la regulación de la expresión génica, entre otros. La alteración en la actividad o expresión de la NOX puede conducir a una serie de procesos patológicos. En la presente revisión abordaremos algunos de estos procesos.

## PALABRAS

### CLAVE:

Estrés oxidativo;  
NADPH-oxidasa;  
NOX.

## ABSTRACT

Reactive oxygen species (ROS) are generated by several sources. It has been suggested that NADPH oxidase (NOX) participates in the production of ROS that are involved in many physiological and pathological processes. There are 7 homologues of the NOX, whose primary function is the ROS production. The distribution of the members of the NOX family in the tissues and cells is widespread. NOX participates in the host defense, cell death, proliferation and differentiation, through mechanisms that include cellular signaling, regulation of gene expression, posttranslational processing of proteins, etc. Also, the alteration of NOX expression or activity can lead to a series of pathological processes. In this review we will address some of these processes.

## KEY WORDS:

Oxidative stress;  
NADPH oxidase;  
NOX homologues.

## INTRODUCCIÓN

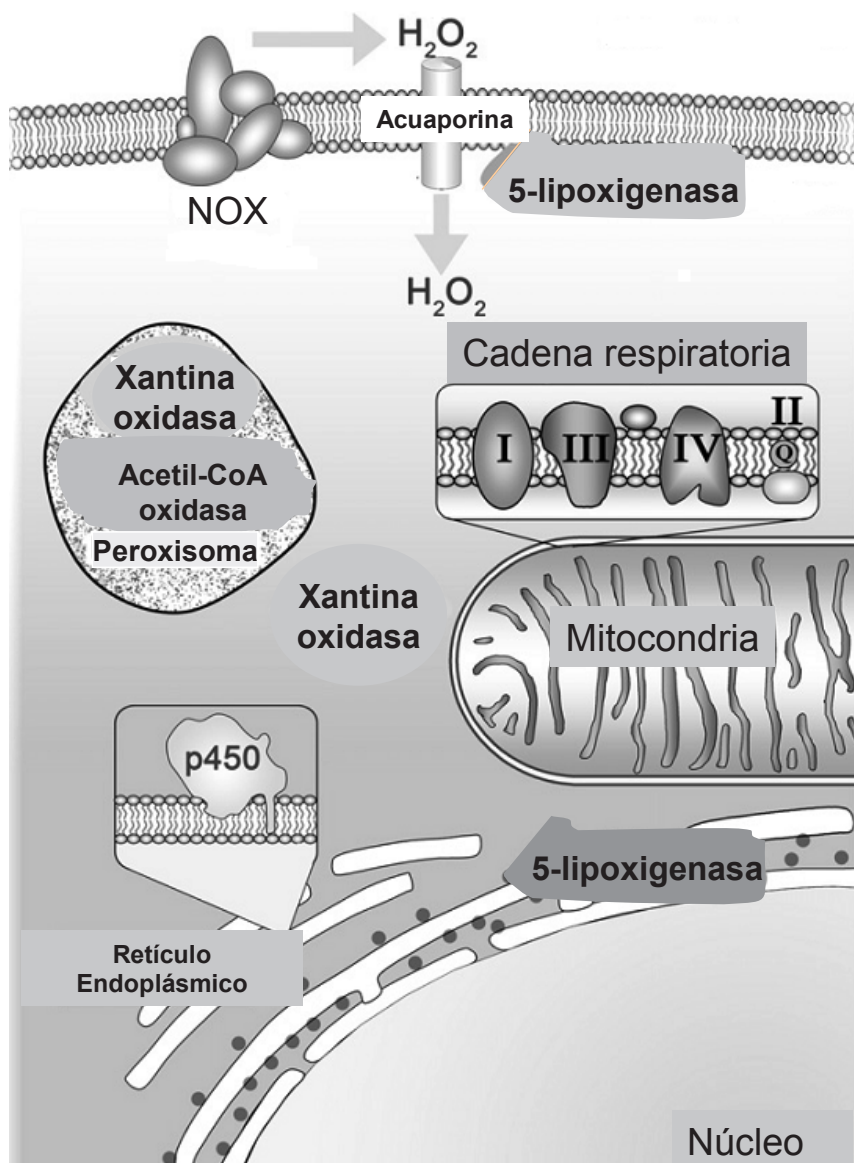
Especies reactivas de oxígeno (ERO) es el nombre genérico que se le da a una variedad de moléculas y radicales libres derivados del oxígeno molecular, que se caracterizan por tener una alta reactividad. La producción fisiológica de las ERO puede ocurrir como un producto secundario de otras reacciones biológicas. Esto ocurre en la mitocondria, en los peroxisomas y en otros organelos celulares, así como en otras reacciones del metabolismo celular. Por otro lado, la NADPH oxidasa (NOX) es un sistema cuya función primaria es la producción de ERO. En los últimos 15 años se ha demostrado que los miembros de la familia de la NOX y las ERO produ-

cidas propositivamente por esta enzima, participan en diversos procesos fisiológicos. En la presente revisión abordaremos algunos de estos procesos.

## LAS ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO (ERO)

Las ERO se derivan del oxígeno molecular ( $O_2$ ) y resultan ser más reactivas que éste en su estado basal. Las principales ERO generadas son resultantes del producto de la ruptura o de la excitación del  $O_2$ , como el ozono ( $O_3$ ) y el oxígeno en singulete ( $^1O_2$ ). En un segundo grupo se encuentran las especies de oxígeno parcialmente reducidas como el anión superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y el radical hidroxilo ( $\cdot OH$ ) (1,2).

**Figura 1.** Fuentes de ERO en la célula. La cadena respiratoria en la mitocondria es una de las fuentes responsables de la generación de ERO producidas en aerobiosis. Otras fuentes de ERO como producto secundario, incluyen a la degradación de los ácidos grasos de cadena larga, el catabolismo de las purinas mediado por la xantina oxidasa peroxisomal o citosólica, la síntesis de leucotrienos mediada por la 5-lipoxigenasa y la activación del citocromo P450, entre otros. La NOX se localiza en membranas y su función primaria es la producción de ERO. Las ERO producidas por la NOX pueden salir de la célula, y en el caso del peróxido de hidrógeno éste puede ingresar a las células a través de acuaporinas. (Modificada de Covarrubias et al., 2008).



Las ERO interactúan con una gran cantidad de moléculas, incluyendo moléculas inorgánicas, proteínas, lípidos, carbohidratos y ácidos nucleicos, entre otras. De esta forma las ERO pueden alterar la funcionalidad de una gran variedad de moléculas, lo que puede repercutir en los procesos fisiológicos en función de la concentración de ERO, el tipo celular y el contexto en el que se encuentren las células (3). Se sabe que las concentraciones elevadas de ERO llevan a la degeneración y muerte celular como resultado de la oxidación masiva e inespecífica de moléculas como lípidos, proteínas y DNA (4).

Por otro lado, recientemente se ha demostrado que las ERO participan en diversos procesos fisiológicos y patológicos, regulando eventos como el crecimiento celular, la adhesión, la diferenciación, la senescencia y la apoptosis, entre otros (1). En

estos casos las ERO son generadas endógenamente en respuesta a la activación de receptores intra y extracelular, citocinas, factores de crecimiento, etc. Las ERO producidas actúan a través de mecanismos moleculares que no se conocen completamente y que pueden implicar la activación o inhibición de vías de señalización intracelular, la modificación de receptores y de moléculas del citoesqueleto (5), entre otros.

## FUENTES DE ERO

En los sistemas biológicos una parte de las ERO se forman como subproducto de la respiración aeróbica (6). Durante el transporte de electrones mitocondrial algunos de éstos escapan dando lugar a la formación de anión superóxido. El anión superóxido se puede convertir a su vez en peróxido

de hidrógeno por acción de la enzima superóxido dismutasa (SOD). Además, este anión también puede ser transformado no enzimáticamente a  $\text{H}_2\text{O}_2$  y  $^1\text{O}_2$ . El peróxido de hidrógeno producido puede ser subsecuentemente transformado en agua por enzimas como la catalasa y la glutatión peroxidasa. Además, en presencia de metales de transición no reducidos, como los iones ferroso y cuproso, el  $\text{H}_2\text{O}_2$  puede ser convertido, mediante la reacción de Fenton, en el radical hidroxilo que es altamente reactivo (1).

