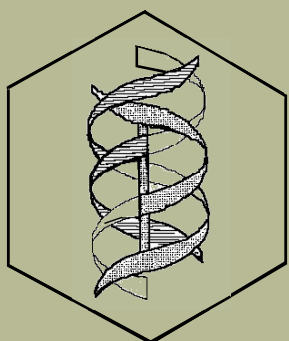


REB 2012

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. 4

DICIEMBRE 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

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

KARLA GUADALUPE CARVAJAL AGUILERA

Instituto Nacional de Pediatría

VÍCTOR M. VALDÉS LÓPEZ

Facultad de Ciencias
Universidad Nacional Autónoma de México

ÁNGEL ZARAÍN HERZBERG

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

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

RENOVAR LA ESPERANZA Juan Pedro Laclette.....	117
--	-----

ARTÍCULOS

EL FACTOR DE CRECIMIENTO DE HEPATOCITOS Y SU RECEPTOR C-MET EN LA PROTECCIÓN CONTRA EL DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR EL ALCOHOL Mayrel Palestino-Domínguez, Denise Clavijo-Cornejo, María Concepción Gutiérrez-Ruiz y Luis Enrique Gómez-Quiroz.....	118
--	-----

CONVERGENCIA CATABÓLICA DE LAS RUTAS DEGRADATIVAS DE ISOPRENOIDES ACÍCLICOS Y DE LEUCINA EN BACTERIAS DEL GÉNERO <i>PSEUDOMONAS</i> Alma Laura Díaz Pérez y Jesús Campos García.....	127
---	-----

EL FLUJO DE LA INFORMACIÓN Y LA PROTEOSTASIS: CONSECUENCIAS FISIOLÓGICAS Francisco Triana-Martínez, Luís Enrique Gómez-Quiroz y Mina Königsberg Fainstein.....	136
---	-----

OTRAS COMUNICACIONES

CRUCIBIOQ LAS VITAMINAS COMO COENZIMAS Yolanda Saldaña Balmori.....	145
---	-----

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ LAS VITAMINAS COMO COENZIMAS Yolanda Saldaña Balmori.....	148
---	-----

ÍNDICE ANUAL DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA 2012.....	149
---	-----

INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....	152
---	-----

EDITORIAL

RENOVAR LA ESPERANZA

Vivimos en una era dominada por el conocimiento. El desarrollo actual de los países depende importantemente de su capacidad de generar y aplicar el conocimiento. Todas las economías emergentes basan gran parte de su éxito en la inversión y atención que otorgan a los temas de ciencia, tecnología e innovación (CTI). En contraste, México ha perdido oportunidades de posicionamiento internacional y de atención a los ingentes problemas que nos agobian, por una práctica política obsoleta, caracterizada por una desatención hacia el conocimiento como motor para el desarrollo. Recientemente, un grupo de más de 60 organizaciones e instituciones, representantes de los sectores académico, empresarial y gubernamental, encabezados por el Rector de la UNAM, hicieron llegar al nuevo gobierno un documento en el que se presenta una propuesta para una agenda nacional en CTI. El documento se entregó al Presidente Electo, a los Presidentes del Senado y de la Cámara de Diputados, al Presidente de la Suprema Corte de Justicia de la Nación, así como al Secretario Ejecutivo de la Conferencia Nacional de Congresos de los Estados,

Entre más de 100 propuestas concretas, se propone considerar cuatro temas operativos cruciales:

1. **Gobernanza del Sistema de CTI:** El sistema mexicano de CTI carece de gobernanza, debido al no funcionamiento del Consejo General de Investigación Científica y Desarrollo Tecnológico, que está concebido en la actual Ley de Ciencia y Tecnología como la cabeza estructural del sistema. Si el próximo presidente de México no atiende adecuadamente el funcionamiento del Consejo General (como lo estipula la actual Ley de Ciencia y Tecnología), el sistema mexicano de CTI carecerá de la capacidad de coordinación transectorial y transregional, necesaria para desarrollar grandes proyectos nacionales. Una opción organizativa que se ha probado con éxito en varios países, incluyendo algunos de nuestra región, como Brasil, es la creación de una Secretaría de Ciencia, Tecnología e Innovación, que jerarquice adecuadamente la atención al sector. En el esquema propuesto, el CONACYT permanece como un órgano operador de fondos dentro del sector encabezado por la nueva secretaría.

2. **Inversión en CTI:** Desde hace más de 20 años la inversión en CTI se ha mantenido muy por debajo de los niveles recomendados internacionalmente. Proporcionalmente al tamaño de nuestra economía, invertimos mucho menos que los países desarrollados, e incluso menos que un buen número de países en nuestra región Latinoamericana. Es necesario incrementar la inversión en CTI para alcanzar un mínimo de 1% del PIB durante el próximo sexenio, es decir, transitar de los 61,000 millones de pesos que se otorgan actualmente, a poco más de 150,000 millones de pesos. Para ello, se requiere conjuntar inversión pública y privada.
3. **Definición de Grandes Objetivos Nacionales:** El gobierno de México debe establecer los objetivos a mediano y largo plazo, que pretende alcanzar a través de la inversión en CTI. Se trata de objetivos que rebasen las fronteras sexenales y den continuidad y dirección al esfuerzo y a la inversión. La no definición de grandes objetivos ha ocasionado una dispersión de los recursos en micro proyectos que no han impactado el desarrollo del país.
4. **Planeación a mediano y largo plazo:** Una reciente reforma de la Ley de Ciencia y Tecnología establece que el Programa Especial de Ciencia Tecnología e Innovación (PECYTI) tenga un aliento de 25 años. Esta es la dirección correcta. Ahora se requiere que el PECYTI que se elabore al inicio de la próxima administración, establezca y asegure la continuidad de los grandes objetivos nacionales y de su financiamiento, además de establecer los mecanismos para realizar un seguimiento constante de los avances y corrección expedita de los desaciertos.

Cabe mencionar que la propuesta fue bien acogida por el presidente electo. De hecho, por primera vez se nombró un encargado de CTI dentro del equipo de transición. Ahora esperemos que las decisiones permitan recuperar el rezago nacional, para aprovechar al conocimiento como el motor para un desarrollo vigoroso, incluyente y sostenible para México.

Juan Pedro Laclette
Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

EL FACTOR DE CRECIMIENTO DE HEPATOCITOS Y SU RECEPTOR C-MET EN LA PROTECCIÓN CONTRA EL DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR EL ALCOHOL*

**Mayrel Palestino-Domínguez, Denise Clavijo-Cornejo,
María Concepción Gutiérrez-Ruiz y Luis Enrique Gómez-Quiroz**

Laboratorio de Fisiología Celular, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa. Avenida San Rafael Atlixco 186 Vicentina, Iztapalapa, 09340 Ciudad de México, Distrito Federal. Tel. (55) 58-04-47-30. Correspondencia: Dr. Luis Enrique Gómez-Quiroz, correo E: legq@xanum.uam.mx

RESUMEN

El factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) juega un papel primordial en la reparación y regeneración hepática durante el daño al órgano. El HGF es producido, en el hígado, por células no parenquimatosas, como las células estelares hepáticas, endoteliales del sinusoide, las células de Kupffer y células del sistema inmune. Entre las múltiples funciones biológicas dirigidas por el HGF es importante subrayar la proliferación, la sobrevivencia, la morfogénesis, entre otras. Nuestro grupo ha venido caracterizado la respuesta antioxidante del HGF, función que retoma particular interés en la enfermedad hepática alcohólica. La protección hepática ejercida por el HGF contra el daño por alcohol es multifactorial, ya que se ha observado que regula transcripcionalmente a algunos componentes del sistema microsomal de oxidación del etanol, y esta regulación representa el primer frente de defensa, mientras que el segundo nivel de protección está dado por la expresión de proteínas antioxidantes, de sobrevivencia y reparación.

PALABRAS

CLAVE:

Hígado, HGF, c-Met, etanol, ROS

ABSTRACT

The hepatocyte grow factor (HGF) plays a major role in liver repair and regeneration during organ injury. HGF is produced in the liver, by non-parenchymal cells, such stellate cells, sinusoidal endothelial, Kupffer and immune cells. Among the multiple biological functions targeted by HGF is important to emphasize cell proliferation, survival, morphogenesis, among others. Our group has characterized the HGF antioxidant response, function relevant in the alcoholic liver disease. The hepatic protection exerted by HGF is multifactorial. It has been observed that regulates transcriptionally some of the microsomal ethanol oxidizing system components, and this regulation represents the first frontline of defense, while the second level of protection is driven by the expression of antioxidants, survival and repair proteins.

KEY WORDS:

Liver, HGF, c-Met, ethanol, ROS

INTRODUCCIÓN

El factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) juega un papel importante en la reparación y regeneración hepática durante el daño. El HGF desencadena una red compleja de rutas de señalización que activan funciones claves para la reparación del hígado, sobrevivencia y el control redox celular (1, 2). Todas estas funciones son iniciadas por la

unión del HGF a su receptor c-Met el cual, después de su autofosforilación, recluta una gran variedad de proteínas de transducción.

Después del daño, el hígado inicia el proceso de reparación que puede estar dado por la proliferación de hepatocitos maduros, normalmente quiescentes o, cuando el daño es extenso y los hepatocitos maduros son incapaces de proliferar, la reparación se da por la activación de las células

progenitoras o células ovales del mismo órgano (3).

Es bien sabido que el proceso de reparación inicia con la activación de las células de Kupffer, los macrófagos residentes del hígado, los cuales responden al daño secretando al factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF-}\alpha$) e interleucina (IL-) 6, estas proteínas impactan e inducen la activación de rutas de señalización en los hepatocitos como la que conduce a la activación del factor nuclear κB ($\text{NF-}\kappa\text{B}$) y a la del transductor de señal y activador de la transcripción 3 (Stat3) respectivamente. Más aún, las células hepáticas estelares (por sus siglas en inglés HSC) y las células inflamatorias inician la producción del HGF el cual junto con el $\text{TNF-}\alpha$ y la IL-6 dan una señal cooperativa para superar el control del ciclo celular y sacar a los hepatocitos de su arresto en la fase G0 para encaminarlos a la fase G1/S, permitiéndoles proliferar y reparar el tejido dañado (3).

HGF/c-MET Y SU FUNCIÓN EN LA REPARACIÓN DEL HÍGADO

El HGF fue originalmente descubierto en el suero de rata, en 1984, como un potente agente mitógeno de hepatocitos de rata adulta (4). El gen humano está localizado en el cromosoma 7 banda 7q21.1. La glucoproteína precursora del HGF se sintetiza como pre-pro-HGF, consta de 728 residuos de aminoácidos, incluyendo la secuencia señal y el péptido que contienen las subunidades alfa y beta. El HGF se activa extracelularmente por la serina proteasa uPA, el activador del plasminógeno tipo urocinasa (5). El HGF maduro es un heterodímero de 697 residuos de aminoácidos, cuyas subunidades alfa y beta están unidas por un puente disulfuro. La cadena α esta formada por 463 residuos de aminoácidos y contiene cuatro dominios tipo Kringle. La cadena β consiste de 234 residuos de aminoácidos. Se piensa que *in vivo* el HGF actúa de forma paracrina, siendo producido por células mesenquimales, como las células de Kupffer o estelares hepáticas y con blanco en las células epiteliales vecinas, como los hepatocitos o los colangiocitos.

Entre las múltiples funciones biológicas dirigidas por el HGF es importante subrayar la proliferación celular, la protección contra apoptosis, la morfogénesis, la motilidad celular, la invasión y la metástasis (6). La transducción de señal que conduce a todos estos efectos inicia con la inducción de la dimerización y la activación del receptor del HGF por su ligando, el proto-oncogen c-Met (por sus siglas en inglés cellular-mesenchymal epithelial transition factor) (7).

El gen humano c-Met está localizado en el cromosoma 7 banda 7q31; el producto es un polipé-

tido de 150 kDa que después de su glicosilación y procesamiento proteolítico, genera al receptor heterodimérico maduro α - β . La cadena α extracelular unida por puente disulfuro a una cadena transmembranal β de 140 kDa, la cual contiene múltiples sitios de regulación por fosforilación. La unión del ligando al receptor lleva a la autofosforilación de las tirosinas 1230, 1234 y 1235 localizadas dentro del bucle de activación del dominio catalítico con actividad de cinasa de tirosina. Adicionalmente, la fosforilación de los residuos 1313, 1349 y 1356 le generan un sitio de anclaje (docking site) para el reclutamiento de proteínas adaptadoras o ejecutoras de la transducción de señales. Particularmente la fosforilación en la tirosina 1313 genera un sitio de unión preferido por la fosfoinositol 3-cinasa (PI3K), mientras en el sitio de unión multisustrato de las tirosinas 1349, y 1356 conducen a la activación de proteínas como Shc, Src, Gab1, Grb2, SHP2, fosfolipasa C- γ (PLC- γ) entre otros (8). Estas rutas han sido extensamente caracterizadas *in vivo* e *in vitro*, y se han encontrado diferencias importantes con respecto a otros factores de crecimiento con actividades de reparación de tejidos, como el factor de crecimiento epidermal (EGF), el $\text{TNF-}\alpha$ o la IL-6 . Finalmente, c-Met contiene un dominio conocido como yuxtamembranal en el cual se encuentra la serina 956 y la tirosina 1093 (Fig. 1), que al ser fosforiladas inician la endocitosis y posterior reclutamiento de ligasas de ubiquitinas las cuales inician el proceso de degradación del receptor tras su activación y función, por lo que este dominio representa un punto de regulación negativa de la ruta iniciada por el HGF.

Con la finalidad de resumir las principales rutas de protección inducidas por el HGF, la figura 2 muestra que, en concreto, la ruta de PI3K/Akt está dirigida a activación del $\text{NF-}\kappa\text{B}$ que básicamente favorece la expresión de proteínas de sobrevivencia o antiapoptóticas, mientras que, rutas como las gobernadas por PKC o Nrf2 conducen a la regulación y activación de factores como Nrf2 que inducen la expresión de enzimas antioxidantes. Ambas rutas conducen, de manera conjunta a la sobrevivencia y a la reparación del tejido.

En humanos sanos los niveles circulantes del HGF están siempre presentes y pueden ser afectados por la edad, el género y el embarazo. Se considera que el intervalo normal es de 0.26 a 0.39 ng/mL. Sin embargo, es bien sabido que el incremento del HGF en suero, tanto en el daño agudo como en el crónico (9), depende del tipo de daño o enfermedad. Por ejemplo, en cirrosis alcohólica el valor reportado de HGF es de 0.78 ng/mL (10), en pacientes con hepatocarcinoma la concentración promedio es 1.06 ± 1.45 ng/mL y en

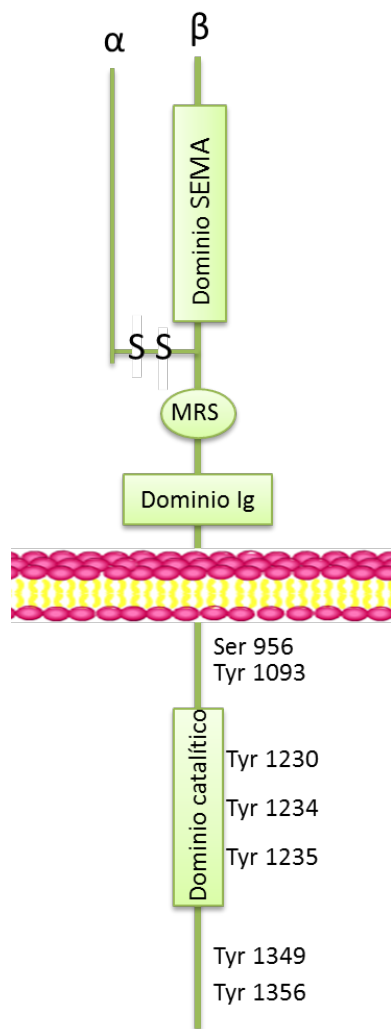


Figura 1. Estructura del receptor c-Met. Formado por una cadena α extracelular y una cadena β transmembranal, unidas por un puente disulfuro. Se muestran los principales sitios catalíticos, donde se autofosforila en tirosinas tras la unión a su ligando HGF. Las tirosinas 1230, 1234, 1235 se localizan en el dominio catalítico. Y en el sitio de unión multisustrato las tirosinas 1349 y 1356. En el dominio juxtamembranal se localiza la Serina 956 y la Tirosina 1093 que al ser fosforiladas conducen a la degradación del receptor.

pacientes con hepatitis fulminante puede alcanzar valores de 16.40 ± 14.67 ng/mL (9). El incremento muestra una correlación positiva con marcadores de falla hepática como la bilirrubina en suero o de la gama-glutamyl transpeptidasa, y una correlación negativa con el contenido de albumina, sugiriendo que los niveles del HGF pueden reflejar el grado de daño hepático y puede ser considerado como un indicador pronóstico.