Otros procesos metabólicos también producen ERO como un subproducto, como sucede durante la oxidación de los ácidos grasos en los peroxisomas. En este caso, los electrones de alto potencial generados durante la oxidación se transfieren al oxígeno y se produce peróxido de hidrógeno mediante una reacción catalizada por la acetil-CoA oxidasa. La  $\omega$ -oxidación de los ácidos grasos es catalizada por la enzima citocromo P450, la cual también produce ERO (Fig. 1). Otra condición que genera ERO ocurre en el retículo endoplásmico durante el plegamiento de proteínas catalizado por la enzima sulfidril-oxidasa.

En mamíferos se han identificado diversas oxidoreductasas que llevan a la producción de ERO como un subproducto de sus actividades. Éstas incluyen a la ciclooxigenasa, la lipooxigenasa, la óxido nítrico sintasa, la xantina oxidasa y la ubiquinona, entre otras. Finalmente, la NOX es un complejo fundamental en la producción de ERO, la cual, a diferencia de las otras fuentes mencionadas, que generan ERO como subproductos, tiene como función primaria la producción de ERO (3, 5, 7).

### NADPH OXIDASA (NOX)

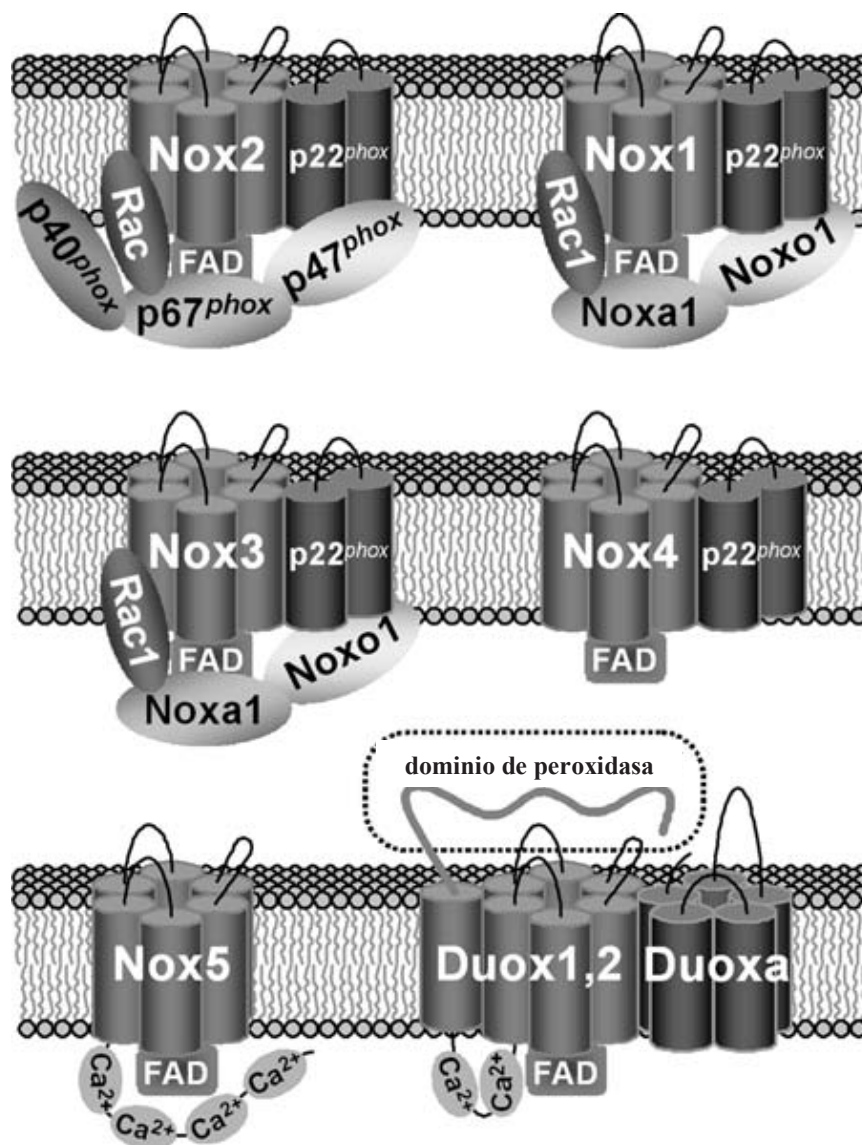
La NOX es un complejo enzimático que fue identificado y caracterizado inicialmente en neutrófilos y macrófagos. El complejo está formado por un componente membranal y otro citosólico. El primero está constituido por las subunidades p22phox y gp91phox (NOX2) y es conocido también como el citocromo b558 y representa la parte catalítica del complejo. El componente citosólico está formado por tres subunidades citosólicas, p40phox, p47phox, p67phox, las cuales regulan la actividad del complejo catalítico junto con la GTPasa Rac (Figs. 2 y 3). La subunidad catalítica NOX2 es un flavocitocromo altamente glicosilado de 570 aminoácidos que contiene dos grupos hemo no idénticos, coordinados por dos pares de residuos de histidina (4, 8, 9).

Una vez activa, la NOX cataliza la reducción de oxígeno molecular para producir anión superóxido

utilizando NADPH como sustrato. En el caso de la NOX de macrófagos, donde se caracterizó originalmente este complejo, el proceso se inicia en respuesta a una señal de activación que lleva a la fosforilación de p47phox mediada por algún miembro de la familia de PKC, ERK1/2, p38 MAPK, Pak1 o Akt (Fig. 3). La fosforilación de p47phox induce su unión a p40phox y p67phox y su translocación a la membrana plasmática, por lo que se considera que p47phox es una subunidad organizadora. Una serie de fosforilaciones posteriores permiten a esta subunidad interactuar con p22phox y NOX2, a través de sus dominios SH3, los cuales se unen a las regiones ricas en prolina (PRR) presentes en p22phox. Por su parte, p67phox se asocia a p47phox mediante su dominio SH3 del C-terminal la región PRR de p47phox (Fig. 3). La interacción de p67phox con NOX2 es fundamental para la activación de la NOX. En el caso de la subunidad p40phox, ésta también se fosforila y se une al complejo p47phox-p67phox a través de sus dominios Phox/Bem1p (PB1). Se sabe que p40phox aumenta la interacción de las subunidades reguladoras con el complejo ensamblado, ayudando a su anclaje a la membrana (Fig. 3). Finalmente, y de manera independiente de p47phox y p67phox, ocurre una translocación de Rac a la membrana. El GTP determina la interacción de Rac con la región N-terminal de p67phox. En su conjunto, la asociación de las subunidades citosólicas con las de la membrana y Rac conduce a la activación óptima de la enzima (Fig. 3).

La subunidad catalítica de la NOX contiene un sitio de unión a NADPH y otro a FAD en la región citosólica C-terminal, además de los dos grupos hemo presentes en la región transmembranal N-terminal, lo que constituye un aparato eficiente para el transporte de electrones del citoplasma al exterior de la célula. Una vez ensambladas las subunidades citoplásmicas y membranales, los electrones fluyen del NADPH unido a NOX hacia el FAD y mediante los dos grupos hemo que están orientados perpendicularmente a la superficie de la membrana constituyendo un conducto, los electrones pasan a través de la membrana para reducir el oxígeno molecular y formar anión superóxido (Fig. 4) (4, 9). En un primer paso, los electrones son transferidos al FAD en un proceso regulado por p67phox y generándose NADP y  $\text{FADH}_2$ ; en un segundo paso, un electrón es transferido de  $\text{FADH}_2$  al hierro del grupo hemo interno. Para poder recibir un segundo electrón del recién formado  $\text{FADH}$ , el hemo interno debe pasar el electrón al hemo externo. Para crear una fuerza energéticamente favorable es necesario que el  $\text{O}_2$  esté unido al hemo externo, donde el oxígeno recibe el electrón, for-

**Figura 2.** Homólogos de la NOX. Se han identificado 7 homólogos, de los cuales la NOX1, NOX2 y NOX3 requieren de proteínas citosólicas adaptadoras, conocidas como organizadoras (p47phox o Noxo1 y p40phox) y activadoras (p67phox o Noxa1). También requieren para su activación de la GTP-Rac. La subunidad p22phox forma un complejo heterodimérico estable con las NOX 1-4, favoreciendo la unión de la enzima a la membrana plasmática y proporcionando un sitio de unión para las subunidades organizadoras. La NOX5 y las DUOX son sensibles al calcio debido a que poseen dominios EF de unión a calcio. Las proteínas activadoras de DUOX (Duoxa) forman complejos estables con éstas en la membrana plasmática. Las DUOX contienen un dominio de peroxidasa que produce peróxido de hidrógeno a partir del anión superóxido producido previamente. (Modificada de Lambeth, 2004).



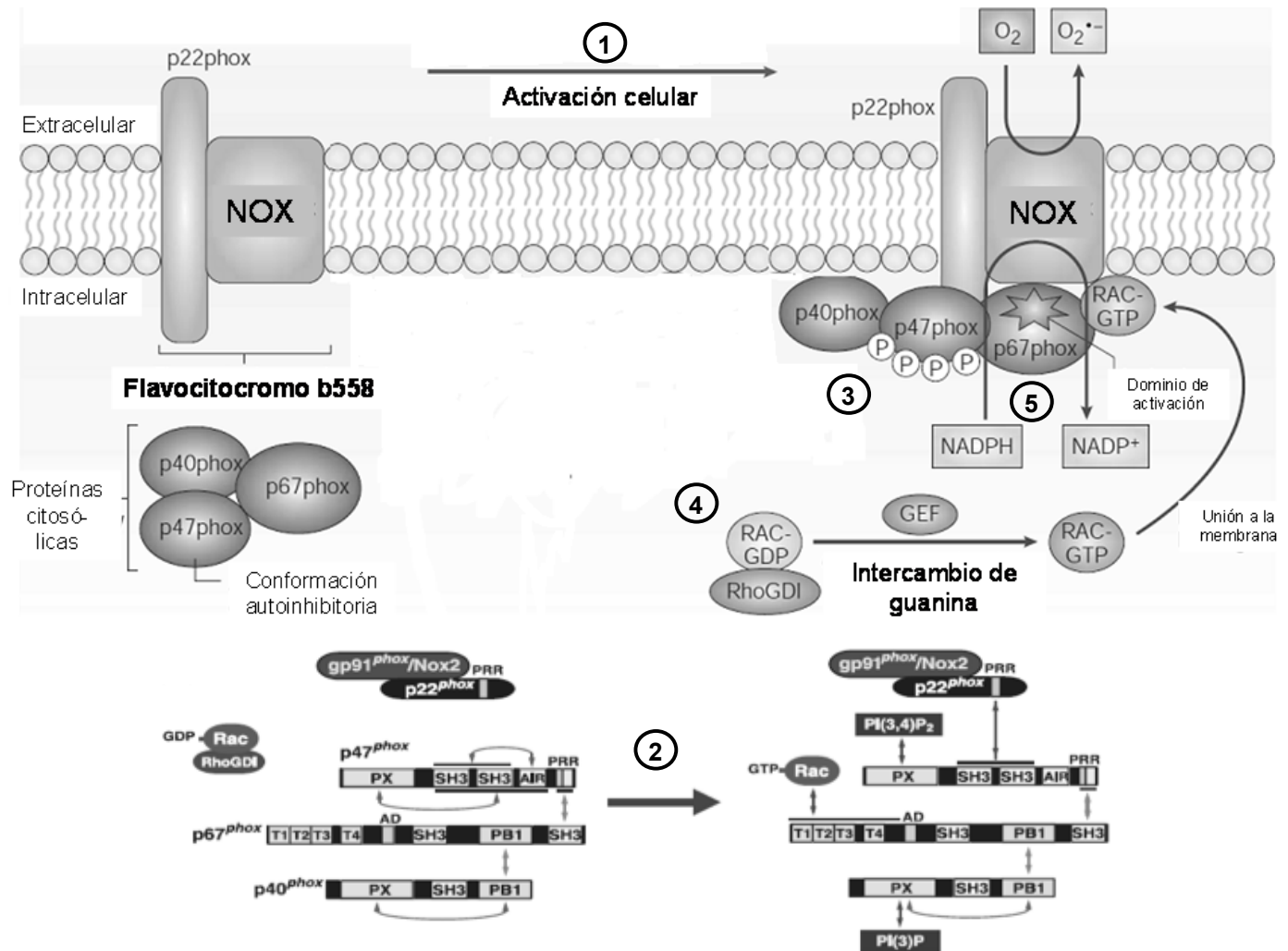
mando anión superóxido en el borde externo de la membrana. Así, una molécula de NADPH produce dos iones superóxido mediante una transferencia gradual de dos electrones a dos moléculas de oxígeno (Fig. 4) (9, 10, 11, 12).

Durante la última década se ha demostrado la presencia de NOX en células no fagocíticas. Hasta el momento se han encontrado siete homólogos de la unidad catalítica NOX (NOX1, 2, 3, 4, 5, y DUOX1 y 2), un homólogo de la subunidad p47phox (NOXO1) y uno de p67phox (NOXA1) (13, 14, 15, 16). Además, la participación de las subunidades reguladoras para la actividad de la subunidad catalítica varía entre los diferentes miembros de NOX (Fig. 3) (11). Las DUOXs son conocidas también como oxidasas duales ya que contienen la estructura típica del citocromo b558 y un dominio homólogo a las peroxidasa, tales como la mieloperoxidasa y la lactoperoxidasa, que le confiere la propiedad de

producir H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a partir de anión superóxido producido. Además, las DUOXs tienen dos dominios EF de unión a calcio en el extremo N-terminal. Dado que carecen de las subunidades reguladoras citoplásmicas, estos complejos regulan su activación por calcio a través del dominio EF mencionado (9, 10).

Se ha encontrado que NOX1, NOX3, NOX4 y NOX5 están estructuralmente muy relacionadas con NOX2 (13, 14), pero funcionalmente tienen ciertas diferencias que incluye: (i) la NOX de células no fagocíticas parece generar bajos niveles de superóxido, incluso en células no estimuladas; (ii) aunque su actividad puede estar desregulada en algunas condiciones patológicas, la producción de superóxido es mucho menor que la generada por la NOX de neutrófilos activados; (iii) una proporción importante del superóxido que se genera es intracelular, mientras que en los neutrófilos activados