La principal evidencia de la relevancia del HGF en la regeneración y reparación del hígado se da

con la generación del ratón con supresión de la señalización de c-Met específico en hepatocitos (MetKO) (11). La pérdida de la señalización de c-Met parece no ser perjudicial para la función hepática bajo condiciones fisiológicas, sin embargo, dosis subletales del agonista FAS (anticuerpo Jo2) induce una hipersensibilización al daño, generando apoptosis y necrosis, sin efectos importantes en el ratón control (MetWT). Los hepatocitos derivados del ratón MetKO muestran sensibilización a Jo2 induciendo apoptosis y problemas en la motilidad y la fagocitosis, actividades que son requeridas para un correcto proceso de reparación (1, 11).

HGF Y c-MET EN LA ENFERMEDAD DE HÍGADO ALCOHÓLICO

Las funciones del HGF en la enfermedad por hígado alcohólico (por sus siglas en inglés ALD) permanecen parcialmente caracterizadas. Sin embargo, está claro que HGF y c-Met están involucrados en todas las etapas de la patología, desde la respuesta inflamatoria hasta la esteatohepatitis alcohólica, fibrosis, cirrosis y hepatocarcinoma (12, 13, 14), lo cual deja claro que este factor de crecimiento es requerido por el órgano a lo largo de la progresión del daño. Sin embargo, es bien sabido que en células transformadas o de cáncer, las funciones de c-Met solo confieren resistencia y sobrevivencia a las células del tumor, por lo que el escenario es distinto al de un daño agudo, como en los estadios previos de la enfermedad como en la hepatitis o en la esteatosis alcohólica.

RADICALES LIBRES, ESTRÉS OXIDANTE Y METABOLISMO DE ETANOL

Fisiológicamente del 1-2% del oxígeno molecular es convertido, por mecanismos enzimáticos y no enzimáticos, a especies reactivas de oxígeno (por sus siglas en inglés ROS) las cuales incluyen peróxido de hidrógeno (H_2O_2), anión superóxido ($O_2^{\bullet-}$), oxígeno molecular (1O_2), radical hidroxilo ($OH^{\bullet}$), entre otros (15). Con el fin de evitar los efectos perjudiciales de estas moléculas, las células contienen una batería de defensas antioxidantes que comprenden componentes enzimáticos y no enzimáticos. Entre las enzimas antioxidantes la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa, la glutatión (GSH) peroxidasa (GSHPx) y la GSH reductasa (GSHRd) mantienen la principal actividad de detoxificación. Las SOD1, 2 y 3, las cuales están localizadas en el citosol, mitocondria y en la membrana plasmática respectivamente, conducen la transformación del $O_2^{\bullet-}$ en H_2O_2 . Aunque el H_2O_2 no es un radical libre, es precursor de especies

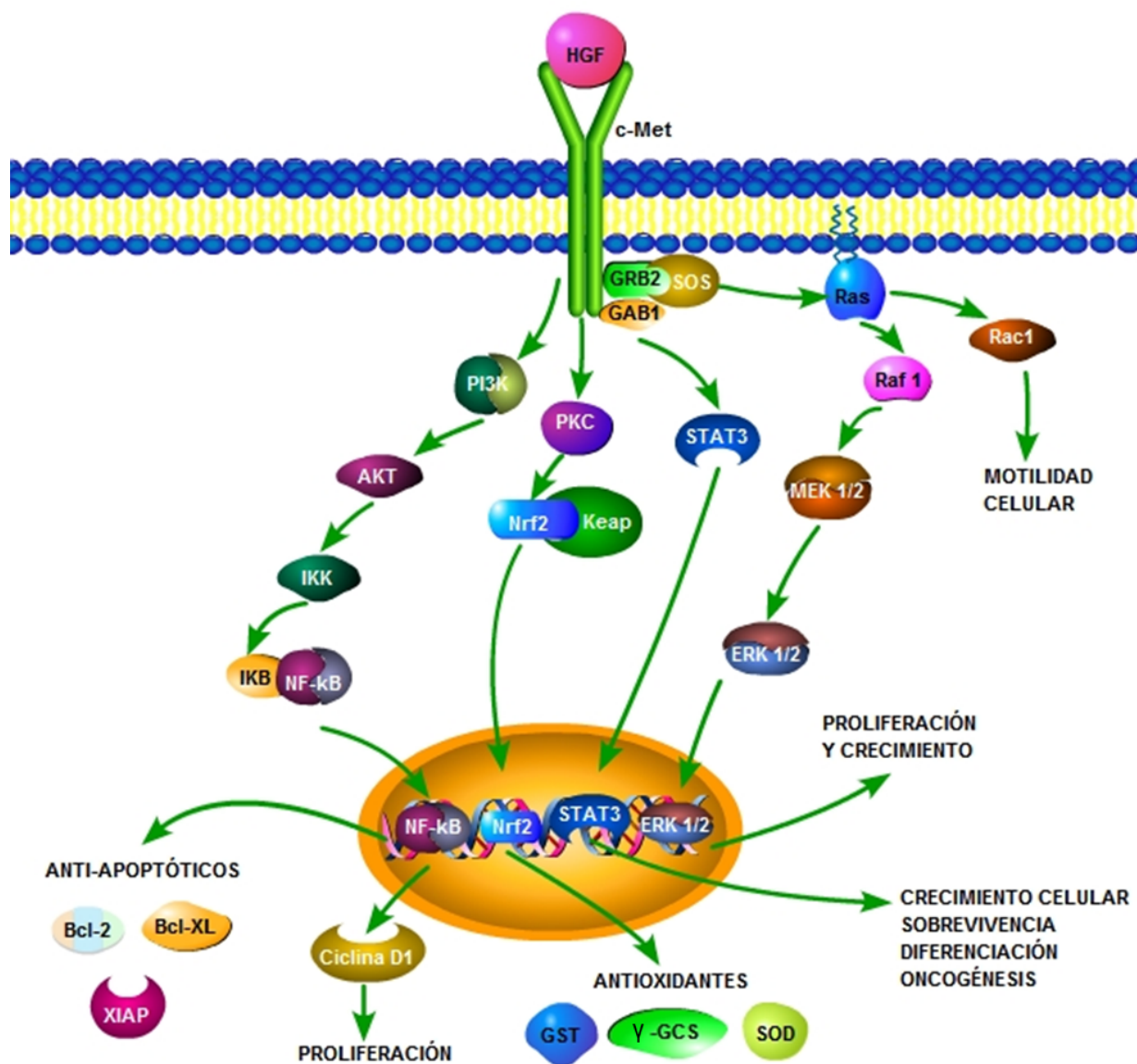


Figura 2. Principales rutas de señalización inducidas por HGF/c-Met. Tras la dimerización y autofosforilación del receptor c-Met se reclutan proteínas adaptadoras y efectoras, las cuales desencadenan cascadas de señalización que activan factores de transcripción importantes para la síntesis de proteínas de proliferación, diferenciación, motilidad, supervivencia y antioxidantes.

reactivas más tóxicas como el radical $\text{OH}\cdot$, ya sea a través de la reacción de Fenton, la cual requiere la presencia de Fe^{3+} o Cu^{2+} para el proceso, o la reacción de Haber-Weiss (16).

Para contrarrestar este fenómeno el H_2O_2 es transformado a H_2O por la acción de la catalasa o la GSHPx, ésta última emplea dos moléculas de GSH para reducir H_2O_2 , generando la forma oxidada de glutatión (GS_2G) el cual puede ser regenerado a GSH por la acción de GSHPd usando NADPH como donador de electrones.

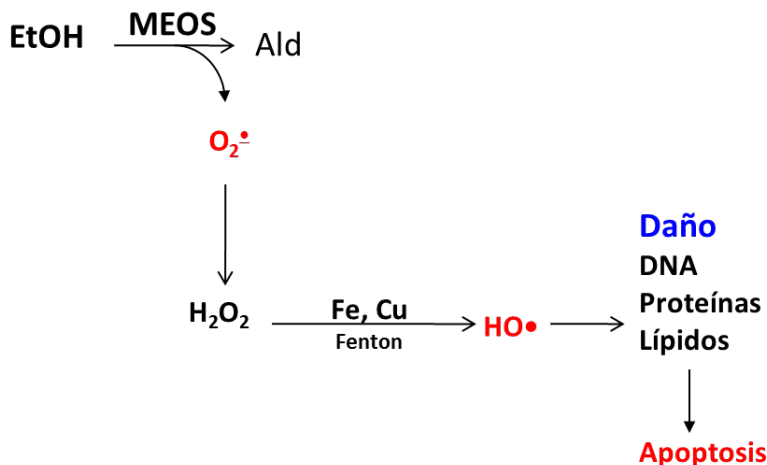
El GSH es el principal tiol natural, es produci-

do en el citosol por la acción de dos enzimas, la γ -glutamyl cisteina ligasa (también conocida como γ -glutamyl cisteina sintetasa, γ -GCS) que cataliza la formación del dipeptido L- γ -glutamyl-L-cisteina y por la glutatión sintetasa la cual convierte este dipeptido en GSH (L- γ -glutamyl-L-cisteinil-Glicina).

La habilidad del GSH para hacer frente a las ROS no está restringido como un cofactor de GSHPx, sino que en sí mismo posee capacidad de secuestrar radicales libres, como sucede con otros antioxidantes no enzimáticos como la vitamina C y E, y el β -caroteno.

Figura 3.**Biotransformación de etanol y generación de estrés oxidante.**

El etanol es transformado a acetaldehído mediante el MEOS al mismo tiempo que se producen especies reactivas de oxígeno que pueden inducir daño a macromoléculas importantes como lípidos, proteínas y principalmente el DNA, por lo cual la célula puede llegar a la apoptosis si el daño no es reparado.



El metabolismo del etanol (Fig. 3) es principalmente conducido por dos sistemas, la alcohol deshidrogenasa (por sus siglas en inglés ALDH) y el sistema microsomal de oxidación del etanol (por sus siglas en inglés MEOS), principalmente por el citocromo P450 (CYP) 2E1; ambos sistemas generan acetaldehído como metabolito primario, pero solo el MEOS produce, además, ROS, las cuales conducen a la oxidación del DNA, de proteínas y de lípidos (15). Se ha reportado que el CYP2E1 se induce por el consumo de etanol de manera crónica, principalmente en la zona 3 de los hepatocitos. Biopsias de hígado de sujetos tomadores crónicos activos revelan un incremento de 4 a 10 veces en los valores normales de esta isoforma (17).

Otras isoformas del CYP han sido implicadas en el metabolismo del etanol, como el CYP1A2 y CYP3A4, por lo tanto el término de MEOS caracteriza la oxidación microsomal total del etanol, no solo el CYP2E1 (18).

En términos del metabolismo de etanol y su consecuente estrés oxidante, podemos definir dos niveles principales en la protección mediada por el HGF. El primer nivel está en la regulación del MEOS, y el segundo es el control o neutralización de los radicales libres formados como consecuencia del metabolismo del etanol.

EL HGF REGULA LOS SISTEMAS DE GENERACIÓN DE ROS

El HGF regula la expresión y actividad de CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2E1 y CYP2B6 en cultivo primario de hepatocitos humanos (19). La actividad de CYP1A2, CYP3A4 y CYP1A1/2 fueron significativamente disminuidos a 72 horas de tratamiento con el HGF (10 ng/ml). Particularmente en cinco cultivos de hepatocitos de cinco diferentes donadores sanos, el tratamiento con el HGF resultó en la reducción de la actividad del CYP2E1, del 55% al 69% con

respecto a los cultivos no tratados. Estos efectos se correlacionaron con el decremento en el mRNA, sugiriendo que el HGF disminuye transcripcionalmente y post-transcripcionalmente algunos componentes del MEOS. Esta regulación representa la primera línea de defensa inducida por el HGF contra la toxicidad del etanol.

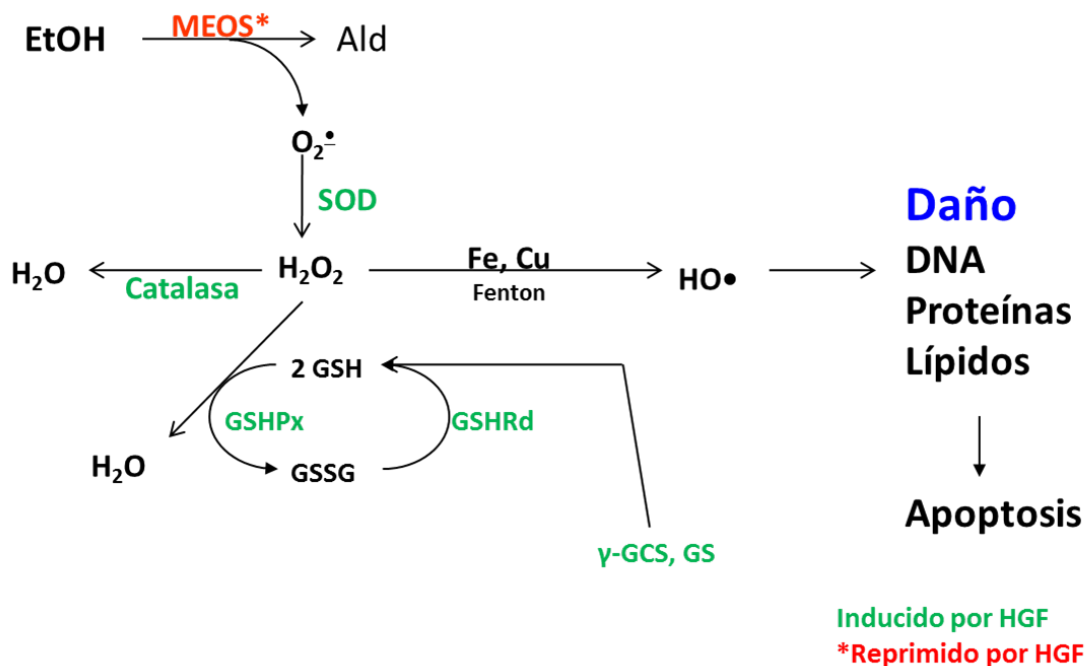
Además de la disminución de los componentes del MEOS por el HGF, está reportado que también reprime otros sistemas generadores de ROS como la NADPH oxidasa (1), la cual está involucrada en muchas enfermedades hepáticas como la fibrosis (20), la infección por virus de la hepatitis C (21) y la enfermedad hepática alcohólica, donde se activa la oxidasa principalmente en las células de Kupffer llevando a la producción de TNF- α (22).

EL HGF REGULA LAS ROS PRODUCIDAS POR EL METABOLISMO DEL ETANOL

El segundo nivel de protección desplegado por el HGF contra el efecto oxidativo inducido por el metabolismo del etanol está dado por la expresión de proteínas antioxidantes. Es bien sabido que HGF/c-Met pueden regular la activación de factores de transcripción relacionados con la sobrevivencia, como el NF- κ B o el Nrf2 (1, 23, 24) los cuales son responsables de la expresión de una amplia gama de antioxidantes, proteínas de detoxificación y antiapoptóticas (25, 26).

Estudios *in vitro* han revelado el prominente papel del HGF en la sobrevivencia celular contra la toxicidad del etanol. Uno de los principales problemas para determinar los mecanismos moleculares por los que el alcohol induce daño a nivel celular, es que el cultivo primario de hepatocitos pierde la capacidad de metabolizar etanol debido a la represión en la expresión del MEOS y de la alcohol deshidrogenasa. Líneas celulares transfectadas que expresan un CYP2E1 y/o alcohol deshidrogenasa

Figura 4. Efecto protector del HGF en el metabolismo de EtOH. HGF/c-Met inducen la síntesis de proteínas (SOD, Catalasa, Glutación peroxidasa, Glutación reductasa, γ -Glutación sintetasa) que protegen contra el estrés oxidante generado por el metabolismo del etanol mediante el sistema microsomal de oxidación del etanol; además, HGF disminuye la expresión y actividad del MEOS.



estable y constitutivo han establecido un modelo conveniente para suplir la ausencia del metabolismo de alcohol en cultivo de hepatocitos normales (27, 28). La línea celular VL17Aes particularmente relevante debido a que expresa tanto al CYP2E1 como a la alcohol deshidrogenasa (28) la cual se asemeja más a las condiciones en hepatocitos normales, con respecto a otras líneas como la E47 que solo sobreexpresa al CYP2E1. (27).

En un trabajo publicado recientemente por nuestro grupo (24), se usó la línea celular VL17A para determinar los efectos del HGF en un modelo celular que metaboliza etanol. El HGF fue capaz de disminuir la producción de ROS, el daño por oxidación de las proteínas y la lipoperoxidación inducida por el metabolismo del etanol, además, el efecto se relacionó con un incremento en la viabilidad celular. El análisis de los mecanismos involucrados en la protección inducida por el HGF contra la toxicidad del metabolismo del etanol reveló que el HGF induce la activación de NF- κ B, con una expresión concomitante de enzimas antioxidantes como la catalasa, la SOD1, y la γ -GCS, con una elevación en la síntesis de GSH como consecuencia de la expresión de esta última. La inhibición de NF- κ B, o los principales activadores río arriba de este factor de transcripción (PI3K y Akt), abrogaron significativamente el papel de protección del HGF (1, 24). El estudio dejó muy claro que la protección fue ejercida por una ruta bien definida (c-Met/PI3K/Akt/NF- κ B) promovida por HGF/c-Met.

Se ha demostrado que el HGF es un buen inductor en la expresión de la catalasa y la GSHRd (29). La catalasa transforma el H_2O_2 en H_2O , y GSHRd

restaura los niveles de GSH a partir de la reducción de GSSG (Fig. 4).

La relevancia del GSH en la enfermedad hepática alcohólica ha sido muy bien caracterizada por el grupo del Dr. Fernández-Checa y colaboradores (30, 31, 32, 33), y está propuesto que la disminución del GSH, particularmente a nivel mitocondrial, representa un mecanismo clave en la inducción de daño hepatocelular por alcohol.

El HGF regula fuertemente la homeostasis del GSH por la inducción de la expresión de γ -GCS (24, 34). Nuestro grupo de investigación ha publicado varios trabajos tanto en animales MetKO como en WT que muestran que el HGF y c-Met son los principales reguladores en el mantenimiento de la homeostasis redox celular en el hígado (1, 23, 24, 35). Los ratones MetKO se encuentran bajo estrés oxidante debido a un incremento en la actividad de la NADPH oxidasa, y la depleción del GSH (1). Recientemente, el grupo ha caracterizado que c-Met regula a este sistema pro-oxidante por un mecanismo dual que involucra una regulación transcripcional y post-traducciona (Clavijo-Cornejo 2012, enviado). En un estudio de carcinogénesis experimental en ratones MetKO sometidos al agente carcinogénico N-nitrosodietilamina se observó que los ratones KO fueron más susceptibles al desarrollo de tumores en el hígado, presentando un incremento en la multiplicidad, tamaño e incidencia. Este efecto fue abrogado por la administración oral de N-acetil cisteína (NAC) el cual es un precursor de la síntesis del GSH (35). Estos hallazgos se correlacionaron con estudios *in vitro*, ya que los hepatocitos MetKO son más susceptibles al agonista

de Fas Jo2 para inducir daño hepatocelular, efecto que fue abrogado por el tratamiento con NAC, el cual indujo la restauración de los reservorios del GSH (1).

La principal consecuencia de la generación de ROS es la inducción de apoptosis en los hepatocitos. Las ROS pueden inducir la activación de la ruta de señalización de la cinasa jun llevando a la activación del factor de transcripción AP-1 que promueve la expresión de proteínas proapoptóticas como FasL, TNF- α y Bak. Las ROS también apuntan a la mitocondria induciendo la permeabilización de la membrana y liberación de proteínas proapoptóticas (citocromo c, Smac/ diablo, EndoG, entre otras) (36), las cuales participan en el proceso de muerte celular.

Es bien conocido el efecto antiapoptótico del HGF, no solo en hepatocitos, sino también en otros tipos celulares, el HGF induce la expresión de proteínas antiapoptóticas como Bcl-2, Bcl-XL, Mcl-1, entre otras, las cuales redondean el papel general de protección celular (25, 29, 37, 38).

En resumen, el control del estrés oxidante inducido por el etanol, así como el proceso de reparación del hígado, están mediados por el HGF

y su receptor c-Met por medio de un mecanismo generalizado que permite la expresión de enzimas antioxidantes, que frenarán o contrarrestarán el incremento de las ROS promovidas por el CYP2E1, por la expresión de proteínas antiapoptóticas, que frenarán los efectos de muerte celular, eventualmente por la inducción de la expresión de proteínas de reparación, como aquellas involucradas en el ciclo celular, y que forman parte de la respuesta mitogénica que posee el HGF y c-Met, todo ello gobernado por la activación de rutas canónicas de sobrevivencia por ejemplo, Akt/ NF- κ B, Erk1/2 o Stat3, (1, 24). Pero también la inducción del GSH, apoya su función antiapoptótica del HGF, basada en el hecho que el tratamiento con NAC reduce significativamente la apoptosis inducida por Jo2 en hepatocitos y que el pretratamiento con BSO, un inhibidor de γ -GCS, aboga el efecto protector tanto del NAC como del HGF (1).

Agradecimientos. Este trabajo fue parcialmente apoyado por el CONACYT No. 131707, por Fundhepa, estímulo "Antonio Ariza Cañadilla" y por la Universidad Autónoma Metropolitana Izta-



REFERENCIAS

- Gomez-Quiroz LE, Factor VM, Kaposi-Novak P, Coulouarn C, Conner EA, Thorgeirsson SS. (2008) Hepatocyte-specific c-Met deletion disrupts redox homeostasis and sensitizes to Fas-mediated apoptosis. *J Biol Chem* 283: 14581-14589.
- Nakamura T, Mizuno S. (2010) The discovery of hepatocyte growth factor (HGF) and its significance for cell biology, life sciences and clinical medicine. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 86: 588-610.
- Riehle KJ, Dan YY, Campbell JS, Fausto N. (2011) New concepts in liver regeneration. *J Gastroenterol Hepatol* 26 Suppl 1: 203-212.
- Nakamura T, Nawa K, Ichihara A. (1984) Partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats. *Biochem Biophys Res Commun* 122: 1450-1459.
- Naldini L, Tamagnone L, Vigna E, Sachs M, Hartmann G, Birchmeier W, Daikuhara Y, Tsubouchi H, Blasi F, Comoglio PM. (1992) Extracellular proteolytic cleavage by urokinase is required for activation of hepatocyte growth factor/scatter factor. *EMBO J* 11: 4825-4833.
- Hanna JA, Bordeaux J, Rimm DL, Agarwal S. (2009) The function, proteolytic processing, and histopathology of Met in cancer. *Adv Cancer Res* 103: 1-23.
- Ma PC, Maulik G, Christensen J, Salgia R. (2003) c-Met: structure, functions and potential for therapeutic inhibition. *Cancer Metastasis Rev* 22: 309-325.
- Bertotti A, Comoglio PM. (2003) Tyrosine kinase signal specificity: lessons from the HGF receptor. *Trends Biochem Sci* 28: 527-533.
- Funakoshi H, Nakamura T. (2003) Hepatocyte growth factor: from diagnosis to clinical applications. *Clin Chim Acta* 327: 1-23.
- Antoljak N, Topic E, Duvnjak M, Vrkic N, Zuntar I. (2001) Hepatocyte growth factor levels in Croatian healthy and alcoholic liver cirrhosis patients. *Coll Antropol* 25: 341-348.
- Huh CG, Factor VM, Sanchez A, Uchida K, Conner EA, Thorgeirsson SS. (2004) Hepatocyte growth factor/c-met signaling pathway is required for efficient liver regeneration and repair. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 4477-4482.

12. Cornella H, Alsinet C, Villanueva A. (2011) Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Alcohol Clin Exp Res* 35: 821-825.
13. Tahara M, Matsumoto K, Nukiwa T, Nakamura T. (1999) Hepatocyte growth factor leads to recovery from alcohol-induced fatty liver in rats. *J Clin Invest* 103: 313-320.
14. Taieb J, Delarche C, Paradis V, Mathurin P, Grenier A, Crestani B, Dehoux M, Thabut D, Gougerot-Pocidalo MA, Poynard T, Chollet-Martin S. (2002) Polymorphonuclear neutrophils are a source of hepatocyte growth factor in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 36: 342-348.
15. Cadenas E. (1989) Biochemistry of oxygen toxicity. *Annu Rev Biochem* 58: 79-110.
16. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. (2007) Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 39: 44-84.
17. Tsutsumi M, Lasker JM, Shimizu M, Rosman AS, Lieber CS. (1989) The intralobular distribution of ethanol-inducible P450IIE1 in rat and human liver. *Hepatology* 10: 437-446.
18. Salmela KS, Kessova IG, Tsyrllov IB, Lieber CS. (1998) Respective roles of human cytochrome P-450E1, 1A2, and 3A4 in the hepatic microsomal ethanol oxidizing system. *Alcohol Clin Exp Res* 22: 2125-2132.
19. Donato MT, Gomez-Lechon MJ, Jover R, Nakamura T, Castell JV. (1998) Human hepatocyte growth factor down-regulates the expression of cytochrome P450 isozymes in human hepatocytes in primary culture. *J Pharmacol Exp Ther* 284: 760-767.
20. De Minicis S, Seki E, Paik YH, Osterreicher CH, Kodama Y, Kluwe J, Torozzi L, Miyai K, Benedetti A, Schwabe RF, Brenner DA. (2010) Role and cellular source of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase in hepatic fibrosis. *Hepatology* 52: 1420-1430.
21. de Mochel NS, Seronello S, Wang SH, Ito C, Zheng JX, Liang TJ, Lambeth JD, Choi J. (2010) Hepatocyte NAD(P)H oxidases as an endogenous source of reactive oxygen species during hepatitis C virus infection. *Hepatology* 52: 47-59.
22. Kono H, Rusyn I, Yin M, Gabele E, Yamashina S, Dikalova A, Kadiiska MB, Connor HD, Mason RP, Segal BH, Bradford BU, Holland SM, Thurman RG. (2000) NADPH oxidase-derived free radicals are key oxidants in alcohol-induced liver disease. *J Clin Invest* 106: 867-872.
23. Kaposi-Novak P, Lee JS, Gomez-Quiroz L, Coulouarn C, Factor VM, Thorgeirsson SS. (2006) Met-regulated expression signature defines a subset of human hepatocellular carcinomas with poor prognosis and aggressive phenotype. *J Clin Invest* 116: 1582-1595.
24. Valdes-Arzate A, Luna A, Bucio L, Licona C, Clemens DL, Souza V, Hernandez E, Kershenobich D, Gutierrez-Ruiz MC, Gomez-Quiroz LE. (2009) Hepatocyte growth factor protects hepatocytes against oxidative injury induced by ethanol metabolism. *Free Radic Biol Med* 47: 424-430.
25. Fan S, Gao M, Meng Q, Laterra JJ, Symons MH, Coniglio S, Pestell RG, Goldberg ID, Rosen EM. (2005) Role of NF-kappaB signaling in hepatocyte growth factor/scatter factor-mediated cell protection. *Oncogene* 24: 1749-1766.
26. Klaassen CD, Reisman SA. (2010) Nrf2 the rescue: effects of the antioxidative/electrophilic response on the liver. *Toxicol Appl Pharmacol* 244: 57-65.
27. Chen Q, Cederbaum AI. (1998) Cytotoxicity and apoptosis produced by cytochrome P450 2E1 in Hep G2 cells. *Mol Pharmacol* 53: 638-648.
28. Donohue TM, Osna NA, Clemens DL. (2006) Recombinant Hep G2 cells that express alcohol dehydrogenase and cytochrome P450 2E1 as a model of ethanol-elicited cytotoxicity. *Int J Biochem Cell Biol* 38: 92-101.
29. Arends B, Slump E, Spee B, Rothuizen J, Penning LC. (2008) Hepatocyte growth factor improves viability after H2O2-induced toxicity in bile duct epithelial cells. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 147: 324-330.
30. Fernandez-Checa JC, Colell A, Garcia-Ruiz C. (2002) S-Adenosyl-L-methionine and mitochondrial reduced glutathione depletion in alcoholic liver disease. *Alcohol* 27: 179-183.
31. Fernandez-Checa JC, Hirano T, Tsukamoto H, Kaplowitz N. (1993) Mitochondrial glutathione depletion in alcoholic liver disease. *Alcohol* 10: 469-475.
32. Fernandez-Checa JC, Yi JR, Garcia Ruiz C, Ookhtens M, Kaplowitz N. (1996) Plasma membrane and mitochondrial transport of hepatic reduced glutathione. *Semin Liver Dis* 16: 147-158.
33. Hirano T, Kaplowitz N, Tsukamoto H, Kamimura S, Fernandez-Checa JC. (1992) Hepatic mitochondrial glutathione depletion and progression of experimental alcoholic liver disease in rats. *Hepatology* 16: 1423-1427.