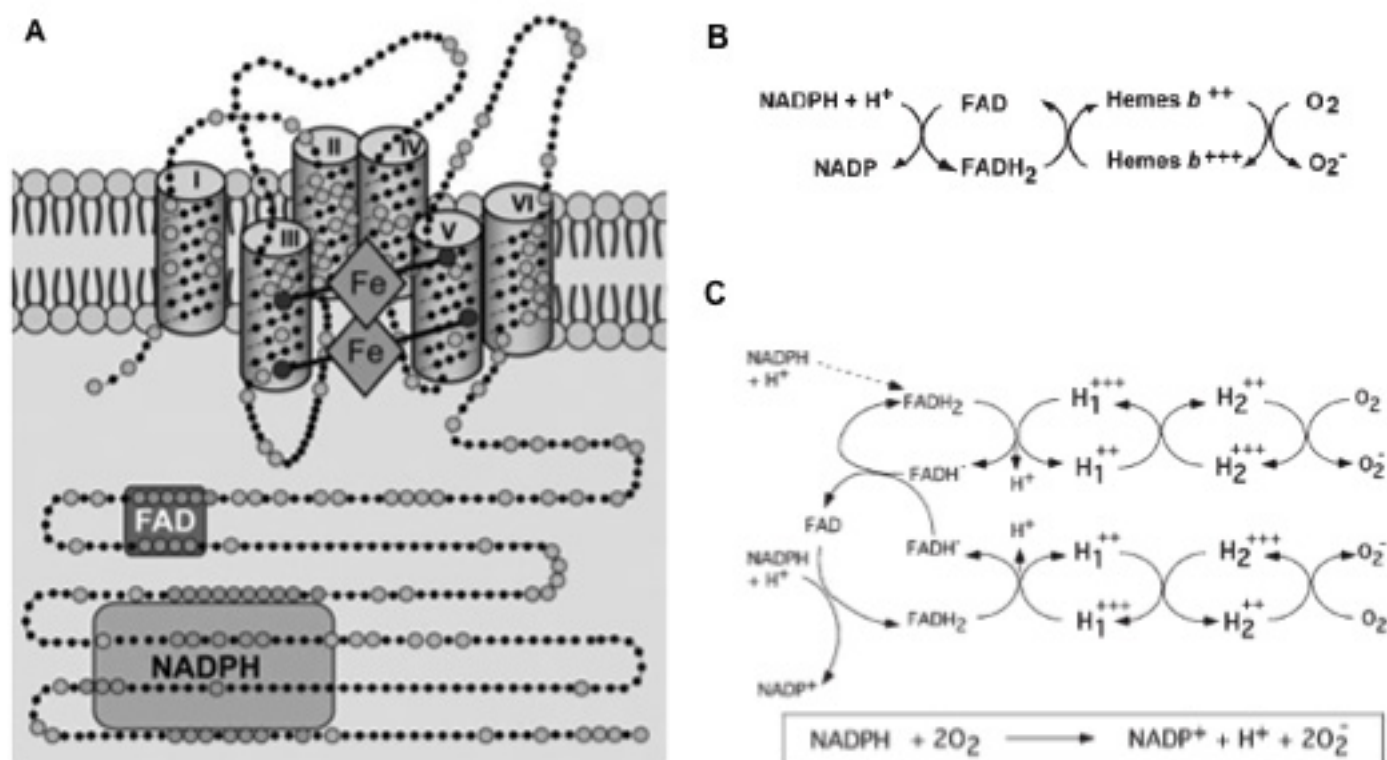


**Figura 3.** Activación de la NOX2 en macrófagos. 1) La célula recibe una señal que induce la activación de vías de señalización que llevan a la activación de cinasas. 2) La subunidad p47phox se fosforila por cinasas que catalizan varias fosforilaciones de la región autoinhibitoria (AIR) de p47phox, liberando su dominio bis-SRC-homología 3 (SH3), que permite enlazar a p22phox. También se favorece la exposición del dominio homología Phox (PX) de p47phox que permite su unión a fosfolípidos de la membrana. Por su parte, p67phox, a través de su dominio SH3 del C-terminal, se asocia a la PRR de p47phox. La subunidad p40phox se fosforila y se desplaza a la membrana junto con el complejo p47phox-p67phox a través de sus dominios Phox/Bem1p (PB1). 3) El complejo de las proteínas citosólicas reguladoras (p40phox/p47phox/p67phox) se translocan al flavocitocromo b558 (NOX2 y p22phox). La interacción de p67phox con NOX2 es fundamental debido a que p67phox contiene dos dominios SH3 necesarios para la activación de la NOX. 4) Por otro lado, las proteínas intercambiadoras de nucleótidos activan a la GTPasa Rac. La unión de GTP promueve cambios conformacionales en RAC que favorece la disociación de RhoGDI y su asociación a la membrana. El cambio conformacional también promueve la unión de RAC al tricodecapeptido (TPR) de p67phox, ayudando al ensamblaje de la enzima y coadyuvando su activación. 5) Una vez formado este complejo, los electrones fluyen del NADPH hacia el FAD de donde se transfieren a los grupos hemo de la subunidad catalítica NOX2 hasta llegar al aceptor final que es el O<sub>2</sub>, y cuya reducción conduce a la formación del anión superóxido (Modificada de Sumimoto, 2008).

el O<sub>2</sub><sup>•-</sup> se genera en el compartimento extracelular a fagosoma (17).

Otra diferencia entre los miembros de la familia NOX es la distribución subcelular. NOX1 se ha identificado en caveolas de la membrana plasmática, mientras que NOX2 se encuentra en fagosomas

y en los lamelipodios de los conos de crecimiento. Tanto NOX1 como NOX2 se han localizado en redoxisomas, endosomas responsables de la señalización temprana mediada por receptor en células no fagocíticas. Por otro lado, la NOX3 se ha identificado preferentemente en la membrana



**Figura 4.** Mecanismo de producción de ERO por NOX. A) La subunidad catalítica de la NOX contiene sitios de unión a NADPH y FAD, así como dos grupos hemo que están orientados perpendicularmente a la superficie de la membrana, proporcionando un conducto para que los electrones puedan fluir. B) La estructura de esta subunidad catalítica permite, en un primer paso regulado por p67phox, que los electrones sean transferidos al FAD y así generar NADP y FADH<sub>2</sub>; en un segundo paso, un electrón es transferido de FADH<sub>2</sub> al hierro del grupo hemo interno. Para poder recibir un segundo electrón del recién formado FADH, el hemo interno debe pasar el electrón al hemo externo. Para crear una fuerza energéticamente favorable es necesario que el O<sub>2</sub> esté unido al hemo externo, donde el oxígeno recibe el electrón, formando anión superóxido en el borde externo de la membrana. Así, una molécula de NADPH produce dos iones superóxido mediante una transferencia gradual de dos electrones a dos moléculas de oxígeno. C) De acuerdo a un modelo teórico es necesario un dímero de la NOX y una molécula de NADPH para transferir los electrones a dos moléculas de oxígeno molecular a través de los centros redox de la subunidad catalítica: 1) Por cada dímero se reducen un par de grupos hemo externo (H1) y un par de grupos hemo externo (H2) por acción de un par de FAD (el cual se cicla entre la semiquinona FADH• y el FADH<sub>2</sub>) resultando en dos semiquinonas FADH• y un FADH<sub>2</sub>. El recién creado FAD es, a su vez, totalmente reducido a FADH<sub>2</sub> por una NADPH + H<sup>+</sup>. Los dos FADH<sub>2</sub> generados son reintroducidos en un nuevo ciclo y para iniciar el ciclo de transporte de electrones se requiere solo un NADPH. En este estado el sitio de unión a NADPH es transitoriamente enmascarado y no funcional en una de las dos cadenas de la subunidad catalítica. Así, una molécula de NADPH produce dos iones superóxido mediante una transferencia gradual de dos electrones a dos moléculas de oxígeno (Modificado de Bedard, et al., 2007 y Vignais, 2002).

plasmática, mientras que NOX4 ha sido identificada en adhesiones focales, núcleo y retículo endoplásmico, donde interactúa con cinasas y fosfatasa distintas a las que se encuentran en la caveola y en los endosomas. Finalmente, NOX5 se ha encontrado en las membranas internas, mientras que DUOX1/2 se encuentran básicamente en la membrana plasmática (18).

Los mecanismos de activación de las NOX1, 2 y 3 son similares que, como se mencionó anteriormente, implican la formación de un complejo conteniendo la subunidad membranal catalítica y

las reguladoras citosólicas. La regulación de NOX4 es poco conocida, pero se sabe que en diversos tipos celulares tiene una actividad constitutiva. Su expresión es ubicua, lo que coincide con el hecho de que su secuencia génica posee múltiples bases GC en la región promotora, características de los genes de expresión constitutiva. Por otro lado, también se ha demostrado que la expresión de NOX4 puede ser inducida por algunos factores. Finalmente, la NOX5 y las DUOX1/2 carecen de las subunidades reguladoras y su activación está regulada por Ca<sup>2+</sup> citosólico (9, 10, 18, 19). Los



genes que codifican para las subunidades NOX solo existen en eucariontes y son evolutivamente antiguos.

Dada la aparición muy temprana en la evolución y su amplia distribución en diferentes tipos de células en los animales, especialmente en los mamíferos, es probable que la NOX tenga un papel fundamental en mantener las funciones normales de las células (16, 19, 20). Diversos estudios han sugerido que las ERO generadas por las NOX podrían tener un papel fisiológico a través de la modulación de múltiples vías de señalización intracelular sensibles al estado redox de la célula, incluyendo la inhibición de fosfatasa de tirosina, la activación de factores de transcripción y la modulación de la actividad de algunos canales iónicos (15). Comparado con otros sistemas de señalización, se propone que la NOX tiene una amplia heterogeneidad en sus procesos de activación. Se ha observado que la NOX se puede activar por factores químicos, físicos, ambientales y biológicos. Algunos de estos estímulos pueden incrementar la función de la NOX aumentando su expresión génica, mientras que otros pueden también activar directa o indirecta el sistema enzimático sin modificar su transcripción. Algunas moléculas como la angiotensina II (Ang II), la trombina, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) producen alteraciones en la actividad o en la expresión de las NOX y en última instancia, en la cantidad de ERO producidos (16, 18, 20).

## **PAPEL FISIOLÓGICO DE LAS ERO PRODUCIDAS POR LAS NOX**

Las NOX regulan muchos procesos fisiológicos fundamentales, como el crecimiento celular, la diferenciación, la apoptosis y la remodelación del citoesqueleto. Además, participan en otros procesos especializados como la defensa del huésped, el control del tono vascular, la formación de la otoconia en el oído interno y la yodación de la hormona tiroidea, entre otros (4, 9, 11, 16, 18, 20). Se ha encontrado que los distintos homólogos de la NOX participan en procesos diferentes y en distintos tipos celulares.