34. Tsuboi S. (1999) Elevation of glutathione level in rat hepatocytes by hepatocyte growth factor via induction of gamma-glutamylcysteine synthetase. *J Biochem* 126: 815-820.
35. Takami T, Kaposi-Novak P, Uchida K, Gomez-Quiroz LE, Conner EA, Factor VM, Thorgeirsson SS. (2007) Loss of hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway accelerates early stages of N-nitrosodiethylamine induced hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 67: 9844-9851.
36. Serviddio G, Bellanti F, Sastre J, Vendemiale G, Altomare E. (2010) Targeting mitochondria: a new promising approach for the treatment of liver diseases. *Curr Med Chem* 17: 2325-2337.
37. Kitta K, Day RM, Ikeda T, Suzuki YJ. (2001) Hepatocyte growth factor protects cardiac myocytes against oxidative stress-induced apoptosis. *Free Radic Biol Med* 31: 902-910.
38. Santangelo C, Matarrese P, Masella R, Di Carlo MC, Di Lillo A, Scazzocchio B, Vecci E, Malorni W, Perfetti R, Anastasi E. (2007) Hepatocyte growth factor protects rat RINm5F cell line against free fatty acid-induced apoptosis by counteracting oxidative stress. *J Mol Endocrinol* 38: 147-158.

CONVERGENCIA CATABÓLICA DE LAS RUTAS DEGRADATIVAS DE ISOPRENOIDES ACÍCLICOS Y DE LEUCINA EN BACTERIAS DEL GÉNERO *PSEUDOMONAS**

Alma Laura Díaz Pérez y Jesús Campos García

Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México. Correo E: jcgarcia@umich.mx

RESUMEN

Bacterias del género *Pseudomonas* poseen la capacidad de crecer en una diversidad de compuestos orgánicos utilizándolos como fuente de carbono y energía. Entre estos se encuentran los isoprenoides, que son compuestos muy estables y ubicuos. La biodegradación de los isoprenoides está influenciada por su estructura, siendo los 2-metil ramificados más susceptibles a este proceso que los 3-metil ramificados. La estrategia microbiana para remover la ramificación 3-metílica en los isoprenoides consiste en su carboxilación, generando un grupo acetilo susceptible de ser hidrolizado. La vía degradativa de isoprenoides acíclicos se ha elucidado en *Pseudomonas aeruginosa* y *Pseudomonas citronellolis* mediante compuestos modelo como el citronelol, geraniol o farnesol. Esta se conforma de 4 etapas: (i) vía superior de oxidación-activación, (ii) vía central de terpenos acíclicos (ATU), (iii) acoplamiento de la oxidación β , y (iv) convergencia con la vía de leucina/isovalerato (LIU). Los productos finales de estas etapas son canalizados a los ciclos del ácido tricarboxílico y glioxilato.

ABSTRACT

Bacteria of the *Pseudomonas* genus possess the ability to grow in a variety of organic compounds using them as a source of carbon and energy. These include isoprenoids, which are very stable compounds and ubiquitous. Biodegradation of isoprenoids is influenced by its structure, being the 2-methyl branched compounds more susceptible than the 3-methyl branched. Microbial strategies for removing the 3-methyl branching group in the isoprenoids involves its carboxylation, generating an acetyl group capable of being hydrolyzed. The acyclic isoprenoid degradative pathway has been elucidated in *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas citronellolis* using citronellol, geraniol or farnesol as model compounds. This is constituted by four stages: (i) oxidation-activation upper pathway, (ii) acyclic terpenes (ATU) central pathway, (iii) coupling of the β oxidation, and (iv) convergence to leucine/isovalerate (LIU) pathway. End products of these stages are channeled to the tricarboxylic acid cycle and glyoxylate.

PALABRAS CLAVE:

Isoprenoides acíclicos, leucina, *Pseudomonas aeruginosa*, degradación

KEY WORDS:

Acyclic isoprenoids, leucine, *Pseudomonas aeruginosa*, degradation

Los isoprenoides son compuestos orgánicos formados por unidades de isopreno; se dividen en terpenos y terpenoides; los primeros están formados por carbono e hidrógeno, mientras que los segundos contienen un grupo funcional adicional que contiene oxígeno. Los isoprenoides se caracterizan por ser ubicuos y proceden principalmente

de las plantas, en donde tienen un papel funcional y estructural que se ve reflejado en importantes funciones fisiológicas y ecológicas. Los terpenos se sintetizan a través de la condensación de unidades de isopreno (C5) a través de la vía del mevalonato y de la vía plastídica del 2-C-metil-D-eritrio 4-fosfato (MEP). La primera es activa en el retículo

endoplasmático/citosol y es la responsable de la producción de sesquiterpenos (C15) y triterpenos (C30), como los esteroides; mientras que la segunda vía es la responsable de la producción del isopreno, monoterpenos, diterpenos (C20) como las giberelinas, y tetraterpenos (C40) como los carotenoides. Ambas vías convergen en la formación del isopentenilpirofosfato (IIP) y su isómero alílico, el dimetilalil-pirofosfato (DMAPP), los cuales son considerados como estructuras básicas para la biosíntesis de terpenos. La capacidad para sintetizar este tipo de compuestos se remonta aún antes de la evolución de la biosíntesis de la clorofila, ya que la presencia de terpenoides en restos fósiles de diversas formaciones geológicas y sedimentos sugiere que la capacidad para sintetizar isoprenoides ya estaba presente en bacterias no fotosintéticas, por lo que la aparición de estos compuestos en bacterias y específicamente en bacterias no fotosintéticas es de interés evolutivo y funcional. Otra clase de terpenoides sintetizados por los microorganismos son los carotenoides, los hopanoides cíclicos y los ésteres cerosos, los cuales pueden ser útiles como almacén de carbono y energía bajo condiciones limitantes (1). Estos compuestos son sintetizados por la condensación de un alcohol de cadena larga ramificada y ácidos grasos, todos provenientes de estructuras básicas de isoprenoides. Se ha observado que en bacterias marinas de los géneros *Acinetobacter*, *Pseudomonas* y *Marinobacter* los ésteres cerosos de isoprenoides se producen durante el crecimiento aeróbico en fitol, derivados del pristano y farnesol (compuestos ampliamente distribuidos en sedimentos marinos) o cuando estas bacterias crecen en ambientes donde abundan los hidrocarburos (2).

ASIMILACIÓN DE ISOPRENOIDES ACÍCLICOS EN *PSEUDOMONAS*

Pseudomonas es un género bacteriano ubicuo y metabólicamente versátil, siendo algunas de las especies de este género patógenas de humanos, insectos, nematodos y plantas. Por otro lado, es característica de algunas especies de este género la capacidad de asimilar isoprenoides como única fuente de carbono y energía. Algunos isoprenoides son compuestos recalcitrantes y comúnmente tóxicos para los microorganismos, ya que se intercalan en la membrana citoplasmática causando lisis celular (3).

Los isoprenoides del tipo del citronelol son clasificados dentro del grupo de los alcanos 3-metil ramificados, caracterizados por su baja biodegradabilidad causada por la incapacidad de las enzimas de la oxidación β para reconocer como sustratos

compuestos con el grupo metilo sobre el carbono beta (radical 3-metilo). En contraste, los alcanos 2-metil ramificados no presentan este impedimento y por lo tanto pueden ser metabolizados mediante esta vía. Isoprenoides utilizados como prototipos 3-metil ramificados son el citronelol (3, 7-dimetil-6-octen-1-ol), el geraniol (3, 7-dimetil-2, 6-dien-1-ol) y el farnesol (3, 7, 11-trimetil-2, 6, 10-dodecatrien-1-ol). Por otro lado, los microorganismos capaces de degradar alcanos 3-metil ramificados son principalmente relacionados al género *Pseudomonas* (*P. citronellolis*, *P. aeruginosa*, *P. mendocina*, *P. delhiensis* y algunos aislados de *P. fluorescens*, como la cepa Pf-5). Estas bacterias para poder utilizar este tipo de compuestos han seleccionado un conjunto de reacciones conocidas como descarboximetilación beta, la cual origina un producto que posteriormente puede ser metabolizado por las vías de oxidación alfa o beta (2, 4).

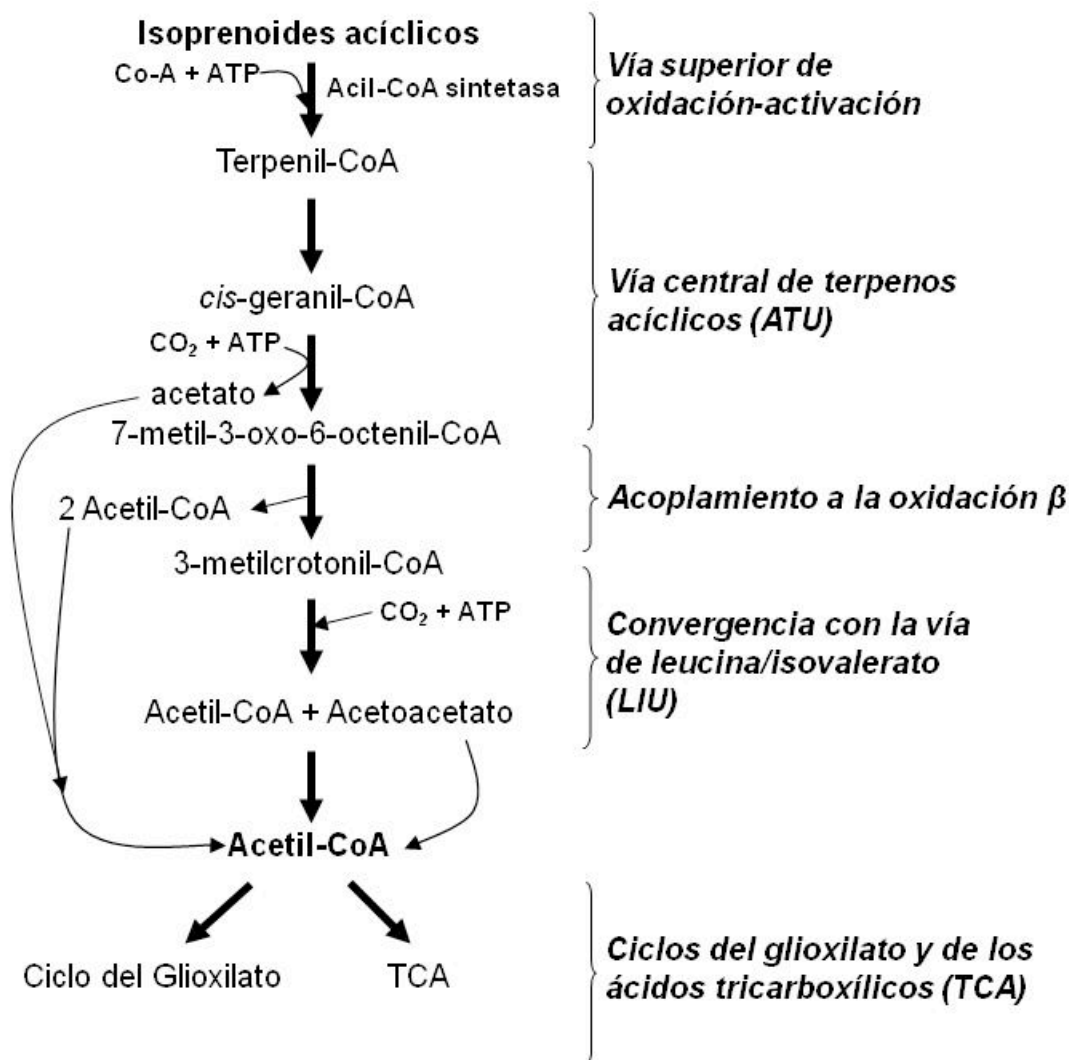
Los estudios pioneros dirigidos a elucidar el metabolismo de isoprenoides acíclicos datan de los años 60s con el aislamiento de la bacteria *P. citronellolis*, la cual fue nombrada así por su capacidad para utilizar los isoprenoides citronelol y farnesol. Posteriormente, se encontró que *P. aeruginosa*, *P. mendocina* y *P. delhiensis* también eran capaces de crecer en citronelol como única fuente de carbono (3), posteriormente se propuso la primera vía para la degradación de isoprenoides acíclicos en *P. citronellolis* (5).

Estudios recientes han sido enfocados a dilucidar la vía catabólica de isoprenoides acíclicos desde un punto de vista genético y bioquímico en dos de los principales microorganismos que poseen esta propiedad metabólica, *P. aeruginosa* y *P. citronellolis*. Esta ruta catabólica será descrita en los siguientes párrafos, la cual se puede dividir en cuatro etapas: (i) vía superior de oxidación-activación, (ii) vía central de terpenos acíclicos (ATU), (iii) acoplamiento a la oxidación β y (iv) convergencia con la vía de leucina/isovalerato (LIU) (Fig. 1).

VÍA SUPERIOR DE OXIDACIÓN/ACTIVACIÓN DE ISOPRENOIDES ACÍCLICOS

La vía superior del catabolismo de isoprenoides acíclicos comienza con la oxidación y activación de la molécula de terpenol (citronelol, geraniol o nerol). El terpenol es oxidado por deshidrogenasas al correspondiente terpenal y ácido terpenoico (2, 5, 6) (Fig. 2). En *P. aeruginosa* se ha sugerido que la citronelol y citronelal deshidrogenasas son homólogos a deshidrogenasas de cadena corta, podrían estar codificadas por los genes *atuB* o *atuG*; mientras que la oxidación del geraniol a geranilato se sugiere es catalizada por enzimas diferentes a las

Figura 1.
Etapas
generales que
comprende
la vía
catabólica de
isoprenoides
acíclicos en
especies de
Pseudomonas.



anteriores (7). Los respectivos ácidos producidos, ácido citronélico y ácido geránico, son activados por una reacción que involucra a una acil-CoA sintetasa, hasta el momento desconocida, produciendo el citronelil-CoA o geranil-CoA, respectivamente (Fig. 2). Para este paso enzimático no hay evidencia de los genes codificantes, sin embargo, se sugiere que puede estar involucrada una acil-CoA sintetasa homóloga a FadD (2).

VÍA CENTRAL DE UTILIZACIÓN DE TERPENOS ACÍCLICOS (ATU)

El siguiente paso en el catabolismo de isoprenoides acíclicos es la vía central, cuyas enzimas están codificadas en el cluster genético *atuRABCDEFGH* (Fig. 3). Esta inicia con los metabolitos citronelil-CoA o *trans*-geranil-CoA, los cuales son oxidados o isomerizados a *cis*-geranil-CoA por la enzima citronelil-CoA deshidrogenasa si el compuesto inicial es citronelil-CoA (Fig. 4). Se ha descrito

que la enzima citronelil-CoA deshidrogenasa es codificada por el gen *atuD* y el ORF PA1535. La deshidrogenasa codificada por *atuD* tiene alta afinidad por el citronelil-CoA (K_m 1.6 μ M), a diferencia de la codificada en el marco de lectura PA1535, la cual muestra una afinidad significativamente menor por el citronelil-CoA (K_m 18 μ M), por lo que probablemente el ORF PA1535 no es esencial para la vía ATU (8).

La siguiente reacción es mediada por la geranil-CoA carboxilasa (GCCasa), la cual está conformada por las subunidades α y β , codificadas por los genes *atuF* y *atuC*, respectivamente (9). La GCCasa se encarga de introducir una molécula de CO_2 sobre la ramificación metílica localizada en el carbono 3 de la cadena principal del *cis*-geranil-CoA para generar isohexenil-glutaconil-CoA (Fig. 4). En la subunidad β de la GCCasa se lleva a cabo el reconocimiento del sustrato y se encuentra el dominio de unión a carboxibiotina, mientras que en la subunidad α se localizan cuatro motivos altamente conservados:

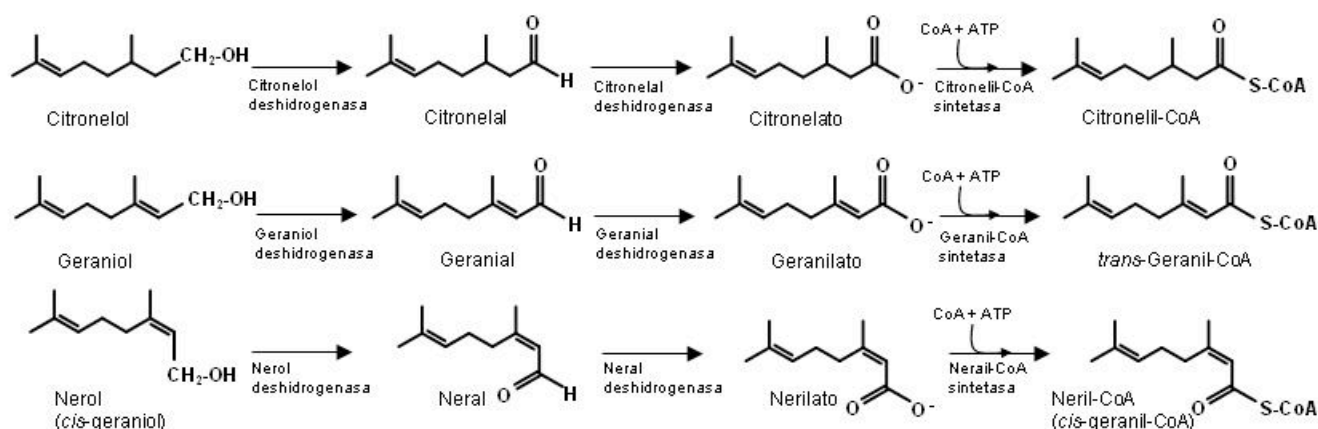


Figura 2. Etapas y probables enzimas de la vía superior de oxidación-activación de isoprenoides acíclicos (2).

el sitio de unión a ATP, el dominio de fijación de CO_2 , el sitio catalítico de la familia de carboxilasas dependientes de biotina y el dominio acarreador de biotin-carboxilo (10). La GCCasa de *P. aeruginosa* tiene como sustrato preferencial al geranil-CoA ($K_{0.5}$ 8.8 μM , $V_{\max}$ 492 nmol/min mg de proteína); sin embargo, también es capaz de carboxilar al 3-metil-crotonil-CoA (K_m 14 μM y $V_{\max}$ 308 nmol/min.mg de proteína). Por otro lado, la GCCasa de *P. citronellolis* puede carboxilar 15 diferentes sustratos. Esto sugiere que en *Pseudomonas* la GCCasa puede tener un papel multifuncional, ya que es una enzima promiscua (10, 11).

A la etapa de carboxilación le sigue la reacción de hidratación (3), realizada por la enzima isohexenil-glutaconil-CoA hidratasa, que convierte al isohexenil-glutaconil-CoA producido por la geranil-CoA carboxilasa, a 3-hidroxi-3-isohexenilglutaril-CoA (Fig. 4). El gen *atuE* codifica a esta hidratasa no esencial para el crecimiento de *P. aeruginosa* en terpenos acíclicos, probablemente reemplazada por otras isoenzimas. (8, 9, 10).

La siguiente reacción en la vía central es realizada por la 3-hidroxi-3-isohexenilglutaril-CoA liasa

(HIHG-CoA liasa), también llamada 3-hidroxi-3-isohexenilglutaril-CoA: acetato-liasa. Los productos de reacción de la HIHG-CoA liasa es una molécula de acetato y el 7-metil-3-oxo-6-octenil-CoA, el cual es considerado como producto final de la vía central ATU y metabolito que se acopla a la oxidación β (Figs. 4 y 5). Esta enzima es codificada por el gen *liuE*, el cual se encuentra formando parte del operón *liu*, localizado en otra región genética distante del cluster *atu* en el genoma de *P. aeruginosa*. Esta enzima es bi-funcional (capaz de utilizar como sustrato compuestos de diferentes vías metabólicas) con actividades de HIHG-CoA liasa y HMG-CoA liasa, la cual participa en la vía central de isoprenoides acíclicos y en la vía de degradación de leucina/isovalerato, respectivamente (12, 13).

ACOPLAMIENTO DE LA OXIDACIÓN B A LA VÍA ATU

En general, los genes que participan en esta etapa son los genes *fad*, mismos que participan en el metabolismo bacteriano de ácidos grasos (14). Una vez que el 7-metil-3-oxo-6-octenil-CoA es ob-

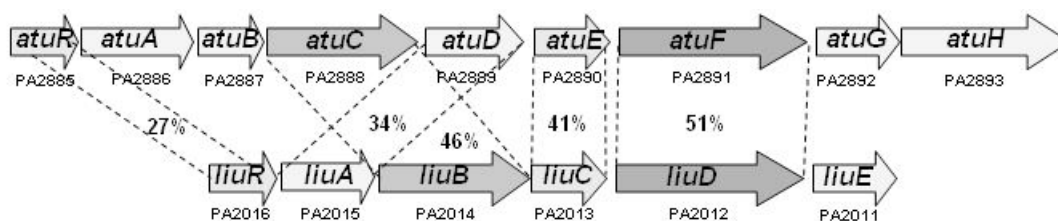


Figura 3. Grupo de genes *atu* y *liu* de *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 que codifican a las enzimas involucradas en las vías catabólicas de terpenos acíclicos y leucina/isovalerato. *atu* (acyclic terpene utilization), *liu* (leucine/isovalerate utilization). Se muestran los nombres de los genes y sus respectivos ORFs del genoma de PAO1. La identidad de aminoácidos de las proteínas homólogas se indica en porcentaje bajo los genes [Adaptado de (2)].

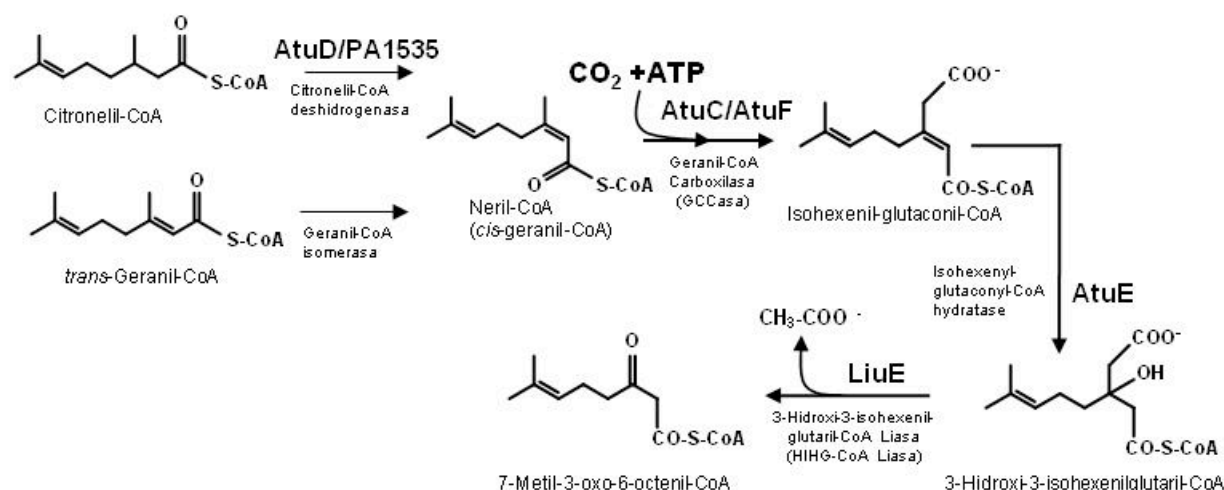


Figura 4. Vía catabólica central de terpenos acíclicos (ATU) y enzimas involucradas en *P. aeruginosa*. Los productos de la vía superior de oxidación-activación de isoprenoides acíclicos convergen en el compuesto cis-geranyl-CoA, compuesto que es carboxilado por la cis-geranyl-CoA carboxilasa (GCCasa). Las reacciones de hidratación y liasa producen acetato y el 7-metil-3-oxo-6-octenil-CoA, sustrato de la oxidación β [Adaptado de (2)].

tenido por la vía central ATU, este es integrado a la vía de oxidación β (Fig. 5) (2). Este compuesto es hidrolizado a 5-metil-4-hexenoil-CoA y acetil-CoA, probablemente por la actividad de acil-CoA tiolasa (FadA) del complejo de oxidación de ácidos grasos. El 5-metil-4-hexenoil-CoA, es oxidado a (2E)-5-metil-2,4-hexadienoil-CoA por la acil-CoA deshidrogenasa (FadE); cuyo producto es hidratado por la enoil-CoA hidratasa (FadB) a 3-hidroxi-5-metil-4-hexenoil-CoA. Subsecuentemente la 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa (FadN) origina al metabolito 5-metil-3-oxo-4-hexenoil-CoA, que es finalmente hidrolizado a 3-metil-crotonil-CoA y acetil-CoA por

acción de la acil-CoA tiolasa (FadA; Fig. 5). En este caso, el 3-metil-crotonil-CoA es el metabolito convergente de la vía de isoprenoides acíclicos con la vía catabólica de leucina/isovalerato (2, 9).

CONVERGENCIA DE LA VÍA DE LEUCINA/ISO-VALERATO (LIU) A LA VÍA ATU

En *P. aeruginosa* la vía catabólica LIU involucra enzimas codificadas por el cluster *liuRABCDE*, vía esencial en el catabolismo de leucina/isovalerato (Fig. 3). Esta vía catabólica inicia con la transaminación de la leucina al ácido 2-cetoisocáprico, el

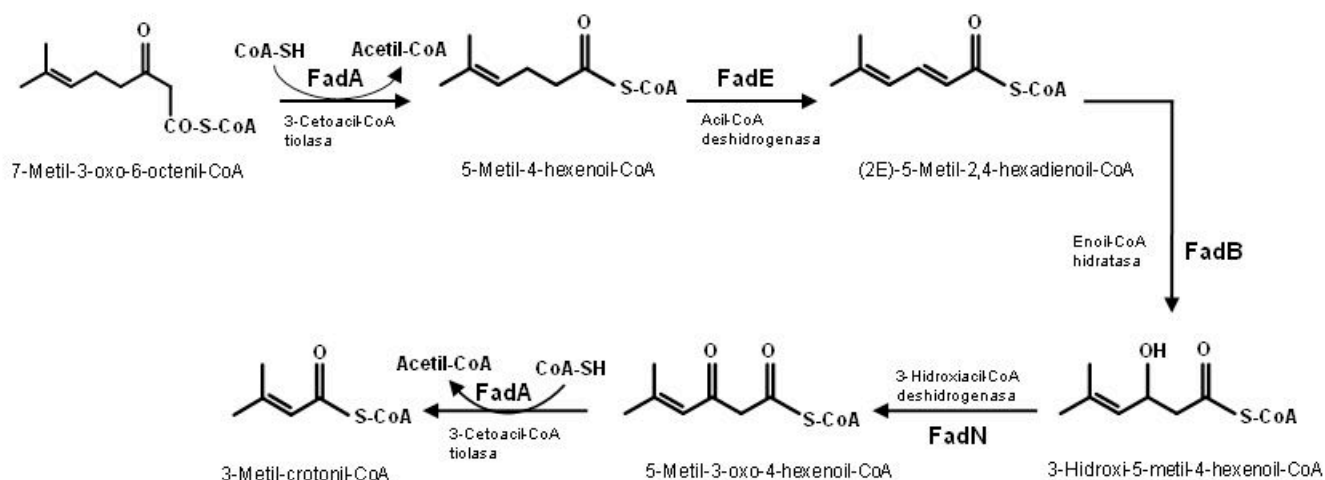


Figura 5. Acoplamiento de la oxidación de ácidos grasos a la vía catabólica de terpenos acíclicos. Las probables etapas enzimáticas y las enzimas sugeridas se adaptaron del metabolismo general de los ácidos grasos descrito en bacterias [Adaptado de (2, 14)].

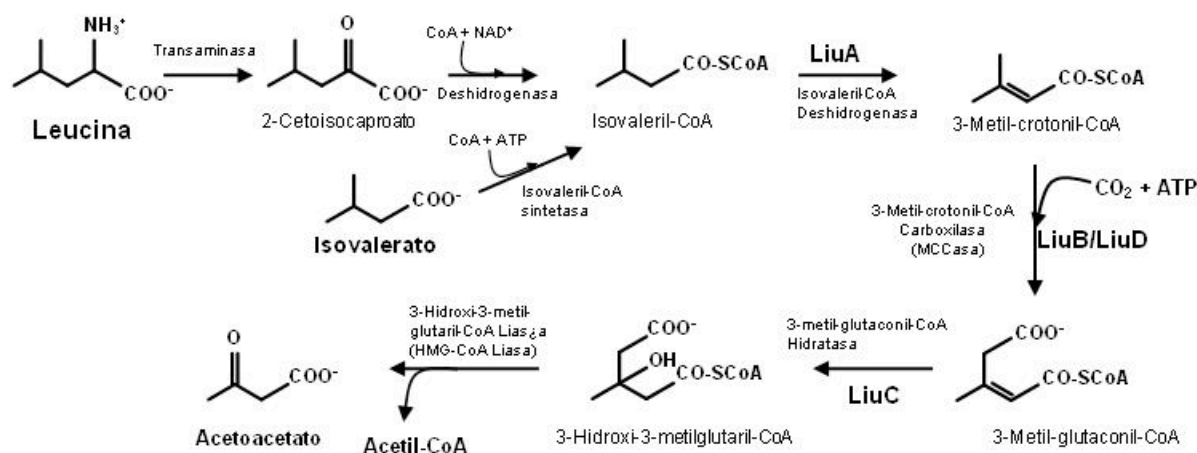


Figura 6. Vía catabólica de leucina/isovalerato (LIU) y las probables enzimas codificadas por el grupo de genes *liu*. El metabolito de convergencia entre la vía ATU y la vía LIU es el 3-metil-crotonil-CoA, el cual es transformado a acetoacetato por medio de reacciones análogas ocurridas en la vía ATU: carboxilación de la ramificación metílica, hidratación en el carbono que contiene la ramificación y liberación de la ramificación metílica [Adaptado de (2)].

cual después de una reacción de deshidrogenación-descarboxilación, produce el isovaleril-CoA, metabolito en el cual converge el catabolismo del isovalerato (Fig. 6). Posteriormente, mediante una deshidrogenación catalizada por la isovaleril-CoA deshidrogenasa (codificada por el gen *liuA*), se produce el 3-metil-crotonil-CoA (MC-CoA) (2, 15), que es el metabolito de convergencia de las vías de leucina/isovalerato y de terpenos acíclicos. En este punto, estas vías están constituidas por cuatro reacciones análogas (deshidrogenación, carboxilación, hidratación y tiolisis) (Figs. 4 y 6). La reacción de carboxilación es realizada por la 3-metil-crotonil-CoA carboxilasa (MCCasa), codificada por los genes *liuB/liuD* para producir el 3-metil-glutaconil-CoA (10). Este último da lugar al 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA por la acción de la enzima 3-metil-glutaconil-CoA hidratasa, probablemente codificada por el gen *liuC* (9, 10, 15).

Finalmente, el 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA es hidrolizado a acetil-CoA y acetoacetato por la enzima 3-hidroximetilglutaril-CoA liasa (HMG-CoA liasa), codificada por el gen *liuE* (9, 10, 12, 13). Los productos finales de las etapas ATU, oxidación β y LIU son acetato, acetil-CoA y acetoacetato, los cuales son canalizados a vías centrales tales como los ciclos de los ácidos tricarboxílicos y del glicoxilato (Fig. 1).