### **NOX1**

La NOX1, también conocida como Mox1, fue el primer homólogo de NOX2 que se identificó. Es una proteína 56% idéntica a NOX2 (13, 14, 15). Este complejo se expresa marcadamente en el epitelio del colon, donde su papel fisiológico es controversial, habiéndose propuesto que puede

participar en la defensa inmune y en la proliferación celular (20). La NOX1 también se expresa en células endoteliales, en el útero, en la placenta, en la próstata, en los osteoclastos y en la retina. También se ha demostrado que está presente en las células del músculo liso vascular, donde regula su crecimiento y migración. Por ejemplo, en células del músculo liso del ratón deficiente de NOX1, la migración se altera en respuesta al PDGF o al factor de crecimiento de fibroblastos (FGF). Se ha propuesto que NOX1 podría ser importante en la regulación de la presión arterial (9, 15, 17, 19).

NOX1 también se encuentra presente en las células del sistema nervioso central (SNC). Los ratones deficientes de NOX1 presentan una reducción en la sensibilidad al dolor que acompaña a la inflamación (hiperalgesia) mediada por la activación del canal TRPV1. En la microglía se ha sugerido que tiene un papel en la defensa del SNC, mientras que en las neuronas se ha implicado en el crecimiento de las neuritas (9, 11, 18, 20, 21). Más recientemente se ha asociado NOX1 a procesos relacionados con cáncer a través de su participación en el control del ciclo celular, en particular de la ciclina D1. La sobreexpresión de NOX1 en células epiteliales de pulmón induce un incremento en la expresión de la ciclina D1 y aumenta la proliferación (18). Por otro lado, en estudios de cáncer de colon humano se demostró una correlación entre las mutaciones de Ras y NOX1 sobreexpresado. Se ha propuesto que el oncogén Ras activa y regula a NOX1, lo cual es necesario para sus propiedades oncogénicas (18, 20).

### **NOX2**

Se sabe que NOX2 es esencial en la defensa innata del huésped. Aunque NOX2 está más expresado en los fagocitos, también se ha detectado en el SNC, endotelio, en las células del músculo liso vascular, fibroblastos, cardiomiocitos, músculo esquelético, hepatocitos y en las células madre hematopoyéticas. Las personas que carecen de NOX2 o con mutaciones en otros componentes del complejo enzimático padecen granulomatosis crónica (CGD) y son altamente susceptibles a sufrir infecciones debido a una alteración en la actividad de los neutrófilos. Además, los ratones deficientes en NOX2 desarrollan artritis espontáneamente y la gravedad se incrementa proporcionalmente con la edad (3, 4, 9, 11, 13, 18, 20).

Los datos sobre el posible papel de NOX2 en funciones del SNC se derivan de los estudios en pacientes con CGD y ratones CGD. Entre los pacientes con CGD aumenta la tasa de prevalencia de déficit cognitivo, lo que coincide con los ratones

deficientes en p47phox, los cuales muestran problemas de memoria. Por lo tanto, es probable que NOX2 juegue un papel importante en las funciones cognitivas. En apoyo de esta hipótesis, se sabe que las ERO son importantes en la señalización implicada en los mecanismos subyacentes a la plasticidad sináptica y a la formación de la memoria (17, 19, 20).

### NOX3

Este homólogo muestra una similitud de 55% con NOX2. Se expresa principalmente en el oído interno y en menor grado, en el bazo, riñón y pulmón. También se expresa de manera marcada en el cerebro de fetos de murino, pero sus niveles prácticamente desaparecen en el tejido adulto, lo que puede indicar que NOX3 desempeña un papel importante en el desarrollo. Se ha encontrado que diferentes mutaciones en NOX3 llevan a defectos en el sistema vestibular en ratones. Estos ratones mutantes presentan trastornos motores, de coordinación, orientación y comportamiento. Esto pone en evidencia el grado de especialización de NOX3 y la importancia en procesos fisiológicos del sistema nervioso. También se ha demostrado que la NOX3 tiene una importancia funcional en las células endoteliales del pulmón. En ratones donde incrementa la actividad de NOX3 se desarrolla enfisema, sin que hasta el momento se conozca el mecanismo involucrado. Otra línea de estudio ha demostrado un nuevo papel de NOX3 en la resistencia a la insulina. En un modelo de ratones diabéticos ocurre un incremento en la expresión de NOX3, así como de la generación de ERO en el hígado (15, 18, 20, 21).

### NOX4

La NOX4 es una proteína de 758 aminoácidos y 39% de identidad con NOX2 y constituye el homólogo de mayor expresión en comparación con otros homólogos de NOX después de la NOX2. En el riñón se le ha asociado a la expresión de genes dependientes de oxígeno. La NOX4 también se ha implicado en otros procesos fisiológicos, incluyendo la senescencia celular, la apoptosis, la supervivencia, la señalización de la insulina, la migración y la diferenciación. También se ha demostrado que NOX4 es responsable de la producción de  $O_2^{\cdot-}$  en osteoclastos, participando en el proceso de reabsorción ósea. Recientemente se encontró que NOX4 se expresa abundantemente en adipocitos. Este homólogo también se ha encontrado en las células musculares lisas, en las células endoteliales, en los fibroblastos, en los queratinocitos,

en las neuronas y en los hepatocitos (11, 15, 16, 18, 20, 21).

En células del músculo liso vascular (VSMCs) el IGF-I induce migración mediada por NOX4, por un mecanismo desconocido. NOX4 regula el crecimiento y la supervivencia en VSMCs tratadas con el activador del plasminógeno urocinasa o el TGF- $\beta$ . Los estudios realizados con VSMCs, fibroblastos, adipocitos y células madre embrionarias muestran que la producción de ERO por NOX4 promueve la diferenciación (18, 20)

### NOX5

NOX5 es un homólogo distante de la familia NOX que presenta solamente un 27% de identidad con NOX2. Está compuesta por 737 aminoácidos y contiene una extensión en el amino terminal con cuatro sitios de unión a calcio: tres dominios EF y un cuarto sitio atípico (19). NOX5 se expresa en las células endoteliales, en el bazo, en el útero, en órganos linfoides y en los testículos (11, 20). En líneas celulares transfectadas con NOX5 se encontró que la generación de superóxido es dependiente de calcio y que esta enzima también es capaz de actuar como canal de protones. El calcio produce un cambio conformacional en NOX5 a través de una interacción intramolecular que activa a la proteína. Varios autores han propuesto que NOX5 juega un papel en la proliferación celular. Por ejemplo, en VSMCs humanas la proliferación inducida por PDGF está mediada por NOX5. Esto coincide con el hecho de que NOX5 se expresa en varias líneas celulares de cáncer. En este sentido, se ha implicado a NOX5 en la regulación del cáncer de próstata y en el adenocarcinoma de esófago de Barrett. Se ha propuesto que el factor activador de plaquetas (PAF) induce la expresión de NOX5 en estas células. En este contexto, se ha sugerido que la NOX5 está implicada en la malignidad de las células B malignas maduras, ya que este complejo no se expresa en las células B normales (11, 18, 20). El gen de NOX5 está ausente en los roedores, por lo cual los estudios con genes interrumpidos no son factibles y es poco lo que se conoce sobre la NOX5 en su papel fisiológico (11).

### DUOX1/DUOX2

Se considera que las DUOX tienen una naturaleza dual debido a su dominio extracelular de peroxidasa y a un dominio similar a NOX2, responsable de la producción de anión superóxido. Como se mencionó, las DUOX se regulan por calcio a través de un dominio EF de unión a  $Ca^{2+}$  (9, 10, 19). Estos complejos se expresan en el epitelio de los

tejidos de las mucosas de las vías respiratorias y del aparato digestivo y urogenital. También están presentes en glándulas endócrinas y exócrinas como la tiroides, las glándulas salivales, el páncreas y la próstata. Las DUOX fueron aisladas originalmente en los tirocitos de la tiroides y se asociaron a la producción de  $H_2O_2$  utilizado para la oxidación del yoduro durante la síntesis de la hormona tiroidea. En el pulmón y las glándulas salivales, las DUOX proveen de  $H_2O_2$  a la lactoperoxidasa que convierte los aniones tiocianato en el oxidante hipotiocianato con función microbicida, lo que le confiere un papel esencial en la defensa del huésped. Las DUOX requieren de factores llamados DUOXA, los cuales son proteínas transmembranales esenciales para su actividad. Las mutaciones en el gen de DUOXA2 producen hipotiroidismo congénito. Particularmente, DUOX2 está vinculada a casos de hipotiroidismo congénito, se cree que es la principal responsable de la síntesis de la hormona tiroidea. Por otro lado, la DUOX2 es inducible en el colon y en la glándula salival y tiene un papel muy importante en la defensa del huésped en este tejido (9, 11, 21).