CONTEXTO GENÓMICO DE LOS GENES *ATU/LIU* ENTRE ESPECIES DE *PSEUDOMONAS*

El arreglo genético del cluster *atu* consta de nueve marcos de lectura abiertos (*atuRABCDEFGH*) altamente conservados en varias especies de

Pseudomonas, siendo su ordenamiento similar para las cepas de *P. aeruginosa* PAO1, PA14 y PA7, *P. citronellolis* y *P. mendocina* (Fig. 7A). En la cepa Pf-5 y PfO-1 de *P. fluorescens* el grupo de genes esta constituido por siete y cinco genes homólogos, respectivamente. Adicionalmente, potenciales clusters *atu* se han identificado en *Hahella chejuensis* KCTC 2396, *Marinobacter aquaeolei* VT8, *Alcanivorax borkumensis* SK2 y *Acinetobacter baumannii* AYE (Fig. 7A), pero no en *P. putida* y *P. syringae*. Esto sugiere que otras especies independientes al género *Pseudomonas* podrían utilizar isoprenoides acíclicos como fuente de carbono. Análisis filogenético llevado a cabo para las proteínas *AtuRABCDEFGH* ha mostrado que las cepas de *Pseudomonas* que asimilan isoprenoides acíclicos se agrupan en el mismo nodo filogenético (nodo 1, Fig. 7B). Mientras que la filogenia de las proteínas *LiuRABCDE* indica que estas se agrupan en una raíz muy distante (Fig. 7B). Este análisis indica claramente que ambos grupos de proteínas (codificadas en los genes *atu* y *liu*) pertenecen a la misma familia y han evolucionado como dos subfamilias filogenéticas distintas. Por otro lado, las proteínas *LiuABCD* de *P. aeruginosa* PAO1 poseen mayor identidad a los ortólogos *LiuABCD* de otras especies de *Pseudomonas* (77-79%), que con las proteínas parálogas *AtuCDEF* de *P. aeruginosa* (41.5%). Además, los análisis filogenéticos de *AtuF*, correspondiente a la subunidad α de la GCCasa, localizaron a esta proteína en una raíz con proteínas homólogas de alfa proteobacterias como *Bradyrhizobium japonicum* y *Rhodopseudomonas palustris*, separada a la procedente de otras *Pseudomonas*, localizadas en la raíz de la gama

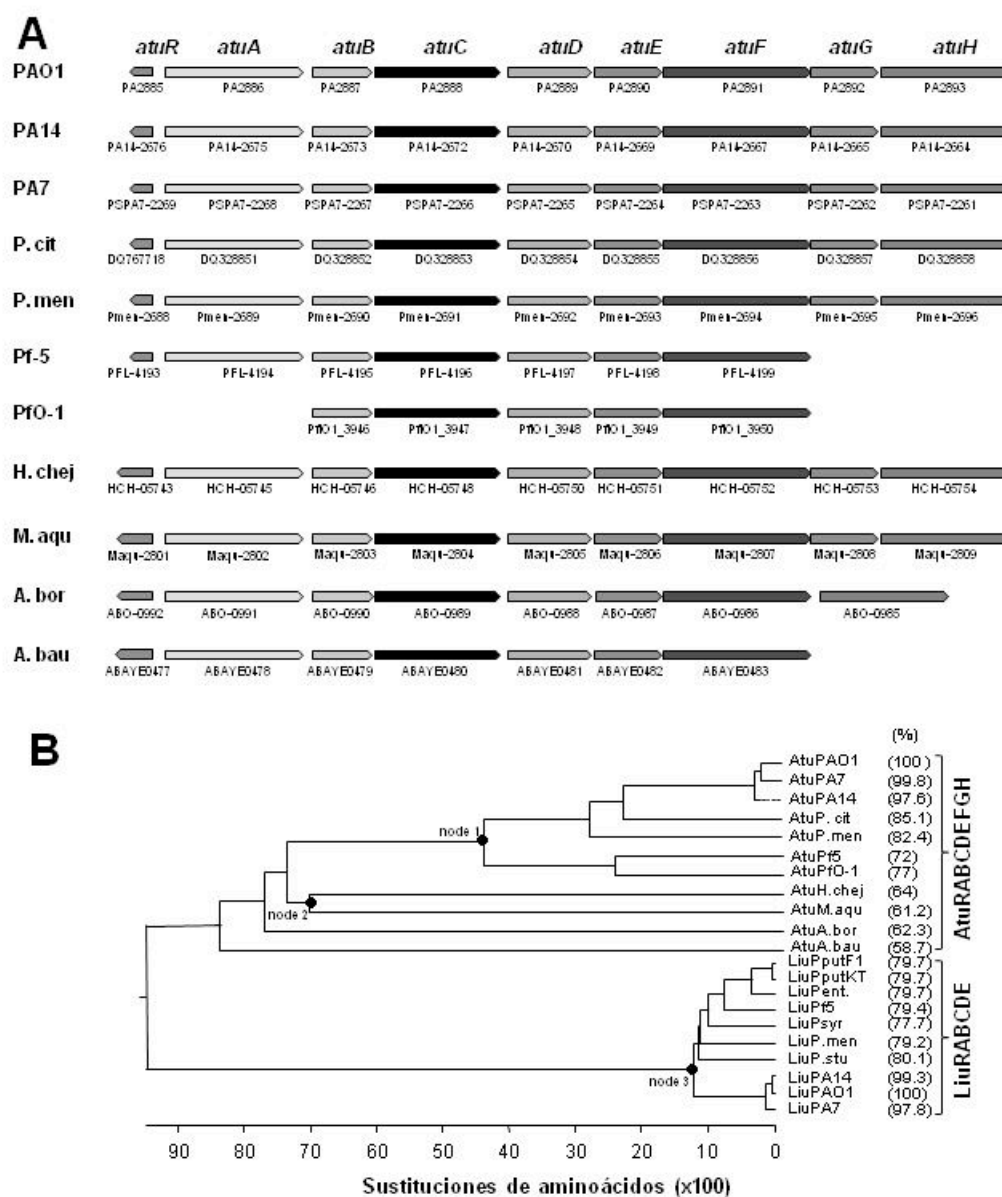


Figura 7. Análisis de secuencia de los productos codificados por los operones génicos *atu* y *liu*. (a) Arreglo genético de los genes *atu* de *P. aeruginosa* PAO1 comparado con grupos homólogos de otras especies bacterianas. (b) Arbol filogenético de las proteínas homólogas *Atu*/*Liu* de especies bacterianas. Las secuencias de aminoácidos de *AtuRABCDEFHG* (*Atu*) y *LiuRABCDE* (*Liu*) se unieron y alinearon usando el software ClustalW y el árbol filogenético fue llevado a cabo con el método de Neighbour-Joining. La identidad entre las proteínas *Atu*/*Liu* y proteínas homólogas se indica en porcentaje. PAO1; *P. aeruginosa* PAO1; PA14, *P. aeruginosa* PA14; PA7, *P. aeruginosa* PA7; *P. cit*, *P. citronellolis*; *P. men*, *P. mendocina*; Pf5, *P. fluorescens* Pf5; PfO1, *P. fluorescens* PfO1; *H. chej*, *H. chejuensis* KCTC; *M. aqu*, *M. aquaeolei*; *A. bor*, *A. borkumensis* SK2; *A. bau*, *A. baumannii* AYE; PputF1, *P. putida* F1; PputKT, *P. putida* KT2440; *P. ent*, *P. entomophila* L48; Psyr, *P. syringae* pv. *syringae* B728a, *P. stu*, *P. stutzeri* A1501. Nodo 1, indica especies de *Pseudomonas* con la capacidad de asimilar terpenos acíclicos; nodo 2, indica géneros bacterianos que podrían ser capaces de asimilar terpenos acíclicos; nodo 3, especies de *Pseudomonas* con la capacidad de asimilar leucina/isovalerato.

proteobacterias. Este hallazgo sugiere que los genes *atu* de *P. aeruginosa* PAO1 probablemente se originaron por transferencia horizontal de alfa proteobacterias del género *Rhizobiales* (9).

PERSPECTIVAS

Los genes involucrados en la vía central de terpenos acíclicos, además de los genes de la vía

de leucina/isovalerato ya han sido identificados y algunos de sus productos se han caracterizado, esto ha permitido comprender que el metabolismo de isoprenoides acíclicos involucra el reclutamiento de varias vías catabólicas, que no necesariamente están codificadas una junto a la otra, ya que la vía LIU (cluster *liuABCDE*) se encuentra en el genoma de *P. aeruginosa* alrededor de 1 Mb distante de la vía ATU (cluster *atuABCDEFGH*). Sin embargo, los productos de ambos clusters son esenciales en el catabolismo de isoprenoides acíclicos, confirmando la relación metabólica entre ambas vías. Aunque se ha avanzado en el conocimiento del catabolismo de isoprenoides acíclicos, aún permanecen genes por ser identificados, por ejemplo, los genes involucrados en la vía de oxidación/activación. En esta etapa estarían participando genes que codifican para las deshidrogenasas necesarias en la oxidación de los terpenoides (citronelol, geraniol, nerol, farnesol) y las acil-CoA sintetetas requeridas para su acti-

vación. A la lista de genes por identificar, resta la caracterización de las enzimas involucradas en la vía de oxidación β , aunado a esto es importante elucidar su regulación y el control de la expresión de los cluster *atu* y *liu*, así como su relación la oxidación de ácidos grasos. Finalmente al conjuntar toda la información se podrá conocer el contexto biológico que tiene la vía de degradación de isoprenoides acíclicos en *Pseudomonas*, ampliando el conocimiento referente a la regulación del metabolismo microbiano. Por otra parte, desde el punto de vista ecológico permanece por explicar por qué la ruta de isoprenoides acíclicos se encuentra sólo en algunas especies del género *Pseudomonas*, cuál fue la presión de selección que ha hecho que la ruta se mantenga a pesar de que estas bacterias pueden vivir en nichos ecológicos completamente distintos y cómo la ruta contribuye con la adaptabilidad de estas bacterias.



REFERENCIAS

1. Taylor RF (1984) Bacterial triterpenoids. *Microbiol Rev* 48: 181–198.
2. Campos-García J (2010) Metabolims of acyclic terpenes by *Pseudomonas*. En: *Pseudomonas molecular microbiology, infection and biodiversity*, vol. 6. Editor: Ramos J. L. y A. Filloux, Springer, New York, NY. pp 235–254.
3. Seubert W (1960) Degradation of isoprenoid compounds by microorganisms. Isolation and characterization of an isoprenoid-degrading bacterium, *Pseudomonas citronellolis* n. sp. *J Bacteriol* 79: 426–434.
4. Pirnik MP (1977) Microbial oxidation of methyl branched alkanes. *Critical Rev Microbiol* 5: 413–422.
5. Cantwell SG, Lau EP, Watt DS, Fall RR (1978) Biodegradation of acyclic isoprenoids by *Pseudomonas* species. *J Bacteriol* 153: 324–333.
6. Díaz-Pérez AL, Zavala-Hernández NA, Cervantes C, Campos-García J (2004) The gnyRDBHAL cluster is involved in acyclic isoprenoid degradation in *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl Environ Microbiol* 70: 5102–5110.
7. Förster-Fromme K, Jendrossek D (2006) Identification and characterization of the acyclic terpene utilization gene cluster of *Pseudomonas citronellolis*. *FEMS Microbiol Lett* 264: 220–225.
8. Förster-Fromme K, Chattopadhyay A, Jendrossek D (2008) Biochemical characterization of AtuD from *Pseudomonas aeruginosa*, the first member of a new subgroup of acyl-CoA dehydrogenases with specificity for citronellyl-CoA. *Microbiology* 154: 789–796.
9. Aguilar JA, Zavala AN, Díaz-Pérez C, Cervantes C, Díaz-Pérez AL, Campos-García J (2006) The *atu* and *liu* clusters are involved in the catabolic pathways for acyclic monoterpenes and leucine in *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl Environ Microbiol* 72: 2070–2079.
10. Aguilar JA, Díaz-Pérez C, Díaz-Pérez AL, Rodríguez-Zavala JS, Nikolau BJ, Campos-García J (2008) Substrate specificity of the 3-methylcrotonyl Coenzyme A (CoA) and geranyl-CoA carboxylases from *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol* 190: 4888–4893.
11. Fall RR (1981) 3-Methyl-crotonyl-CoA and geranyl-CoA carboxylases from *Pseudomonas citronellolis*. *Methods Enzymol* 71: 791–799.
12. Chávez-Aviles M, Díaz-Pérez AL, Reyes-de la Cruz H, Campos-García J (2009) The *Pseudomonas aeruginosa* *liuE* gene encodes the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A lyase, involved in leucine and acyclic terpenes catabolism. *FEMS Microbiol Lett* 296: 117–123.

13. Chávez-Aviles M, Díaz-Pérez AL, Campos-García J (2010) The bifunctional role of LiuE from *Pseudomonas aeruginosa*, displays additionally HIHG-CoA lyase enzymatic activity. *Mol Biol Rep* 37:1787–1791.
14. Fujita Y, Matsuoka H, Hirooka K (2007) Regulation of fatty acid metabolism in bacteria. *Molec Microbiol* 66: 829–839.
15. Förster-Fromme K, Jendrosseck D (2008) Biochemical characterization of isovaleryl-CoA dehydrogenase (LiuA) of *Pseudomonas aeruginosa* and the importance of liu genes for functional catabolic pathway of methyl-branched compounds. *FEMS Microbiol Lett* 286:78–84.

EL FLUJO DE LA INFORMACIÓN Y LA PROTEOSTASIS: CONSECUENCIAS FISIOLÓGICAS*

Francisco Triana-Martínez¹, Luís Enrique Gómez-Quiroz, Mina Königsberg Fainstein

Departamento de Ciencias de la Salud, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Iztapalapa. México D.F. Av. San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina. C.P. 09340. México D.F. Tel: 5804-4732; Fax: 5804-4727; correo E: mkf@xanum.uam.mx ¹Posgrado en Biología Experimental, UAMI.

RESUMEN

Proteostasis es el término que se ha ocupado para definir a la homeostasis proteínica dentro de la célula. Este concepto abarca el estudio de las proteínas de manera individual, desde su síntesis, ubicación celular y función, hasta su vida media y degradación. Sin embargo, la proteostasis también se enfoca en la actividad grupal de las proteínas, analizando cuales de ellas funcionan dentro de una red de trabajo. Cuando las proteínas interactúan como una red de trabajo, producen flujos de información a través de diversos componentes. La eficiente coordinación entre las proteínas que conforman el flujo de la información es esencial para el correcto funcionamiento y supervivencia de la célula.

PALABRAS

CLAVE:

Proteostasis, proteotoxicidad, proteínas, flujo de información

ABSTRACT

The term proteostasis has been used to define protein homeostasis within the cell. This concept comprises the study of individual proteins, starting from their synthesis, localization and function, and continuing with their half life time and degradation. The proteostasis also deals with group protein activity, analyzing which proteins function in a working network. When the proteins interact forming a network, they produce information fluxes through diverse components. The efficient coordination of proteins during information fluxes is required for the correct cellular function and survival.

KEY WORDS:

Proteostasis, proteotoxicity, proteins, information flux

INTRODUCCIÓN

Las proteínas son el componente más dinámico y complejo entre las biomoléculas que conforman a los seres vivos, ya que son las encargadas de realizar y controlar la mayor parte de las funciones de una célula. Debido a esto, también son las biomoléculas más estudiadas; aunque esto casi siempre se realiza desde un enfoque individual, lo que permite conocer la formación, destino y vida media de diversas proteínas de manera particular.