## CONCLUSIONES

En los últimos diez años ha avanzado marcadamente el conocimiento de diversos aspectos de las NOX, particularmente lo que se refiere a su bioquímica y su participación en procesos patológicos y fisiológicos. Sin embargo, aún falta por conocer otros aspectos que incluye la participación de las vías moleculares implicadas en la activación de la NOX, así como las vías de señalización y sus mecanismos que se activan o modulan por acción de este complejo. Una herramienta útil para resolver parte de estos puntos podría ser el uso de inhibidores específicos para cada homólogo, así como modelos de estudio de ratones deficientes condicionales para distintos homólogos de la NOX, entre otros. El entender el papel fisiológico de las NOX puede tener implicaciones clínicas y terapéuticas en algunas patologías asociadas a NOX2 la defensa del huésped, a NOX1 y su función en la presión arterial, a NOX3 y la resistencia a la insulina, a NOX4 y su función en el riñón y a las DUOX y la biosíntesis de la hormona tiroidea, entre otros procesos fisiológicos. 

## REFERENCIAS

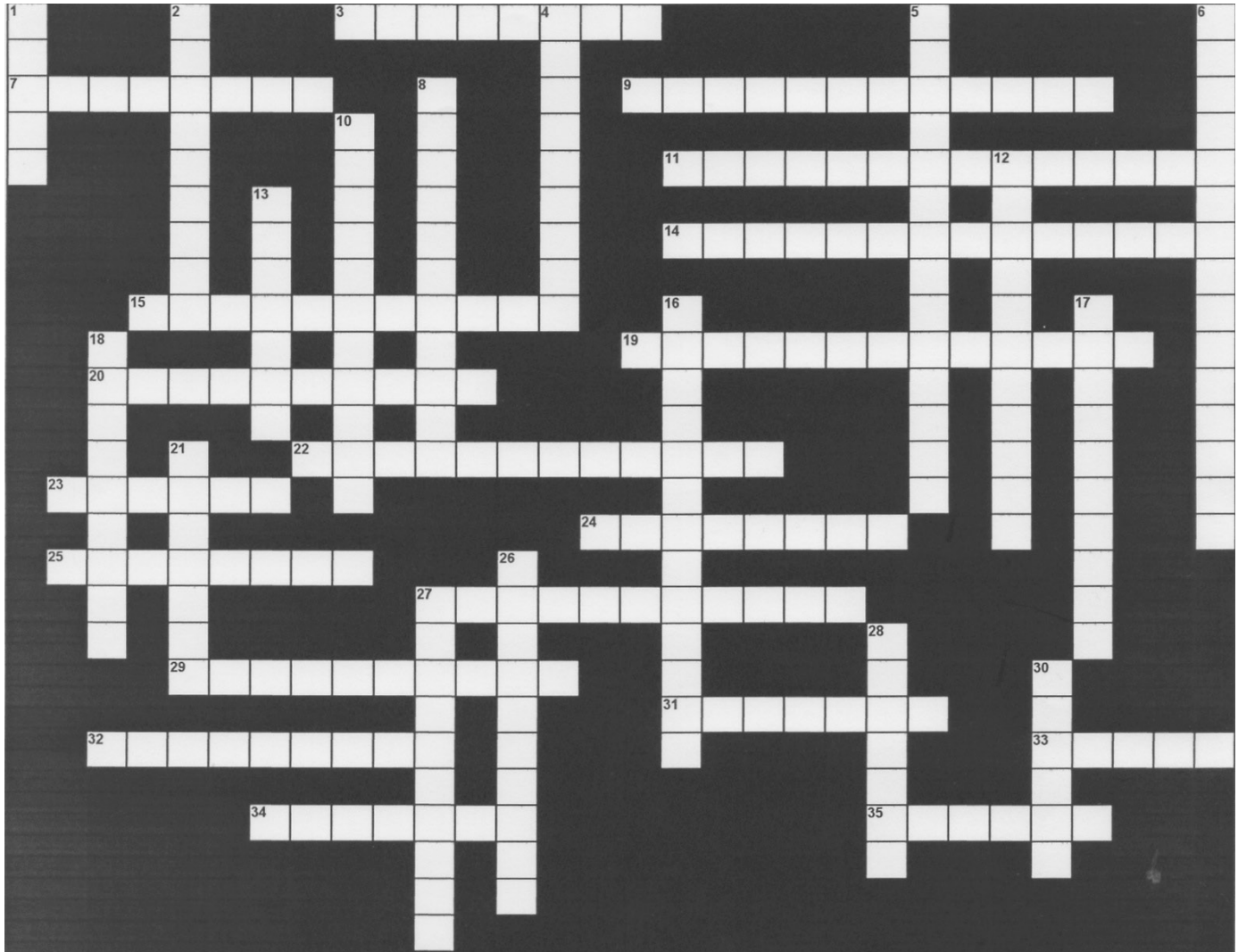
1. Dröge W (2002) Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 82:47-95.
2. Halliwell B (1992) Reactive oxygen species and the central nervous system. *J Neurochem* 59:1609-23.
3. Covarrubias L, Hernández-García D, Schnabel D, Salas-Vidal E, Castro-Obregón S. (2008) Function of reactive oxygen species during animal development: passive or active? *Dev Biol* 320:1-11.
4. Lambeth JD (2004) NOX enzymes and the biology of reactive oxygen. *Nat Rev Immunol* 4:181-9.
5. Hernández-García D, Wood CD, Castro-Obregón S, Covarrubias L. (2010) Reactive oxygen species: A radical role in development? *Free Radic Biol Med*. 49:130-43.
6. Halliwell B (1991) Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med*. 91:14S-22S.
7. Finkel T (2011) Signal transduction by reactive oxygen species. *J Cell Biol*. 19:7-15.
8. Babior BM (2004) NADPH oxidase. *Curr Opin Immunol*. 16:42-47.
9. Leto TL, Morand S, Hurt D, Ueyama T (2009) Targeting and regulation of reactive oxygen species generation by Nox family NADPH oxidases. *Antioxid Redox Signal* 11:2607-19.
10. Bokoch GM, Diebold B, Kim JS, Gianni D (2009) Emerging evidence for the importance of phosphorylation in the regulation of NADPH oxidases. *Antioxid Redox Signal* 11:2429-41.
11. Bedard K, Krause KH (2007) The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 87:245-313.
12. Vignais PV (2002) The superoxide-generating NADPH oxidase: structural aspects and activation mechanism. *Cell Mol Life Sci* 59:1428-59.
13. Lambeth JD, Cheng G, Arnold RS, Edens WA (2000) Novel homologs of gp91phox. *Trends Biochem Sci*. 10:459-61.
14. Cheng G, Cao Z, Xu X, van Meir EG, Lambeth JD (2001) Homologs of gp91phox: cloning and tissue expression of Nox3, Nox4, and Nox5. *Gene*. 269:131-40.
15. Bokoch GM, Knaus UG (2000). NADPH oxidases: not just for leukocytes anymore! *Trends Biochem Sci*. 28:502-508.

16. Geiszt M (2006) NADPH oxidases: new kids on the block. *Cardiovasc Res.* 71:289-99.
17. Li JM, Shah AM (2003) ROS generation by nonphagocytic NADPH oxidase: potential relevance in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 14:S221-6.
18. Brown DI, Griendling KK (2009) Nox proteins in signal transduction. *Free Radic Biol Med.*47:1239-53.
19. Sumimoto H (2008) Structure, regulation and evolution of Nox-family NADPH oxidases that produce reactive oxygen species. *FEBS J* 275:3249-77.
20. Katsuyama M, Matsuno K, Yabe-Nishimura C (2012) Physiological roles of NOX/NADPH oxidase, the superoxide-generating enzyme *J Clin Biochem Nutr.* 50:9-22.
21. Sorce S, Krause KH (2009) NOX enzymes in the central nervous system: from signaling to disease. *Antioxid Redox Signal.*11:2481-504.