Recientemente se ha acuñado el término de proteostasis para describir la homeostasis de las proteínas. La definición clásica de proteostasis involucra la regulación global de la transcripción, traducción, tráfico, procesamiento, ensamblaje, localización y degradación de las proteínas. Lo realmente interesante de esta definición se halla en

la palabra "global", ya que la proteostasis pretende acceder a un panorama que abarque el estado entero del proteoma, así como las interacciones posibles de un solo componente con todo el resto. Para ello, la proteostasis emplea ideas establecidas por la informática incorporando los "sistemas en redes" dentro de la fisiología celular.

Para el funcionamiento normal de las células, es indispensable que las proteínas interactúen y se asocien unas con otras. Esto es fundamental para su correcta función fisiológica. Por lo que para entender mejor la complejidad que subyace en el control de las funciones celulares, se ha acuñado el concepto de red de trabajo (network). En este caso particular una red proteostásica (RP) (protein network, PN). Así, utilizando este concepto se puede entender a la proteostasis desde una perspectiva que implica una elaborada e integrada

red que gobierna "la vida de las proteínas" desde su síntesis hasta su degradación (1). Para comprender el funcionamiento de las proteínas dentro de la RP, es necesario estudiar a cada una de ellas de manera individual, definiéndola como un ente formado de materia y energía que se mueve dentro de un espacio definido (la célula en este caso) y un tiempo específico (la situación de la célula).

Es importante mencionar que actualmente se sabe que la alteración en la proteostasis de una célula, en cualquiera de los procesos antes mencionados, se ha relacionado con la etiología de una gran cantidad de enfermedades, entre las que destacan enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y Parkinson.

PROTEOSTASIS

Actualmente el término proteostasis engloba cuatro grandes tópicos que comprenden: 1) la síntesis de proteínas, 2) su plegamiento y desdoblamiento, 3) su degradación y 4) el transporte o tráfico de proteínas (2). Aunque estos son los principales temas de estudio, los factores antes mencionados están fuertemente influenciados por diversos factores como la información genética y epigenética, el metabolismo, el estrés fisiológico al que pudiera estar sometida la célula, entre otros (3).

Para comenzar a hablar de los grandes tópicos de la proteostasis hay que entender un concepto denominado límite de proteostasis (del inglés proteostasis boundary), que a su vez integra a otros dos conceptos: la síntesis y la degradación proteica, y se define como las propiedades energéticas mínimas que una proteína debe tener para funcionar normalmente en respuesta a su red proteostásica local y a la concentración de componentes de la misma red. Con este concepto Balch y cols. (1), han propuesto al límite de la proteostasis como el equilibrio entre las proteínas que se sintetizan y las que se degradan. Partiendo de esta noción, se puede comenzar a diferenciar entre un estado proteostático saludable y uno enfermo (2). Sin embargo, esta idea es un concepto muy general, que no es posible aplicar de igual manera a todas las enfermedades que se relacionan con la pérdida de la proteostasis, ya que cada una de ellas podría fallar en un componente proteostático distinto. En un sistema proteostático normal, cada proteína tendría un límite de proteostasis definido por su propia secuencia de aminoácidos y sus modificaciones postraduccionales, por lo que dependiendo del tipo de proteína y su función específica, el límite de proteostasis variará; de manera que los componentes de la RP que estabilizaran este cambio se activaran dependiendo el estímulo.

El ambiente celular. Es importante considerar que el ambiente dentro de una célula es definitivo para entender la dinámica de la proteostasis y tal vez la primera causa para la aparición de los mecanismos que la regulan. Para definirlo de una manera precisa, se ha utilizado el término concurrido o atestado (del en inglés crowded), preferentemente al término concentrado, ya que si bien existe una alta concentración de macromoléculas, estas no son de un solo tipo. Tomadas juntas, todas las macromoléculas ocupan aproximadamente un 30% del volumen total de una célula. Por esto, el atestamiento macromolecular ejerce efectos profundos sobre la dinámica al interior de la célula, ya que puede afectar a todos los procesos en los que existan interacciones directas entre moléculas, así como a los que dependen de cambios conformacionales en moléculas específicas (síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, señalización celular, expresión genética específica, tráfico y degradación de proteínas, funcionamiento de sistemas motiles, entre otros). La naturaleza del ambiente celular promueve en sí mismo la agregación de proteínas (y otras moléculas) y por tanto el desbalance global de la proteostasis celular (4). De aquí que los principales mecanismos que existen para promover la proteostasis se basen en disminuir los efectos del ambiente celular en estados normales y de estrés.

Síntesis y plegamiento de proteínas. El plegamiento de proteínas es el proceso que debe seguir una proteína nueva después de ser sintetizada para adquirir su estructura tridimensional específica, con la cual se volverá funcionalmente activa. Las propiedades termodinámicas codificadas en la secuencia específica de aminoácidos (almacenadas en el genoma) son muy importantes ya que determinan parcialmente la capacidad de un polipéptido de auto plegarse sin intermediarios (5).

Una manera de modelar el doblamiento de una proteína es el llamado panorama energético de plegamiento (del inglés folding energy landscape), el cual se representa como un diagrama en forma de embudo por el cual van descendiendo los estados intermediarios de la proteína durante el plegamiento. El estado no plegado es representado por un estado de alta entropía en lo más alto del embudo y el estado nativo ocupa el fondo del embudo en el estado de energía más bajo (4) (Fig.1). Para pasar de un estado a otro, las proteínas viajan por caminos de diferentes energías a través del panorama energético de plegamiento. Es aquí donde se encuentran las diferencias entre el plegamiento *in vitro* e *in vivo*. En el primero, existen numerosos estados intermediarios erráticos

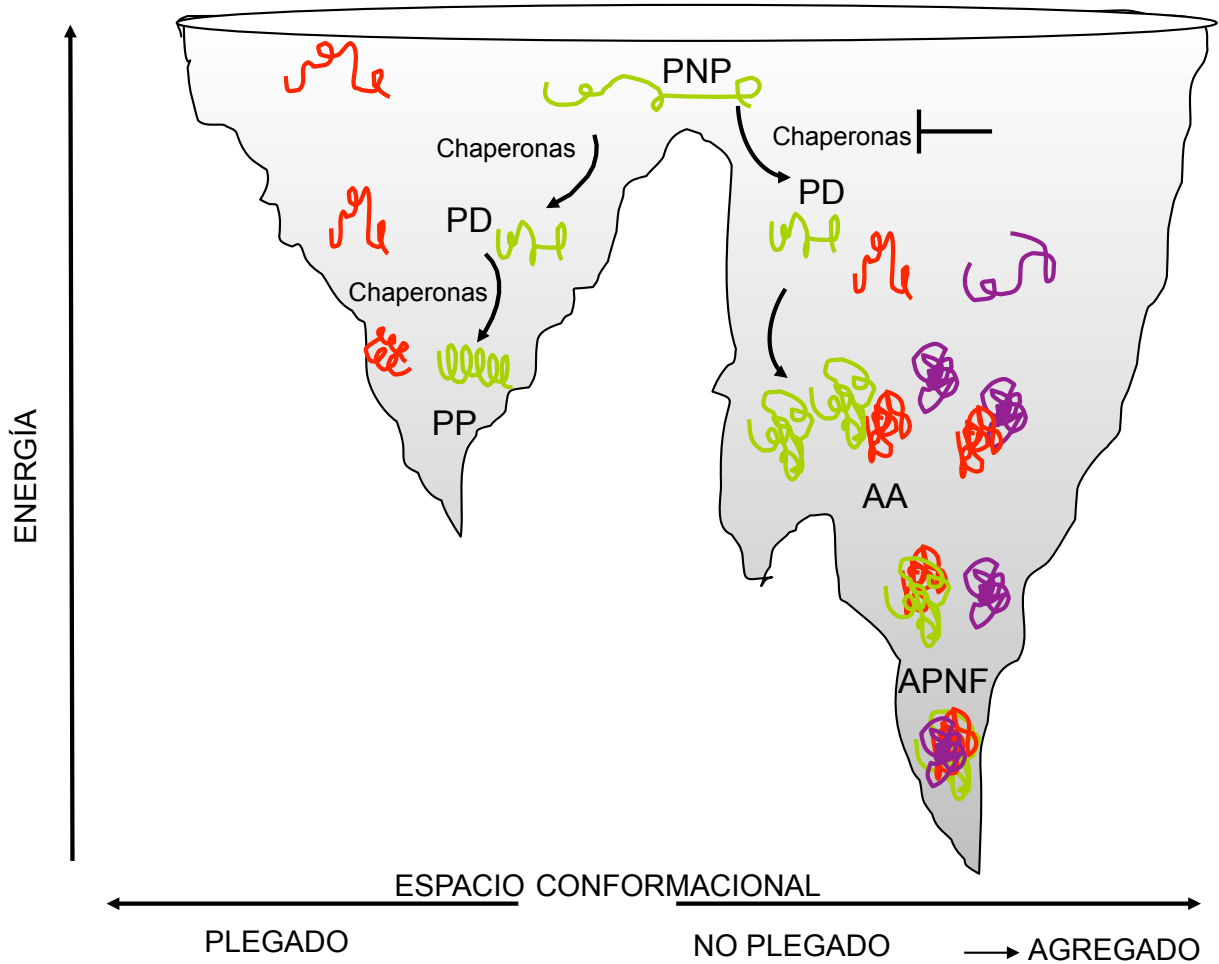


Figura 1. Panorama energético del plegamiento de las proteínas. En este diagrama se representan los posibles estados energéticos por los que puede pasar un polipéptido durante su plegamiento/desplegamiento. Los factores proteostáticos que dirigen los cambios de estado del péptido desde un estado de "péptido no plegado" (PNP) hasta un péptido en estado nativo o péptido plegado (PP) pasando por estados intermedios de "proteína desplegada" (PD). Este último estado es proclive a formar agregados amorfos (AA) que pueden unirse entre sí generando agregados proteínicos no funcionales e imposibles de degradar (APNF)

antes de pasar al estado nativo, que a veces nunca se alcanza, mientras en el plegamiento *in vivo*, los viajes a través del diagrama dirigen rápidamente hacia los estados de baja energía (6). Esto se debe a los factores fundamentales que encontramos en el plegamiento de proteínas *in vivo*, como son el nivel de traducción controlado y la presencia y concentración de proteínas chaperonas.

Las chaperonas juegan un papel sumamente importante puesto que los péptidos nacientes están propensos a plegarse de una manera incorrecta o a agregarse con otros péptidos que están siendo sintetizados al mismo tiempo en ribosomas vecinos. Es por ello que los péptidos nacientes interactúan con chaperonas unidas directamente a los ribosomas y solo cuando el péptido completo es sintetizado, se procede al plegamiento completo de

la proteína (7). El correcto doblamiento y ensamble de las proteínas está coordinado por miembros de la familia de las chaperonas HSP70 y HSP40, que se encuentran unidas al ribosoma y estabilizan al péptido cuando es sintetizado. HSP70 posteriormente recluta al siguiente complejo denominado chaperonina (TRiC), que junto con otros factores como la prefoldina llevan a cabo el correcto doblamiento de la proteína (8). Sin embargo, el estudio del plegamiento de proteínas *in vivo* se presenta más complejo de lo que parece, debido a que existen una gran cantidad de factores involucrados en el proceso. Como el estrés al que esta sometida la célula (químico, físico o metabólico), la concentración de proteínas en el medio y la edad del organismo, ya que entre más viejo sea el organismo, se aumenta la probabilidad de que los

sistemas que promueven el balance proteostático se encuentren comprometidos (9).

Agregación de proteínas, respuesta a estrés y sistemas de degradación. La mayor fuerza que promueve el plegamiento de las proteínas es la internalización de los dominios hidrofóbicos de la estructura proteica, dejando los dominios hidrofílicos expuestos al medio acuoso externo. Sin embargo, dichos dominios pueden llegar a exponerse al medio por el desdoblamiento de las proteínas. En estos casos existe la posibilidad que las cadenas hidrofóbicas expuestas, interactúen entre sí con otras cadenas vecinas o con otras proteínas que también presentan cadenas expuestas, formando así agregados no funcionales (4). Entre los factores que inducen la formación de agregados no funcionales se encuentran las mutaciones que causan el desdoblamiento y la agregación de proteínas específicas (las cuales promueven la aparición de enfermedades conformacionales como Parkinson o Alzheimer), las mutaciones en componentes de los sistemas de chaperonas o de degradación de proteínas, los errores durante la síntesis de proteínas, el estrés (oxidante o térmico) y el envejecimiento (10).

Cuando la célula entra en una situación de estrés que pueda desbalancear la proteostasis o promover el desdoblamiento de proteínas y la formación de agregados no funcionales, se activan diversos mecanismos que protegerán la integridad celular. La respuesta primaria más importante ante estados de estrés está dada por la familia de factores de transcripción HSF (del inglés heat shock transcription factor), las cuales promueven y aumentan la transcripción de diferentes miembros de la familia de chaperonas HSP (del inglés heat shock transcription protein). Es importante mencionar que la actividad de las chaperonas HSP promueve el replegamiento de la proteína antes que su degradación, ya que al unirse a las proteínas desdobladas o agregadas evitan la unión de proteasas (11).

Una segunda respuesta específica que se observa durante las situaciones de estrés, es la que lleva a cabo el retículo endoplásmico (RE). Al ser este un sitio con alta actividad para realizar modificaciones postraduccionales de proteínas (proteínas de exportación, proteínas de membrana, etc.) requiere también una alta concentración de proteínas chaperonas. Debido a esto, el RE tiene su propia respuesta al estrés denominada respuesta al mal desdoblamiento o plegamiento de proteínas o UPR (del inglés unfolded protein response) la cual es regulada por moléculas sensoras como las proteínas IRE1, ATF-6, así como con los niveles de traducción y degradación de mRNA's. El proceso de

UPR induce el aumento del número de chaperonas, pero si el estrés es prolongado puede desatar una respuesta apoptótica (apoptosis vía RE) (12).

Cuando la respuesta primaria, mediada por la estabilización ejercida por los sistemas de chaperonas, es insuficiente para controlar los niveles de desdoblamiento o daño a proteínas, la siguiente respuesta específica para mantener la proteostasis, es inducir la degradación de las proteínas dañadas. Existen dos grandes sistemas para llevar a cabo esta labor: 1) el sistema ubiquitin-proteosoma (UPS, por sus siglas en inglés ubiquitin proteasome system), que elimina, de manera regulada, a las proteínas dañadas o mal plegadas que son reconocidas y marcadas con ayuda de chaperonas (esencialmente HSP70) por las diferentes ubiquitin-ligasas del tipo E3; y 2) la autofagia, en particular la mediada por chaperonas, que es un sistema de degradación más robusto, que puede degradar y reciclar proteínas en estado de agregación.

Se sabe que la inhibición de la actividad del sistema UPS, también llamado proteosoma 26S, puede provocar enfermedades neurodegenerativas, lo que nos habla de su importancia en el control global de la proteostasis de un organismo (13).