# CRUCIBIOQ®

## TRANSPORTE CELULAR

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



### HORIZONTALES

**3** Si dos compartimentos celulares separados por una membrana y tienen diferentes concentraciones de un soluto eléctricamente neutro, éste se desplaza por el mecanismo de \_\_\_\_\_ simple de la región donde hay mayor concentración hacia la de menor, hasta igualar las concentraciones.

**7** Estructura celular que regula el transporte de moléculas e iones dentro y fuera de ella: ya sea la entrada de nutrientes, la salida de productos de desecho así como las concentraciones iónicas intracelulares.

**9** Un ejemplo de este proceso electroneutro, es el de la proteína intercambiadora de aniones que está presente en la membrana del eritrocito y facilita el movimiento simultáneo de  $\text{HCO}_3^-$  que se traslada en una dirección y el



- $\text{Cl}^-$  en sentido contrario; si hay ausencia de uno de ellos, no se realiza el transporte.
- 11** Este grupo de proteínas son las que transportan una sustancia en un sentido y simultáneamente otra en sentido opuesto.
- 14** Cuando iones de carga opuesta están separados por una membrana, el movimiento de estas partículas a través de ella, se realiza por una combinación del potencial eléctrico y la diferencia de concentraciones hasta que su potencial \_\_\_\_\_ es cero.
- 15** Es un tipo de endocitosis en el que algunas células introducen partículas o microorganismos rodeándolos con su membrana plasmática y formando vesículas; este es un medio que generalmente utiliza la célula para defenderse de invasores que pueden serle perjudiciales.
- 19** Son lipoproteínas conformadas por triacilglicerol, vitaminas, fosfolípidos, ácidos grasos de cadenas largas, colesterol libre y esterificado además de la apolipoproteína B-48.
- 20** Es el mecanismo mediante el cual la célula secreta sustancias debido a la fusión de vesículas presentes en la membrana celular, de esta manera la célula exporta sustancias que ha sintetizado -como la insulina- o elimina aquello que es desecho.
- 22** Son los orgánulos celulares encargados de generar la mayor parte de la energía necesaria para la actividad celular ya que sintetizan al ATP como respuesta a la oxidación metabólica de carbohidratos, lípidos y proteínas.
- 23** En este órgano el GLUT2 es el transportador de glucosa que la moviliza fuera de la célula hacia la sangre cuando el glucógeno es degradado.
- 24** Cuando esta hormona es liberada debido a la alta concentración de glucosa en sangre, provoca el desplazamiento de vesículas intracelulares hacia la membrana plasmática donde se libera el transportador GLUT4; en la diabetes mellitus juvenil disminuye su liberación y por lo tanto el transporte de la glucosa.
- 25** Son moléculas que se unen al receptor de la proteína de canal e inducen su apertura para permitir el flujo de iones, como  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ .
- 27** La \_\_\_\_\_ de fosfato es la enzima que transporta al  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  a la matriz mitocondrial al mismo tiempo que se introduce un protón, posteriormente este  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  en unión de ADP y por la acción de la ATP sintasa darán lugar al ATP.
- 29** En este tipo de transporte activo, las partículas que se desplazan lo hacen gracias a la energía almacenada en un gradiente de concentración ocasionado, en muchas ocasiones, por la hidrólisis del ATP.
- 31** El canal de \_\_\_\_\_ es una glucoproteína de la membrana plasmática de las células epiteliales; en la fibrosis quística una enfermedad autosómica recesiva, hay una retención del ión, lo que ocasiona modificaciones en la presión osmótica y de ahí una captura excesiva de agua que conduce a obstrucción pulmonar además la presencia de insuficiencia pancreática.
- 32** Nombre de las proteínas presentes en la membrana que aceleran el movimiento de un soluto facilitando su difusión.
- 33** Ión que se cotransporta con la glucosa en las células de la pared intestinal, este transporte se realiza a favor del potencial electroquímico, e introduce glucosa en la célula en contra del gradiente de concentración.
- 34** Esta molécula entra al eritrocito por difusión facilitada con la participación del transportador GLUT1 que es una proteína integral que tiene 12 segmentos hidrofóbicos.
- 35** Este tipo de transporte se realiza en contra de un gradiente de concentración o en contra de un gradiente electroquímico ya que las sustancias pasan desde un medio poco concentrado a uno más concentrado, este proceso necesita energía en forma de ATP para su funcionamiento.

## VERTICALES

- 1** La llamada \_\_\_\_\_ de sodio-potasio ayudada de la hidrólisis de ATP en ADP y  $\text{P}_i$  transporta 2  $\text{K}^+$  hacia el interior de la célula y exporta 3  $\text{Na}^+$ , lo que genera pérdida de la electropositividad interna de la célula.
- 2** Molécula que se encarga de transportar en los eucariontes, a los grupos acilo al interior de la matriz mitocondrial ayudada por 3 enzimas. la aciltransferasa (CPT1), una translocasa y la CPTII; el papel principal de esta molécula es acelerar el proceso de oxidación de los ácidos grasos.
- 4** Pequeñas moléculas que enmascaran la carga de los iones y con ello pueden difundir a través de la membrana lipídica, un ejemplo es la valinomicina un péptido que transporta  $\text{K}^+$ .
- 5** Debido a la \_\_\_\_\_ del medio externo, la célula pierde más agua de la que ingresa, lo que ocasiona que ésta se deshidrate.

- 6** Durante el transporte activo, este tipo de proteínas tienen actividad de ATPasas ya que al romper al nucleótido liberan energía para facilitar el movimiento a través de la célula.
- 8** Este tipo de transporte, induce, tanto en mitocondrias como en cloroplastos el gradiente de protones que impulsa la síntesis de ATP.
- 10** Mecanismo mediante el cual la célula introduce a su interior moléculas o partículas, este mecanismo puede ser por fagocitosis, pinocitosis o con la participación de receptores o ligandos.
- 12** Nombre de una familia de proteínas que permiten el transporte rápido de moléculas de agua a través de la membrana plasmática; un representante de esta familia la AQP-5 tiene como función la secreción líquidos del epitelio alveolar del pulmón, de la saliva y las lágrimas.
- 13** Transporte pasivo en el cual el agua se desplaza desde el sitio en el que hay menor al de mayor concentración de solutos, para igualar ambos compartimentos.
- 16** Conforme a esta teoría, propuesta por Peter Mitchell, los protones van de la matriz mitocondrial hacia la membrana interna, la energía que genera este proceso crea un potencial eléctrico y un gradiente de protones los que al fluir a través de la ATP sintasa impulsan la síntesis de ATP en la matriz mitocondrial.
- 17** Son los productos metabólicos como el  $\text{CO}_2$ , el agua y el  $\text{NH}_3$  que la célula desecha una vez que se degradan los carbohidratos, los lípidos y las proteínas; cuando no se eliminan adecuadamente pueden ocasionar toxicidad al ser vivo.
- 18** Función que desempeñan algunos agentes químicos en las que se inhibe el transporte electrónico fotosintético, por ejemplo el paraquat se reduce por el fotosistema I pero se reoxida muy fácilmente por  $\text{O}_2$ , esto genera a los radicales libres superóxido e hidroxilo que dañan al humano que consume vegetales que recibieron compuestos con esta actividad.
- 21** Complejos oligoméricos que permiten el desplazamiento a través de la membrana a mayor velocidad que los transportadores, no son muy estereoespecíficos y generalmente no son saturables, algunos ejemplos son el de  $\text{Ca}^{2+}$  y el de  $\text{K}^+$ .
- 26** Este tipo de difusión se realiza cuando las moléculas que se van a desplazar son muy grandes o muy hidrofílicas para moverse en la membrana y por ello se requiere la presencia de transportadores que son las proteínas periféricas.
- 27** Es un mecanismo indispensable para la funcionalidad de la célula debido a que tanto el acceso de nutrientes como la salida de productos o desechos debe realizarse ordenadamente; en este proceso participan agentes constitutivos de las membranas.
- 28** Son proteínas integrales de la membrana que tienen estructura de barril, a través de sus grandes poros, las moléculas pueden trasladarse por difusión pasiva; se encuentran en la membrana exterior de las bacterias gram-negativas y algunas bacterias gram-positivas, en las mitocondrias y en los cloroplastos
- 30** Este transporte es el que se realiza de una manera simple a través de la membrana plasmática, no requiere energía debido a que se hace a favor del gradiente.)





# XXIX Congreso Nacional DE BIOQUÍMICA

11 al 17 de noviembre de 2012  
Oaxaca, Oaxaca

## Comité Organizador

Jesús Aguirre Linares · Alicia González Manjarrez · Emilio Rojas del Castillo · Ma. Eugenia Gonsebatt

## Comité Local

Lucía Martínez Martínez, Facultad de Medicina y Cirugía, UABJO

Información: [www.smb.org.mx](http://www.smb.org.mx)





# XII SIMPOSIO INTERNACIONAL DE TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS (CPHs)

Organizado y auspiciado por: - Fundación Comparte Vida, A.C.  
- La Academia Nacional de Medicina

- La División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina, UNAM  
- Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos, INDR, Secretaría de Salud

Sede: Auditorio de la Academia Nacional de Medicina  
Av. Cuauhtémoc 330, Bloque 9 Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Cal. Doctores, 06725, México, D.F.

Para médicos residentes, este Simposio es reconocido por la División de Posgrado de la Facultad de Medicina, UNAM como parte de los Seminarios de Investigación del Plan Único de Especialidades Médicas

**FUNDACIÓN COMPARTE VIDA, A.C.**

**PROFESORES INVITADOS DEL EXTRANJERO**

**DR. RICHARD K. BURT** Chief of The Department of Medicine, Division of Immunotherapy, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, EUA

**DR. MORRIS KLETZEL** Professor & Director of Pediatric Hematology Oncology and Stem Cell Transplantation, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Director of Center for Cancer and Blood Disorders, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois, EUA

**DR. MICHAELA MALCHOW** Business Area Hematology, Manager Clinical Development, Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach, Alemania

**XII SIMPOSIO INTERNACIONAL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS (CPHs)**  
Profesora Titular: Dra. Clara Gorodezky

**PROFESORES INVITADOS NACIONALES**

Dra. Carmen Aláez • Dra. Raquel Amador • Dr. Ernesto Calderón • Dr. Hilario Flores • Dr. David Gómez Almaguer • Dra. Rosa Ana González • Dra. Clara Gorodezky • Dr. Gregorio Ignacio • Dr. Eucario León-Rodríguez • Dr. Héctor Mayani • Dr. Alberto Olave • Dr. Roberto Ovillo • Biol. Fernanda Pérez • Dr. Martín Pérez • Dra. Silvia Pérez • Dr. Eduardo Reynoso • Biol. Doraani Rodríguez • Dr. Alejandro Ruiz Argüelles • Dr. Guillermo Ruiz Argüelles • Dr. Víctor Salinas • Dra. Elizabeth Sánchez Sánchez • Dr. Pedro Sobrevilla • Dr. Luis Solís Anaya • Dr. Francisco Tripp • Dr. Luis Valero • Biol. Alejandra Vázquez.

**Octubre 18 al 20 de 2012**

**Cuota de Inscripción: \$ 2,500.00 / Estudiantes y residentes: \$ 1,250.00**

**INFORMES E INSCRIPCIONES:** Fundación Comparte Vida, A.C. Tel. (52 55) 5280-9992 Tel/Fax 5281-0073  
Deppto. de Inmunología e Inmunogenética, INDR Tel. (52 55) 5341-4549 • 5342-7557 Fax: 5341-4418

**clarag@unam.mx • cgorodea@fundacioncompartevida.org.mx • www.fundacioncompartevida.org.mx**

CON EL APOYO DE: **uniparts**

Se llevará a cabo del 18 al 20 de Octubre del 2012

Auditorio de La Academia Nacional de Medicina.

El Simposio tiene el aval académico de La División de Postgrado de la Facultad de Medicina de la UNAM para médicos residentes como Seminarios de Investigación del Plan Único de Especialidades Médicas.

Para informes e inscripciones con MARY TENORIO a los tel, fax, e-mail:

52 55/53414569; 52 55/5342 7557;  
Fax 52 55/5341 4418

Correo y pagina Web:  
mtenorio@fundacioncompartevida.org.mx;

clarag@servidor.unam.mx;  
cgorodea@fundacioncompartevida.org.mx;

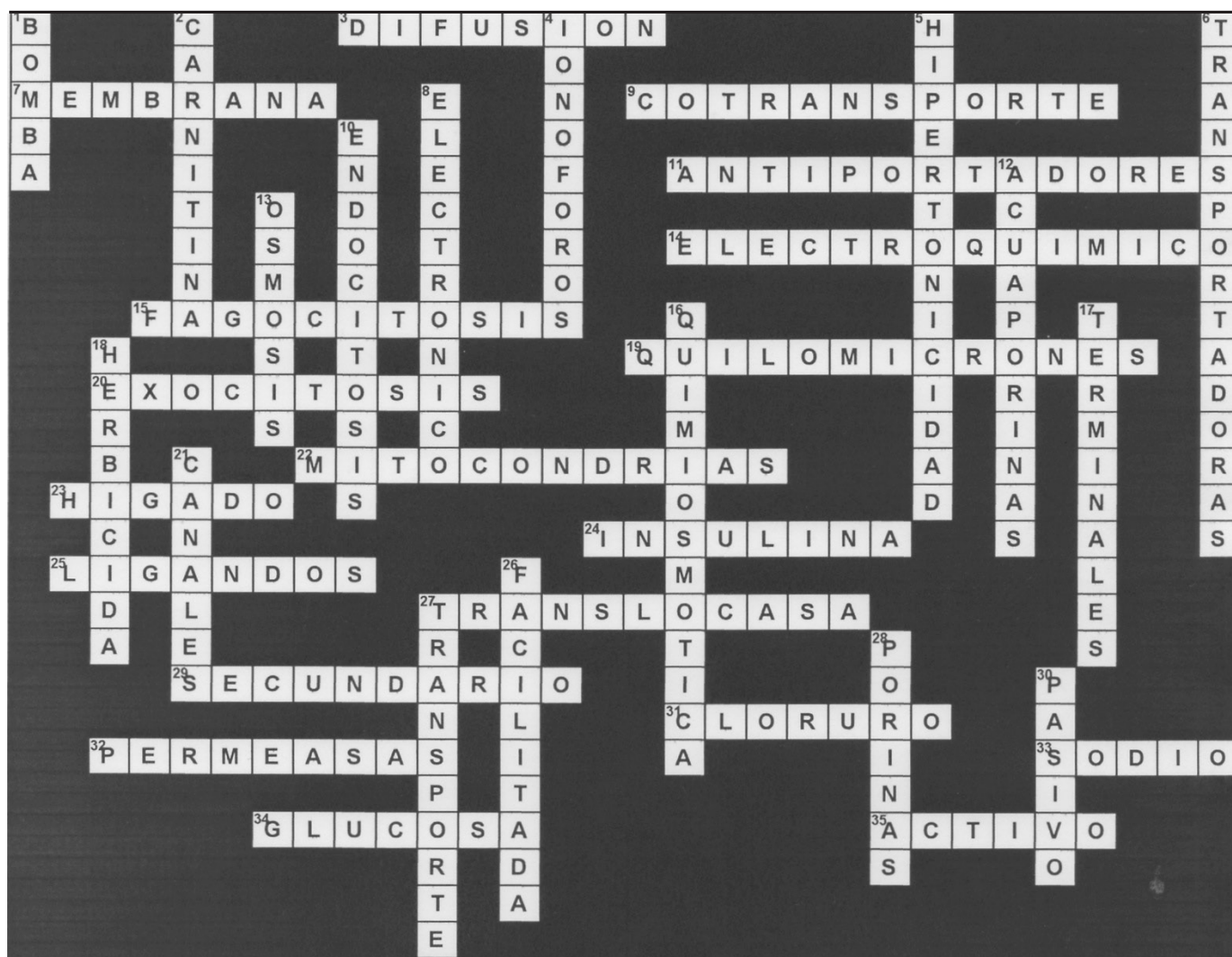
<http://www.fundacioncompartevida.org.mx>

El costo es de \$2500.00 y \$1250.00 para residentes y estudiantes con comprobante

# SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ®

## TRANSPORTE CELULAR

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





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

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

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

## I. ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 1) Portada. En el primer párrafo incluir el título, el cual debe de ser claro, simple, atractivo y evitar las abreviaturas o, en su caso, 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.