La activación de la autofagia está estrechamente ligada con la homeostasis proteica, ya que esta puede ser activada por muchos factores (falta de nutrientes, estrés de RE, patógenos, hipoxia, estrés oxidante y daño mitocondrial), los cuales se sabe que fomentan la pérdida de la proteostasis. Es por ello, que muchos investigadores consideran a la autofagia como el mecanismo principal de protección que tienen las células para responder frente a numerosos estados de estrés (14). Hasta hace poco tiempo, se tenía la idea de que la autofagia era una vía de degradación inespecífica para organelos y contenido citosólico no deseado, sin embargo, actualmente se ha identificado una vía de autofagia selectiva para eliminar a las proteínas mal plegadas y grandes agregados no funcionales. Existen muchas evidencias sobre la participación de uno u otro sistema de eliminación de proteínas, sin embargo la evidencia experimental reportada sugiere que la autofagia tiene un mayor peso en el restablecimiento de la proteostasis que el sistema UPS, debido a la naturaleza y a la cantidad de los sustratos que elimina, así como a los diferentes estados de estrés a los que responde. No obstante, existe una estrecha relación entre ambos sistemas.

MICRODOMINIOS, REDES DE PROTEÍNAS E INFORMACIÓN

Para el correcto funcionamiento de un sistema es necesario que sus componentes estén adecuada-

mente coordinados en tiempo y espacio. Con esta noción en mente se pueden abordar los conceptos que ayudan a entender la proteostasis de una manera funcional, como son el concepto de microdominio y el de red de trabajo (del inglés network).

Un microdominio es una región subcelular en la cual se encuentran agrupadas varias proteínas (y otras moléculas) que llevan a cabo una actividad particular o definida, por ejemplo alguna vía metabólica. (15). Los microdominios son dinámicos puesto que se pueden formar o deshacer, dependiendo de las necesidades fisiológicas de la célula. Además se puede considerar que estas entidades ocupan un espacio celular particular, en el cual transmiten y procesan información funcional, por ejemplo alguna reacción química específica o síntesis metabólica

(Fig 2). Debido a estas propiedades, la dinámica de los microdominios ha sido más estudiada en el análisis de vías de señalización celular que integran múltiples estímulos extracelulares y que controlan la respuesta específica que tendrá la célula o algún componente de ésta (reorganización del citoesqueleto, transcripción específica de genes, inicio de programas específicos: división celular, apoptosis) (16). Es interesante mencionar que la morfología de una célula se encuentra íntimamente ligada a la velocidad de respuesta ante un estímulo (17), algunos microdominios necesitan formarse en circunstancias con poco espacio (volumen), a estas regiones se les denomina "hot spots" y son característicos de células como fibroblastos y neuronas (18).

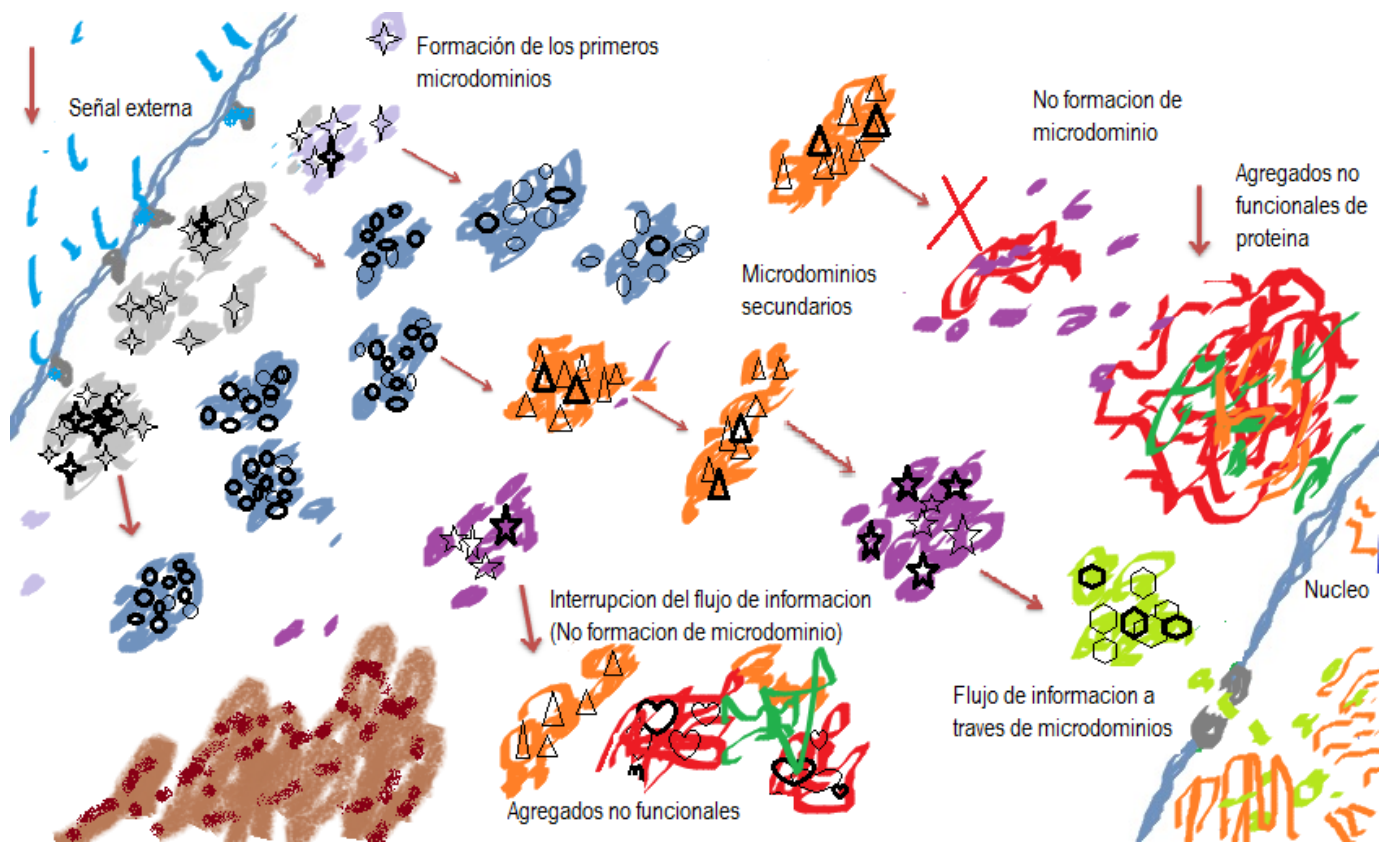


Figura 2. Flujo de la información a través de la célula. El flujo de la información a través de la célula requiere una correcta formación de microdominios y una proteostasis balanceada. Una señal externa provoca la activación de los receptores y la formación de los primeros microdominios de proteínas funcionales relacionados con estos (1). La formación de los microdominios secundarios permite la subsecuente formación de microdominios secundarios impulsados por la concentración específica en el espacio del grupo de proteína que forma el microdominio primario (2). Con esta misma dinámica los microdominios se van formando transportando la información (en forma de una proteína específica) a través de la célula (3). El transporte de la información concluye con la activación de microdominios de proteínas capaces de interactuar con el DNA y provocar así una respuesta específica al estímulo externo (4). Las alteraciones en la proteostasis en una célula produce atestamiento de proteínas no específicas o cúmulos de agregados no funcionales de proteínas que impiden el flujo de información y la correcta respuesta celular (5).

Muchos de los estímulos que pueden procesar las células activan los mismos componentes de un microdominio pero en vías de señalización diferentes (cinasas de tirosina, como Src o de Ser/Thr como MAPK o PKC), lo que demuestra el valor que tiene la formación coordinada en tiempo, espacio y concentración de componentes necesarios de microdominios específicos. Además el hecho de que los microdominios sean entidades dinámicas y cambiantes explica el porqué, aún y cuando existe una gran cantidad de interacciones y entrecruzamientos entre vías de señalización, aun así se llega a una respuesta adecuada en la señalización celular.

Ahora bien, se conoce como redes de trabajo a los patrones de interconexiones entre cierto grupo de elementos (19). En el contexto de la biología celular y molecular, las redes comenzaron a manifestar su importancia cuando se logró obtener grandes cantidades de información a través de tecnología que mapeaba a gran escala el estado de la célula en un mismo punto temporal, en particular en los estudios de microarreglos genéticos y proteómicos. Es por ello que para organizar y entender apropiadamente estas grandes bases de datos, se comenzó a usar un software que agrupara los genes y proteínas, basándose principalmente en la interacción específica o inespecífica, directa o indirecta con otros genes y proteínas. Con el avance de las tecnologías informáticas, el concepto de red de trabajo evolucionó de un simple criterio de organización de datos, a una herramienta de importancia fisiológica real, que pone de manifiesto la interacción específica entre grupos de genes, y grupos de proteínas en una circunstancia dada. Uno de los grandes logros de estos métodos de investigación es el concepto de interactoma el cual pretende ser un compendio que abarque todas las interacciones posibles entre el conjunto de moléculas de una célula. En el caso de las proteínas, se refiere a la interacción proteína-proteína (PPI, del inglés protein-protein interaction) o la red de interacción de las proteínas (PIN, del inglés protein interaction network). A la fecha ningún interactoma ha sido completado al 100% (19,20).

Para el correcto funcionamiento de una red de trabajo es necesario que posea una estructura adecuada. Y para entender como está organizada la estructura de la red es factible descomponer a la misma en subunidades más pequeñas denominadas módulos. Esta propiedad de regulación permite reducir su topología y agruparlas en unidades individuales. Esto permite definir a una red de trabajo, no por las conexiones que existan entre unidades individuales que la forman, si no por la información que puede ser transmitida de un

módulo a otro, identificando a su vez redes específicas más pequeñas que ocurren repetidamente y proveen información acerca de la funcionalidad de la red denominadas redes de motivos (del inglés, motif networks) (21).

El concepto de módulo o comunidad es otra manera adecuada de describir un microdominio. Ya que un microdominio funciona como un modulo establecido que interactúa directamente con otro microdominio para transportar/procesar información como lo haría un modulo con otro. La cantidad y el tipo de información que procese dependerá del componente principal del microdominio y a la red al que pertenezca.

Regresando a la teoría de información, recordemos que ésta se define como un mensaje que posee un significado el cual va a provocar una transformación de estado en el objeto/sujeto que reciba el mensaje. Al ser recibido el mensaje se genera un conocimiento nuevo que permite al objeto/sujeto tomar decisiones coherentes a su nuevo estado. En la teoría de la información se entiende al flujo de la información como un circuito dinámico en el cual existe una fuente emisora de un mensaje. El mensaje viaja a través de un canal hasta un receptor, y para poder ser entendido, tendrá información cifrada en un tipo de código específico teniendo como unidad mínima de información al símbolo (una entidad que representa la mínima parte de información transmisible entendible). Durante el viaje del mensaje puede existir ruido (interferencia) en el canal, el cual puede distorsionar el mensaje. Esta distorsión está ligada al concepto de entropía, entre más se requiera procesar información del sistema, menor tendrá que ser su nivel de entropía (22).

FLUJO DE INFORMACIÓN EN LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS

Siguiendo con la teoría de la información, una correlación entre dos objetos o fenómenos, se considera lo mismo que la información mutua o compartida por ambos. En un sistema biológico, los cambios de estados o adaptaciones integran una correlación entre el organismo y su ambiente, por esto los cambios que suceden en un organismo dependen de la información compartida entre éste y su ambiente. Ello tal vez sea el principio fundamental para entender cómo es que la información física y simbólica están unidas íntimamente a los sistemas biológicos. La vida, necesita mantener una constante producción de masa biológica utilizando la energía y materia disponible en su ambiente, sin un continuo flujo de energía, el orden que presentan los sistemas biológicos des-

aparecería. Con este flujo constante de materia y energía, los sistemas biológicos pueden manejar diferentes estados de entropía, lo que permite desarrollar estructuras ordenadas/especializadas con un comportamiento específico (22). De estas estructuras, las más especializadas son sin lugar a duda las proteínas; las cuales pueden funcionar como entidades portadoras de información, i.e. cada una de ellas actúa como un símbolo específico (que en conjunto forman un código complejo), lo cual representa una acción dentro de la célula. A partir de aquí, es posible empezar a entender cómo es que las células procesan información y porqué un buen estado proteostático influye de manera efectiva sobre dicho fenómeno. En primera instancia, la información viaja a través de flujos concretos en una dirección preferente, que va desde el ambiente hacia el interior de la célula, en particular al núcleo. Las vías de transducción de señales son el ejemplo básico para analizar el flujo de información dentro de la célula. Se ha considerado al proceso de señalización en la célula como un reactor bien mezclado, en el cual las proteínas reaccionan entre sí siguiendo movimientos tipo brownianos que acercan a las moléculas a la distancia adecuada para reaccionar en un ambiente gobernado por movimientos estocásticos, en el cual pueden lograr que favorezcan las reacciones celulares (23,24). Actualmente se considera a la estructura en donde convergen y reaccionan las moléculas señalizadoras como un modelo de sistema de flujo abierto. Estos sistemas están compuestos por unidades dinámicas conectadas que poseen una entrada de información y una salida, y durante la interacción de ambas partes la información es procesada.

En el caso de las células, puede verse a las proteínas, no como moléculas que reaccionan químicamente con otras, si no como una representación molecular que puede transportar cierto tipo de información, y recordando que los microdominios están compuestos por una alta densidad de proteínas que representan un tipo específico de información, entonces cuando los microdominios interactúan entre sí, transportan la información a través del espacio, lo cual favorece el procesamiento y la transformación de la información simbólica hacia información funcional, la cual iniciará la respuesta específica de la célula (Fig 2). De manera que el procesamiento será el cambio de estado que sufren las proteínas receptoras del mensaje, y que las convierte en la nueva fuente portadora de información sobre el estado del ambiente. La formación de los microdominios optimiza el transporte y el procesamiento de información, ya cada microdominio funciona tanto como un canal y como una fuente que provee la información específica,

mientras que el subsiguiente microdominio actuará de igual manera como canal y como receptor de la mensaje.

LA INTERRUPCIÓN DEL FLUJO DE LA INFORMACIÓN POR LA PÉRDIDA DE LA PROTEOSTASIS Y REPERCUSIONES FISIOLÓGICAS

Como se ha señalado, el mayor reto de la proteostasis es evitar y disminuir el desdoblamiento de las proteínas y evitar la formación de agregados no funcionales. Por lo que es interesante mencionar la existencia de sitios específicos para la acumulación de agregados de proteínas. A este sitio específico se le ha denominado agregosoma y aunque se le ha situado en el citoplasma, no se encuentra de manera permanente en la célula, sino que solo se observa en algunos estados de enfermedad que promueven la agregación de proteínas debido a que los sistemas de eliminación de las mismas se encuentran alterados (25).

Las enfermedades neurodegenerativas son un ejemplo patológico de una alteración en la proteostasis, puesto que la mayoría de ellas presentan agregados insolubles. Como ejemplo podemos mencionar la agregación de las placas de amiloide durante la enfermedad de Alzheimer, los cuerpos de Lewy en la enfermedad de Parkinson y los agregados de huntingtina durante la enfermedad de Huntington. Con el paso del tiempo estos comienzan a ganar importancia en la disfunción fisiológica celular, haciendo que se manifiesten nuevas complicaciones para las células que las llevan a una completa disfunción e inducen neurodegeneración.

En el caso del envejecimiento y la senescencia celular, a nosotros nos gustaría sugerir que el exceso de agregados proteínicos no degradados por los sistemas antes mencionados, puede detener los mecanismos de flujo de información dentro de la célula. Ya que su acumulación (atestamiento de proteínas) impedirá el buen funcionamiento de las redes al frenar la conexión directa entre los microdominios, puesto que tantas proteínas se estorban unas a otras. Esto mismo explicaría porque las células senescentes no son susceptibles a reaccionar ante estímulos externos como los estímulos mitogénicos ni apoptóticos. El atestamiento y alteración en la correcta comunicación celular podrían también explicar porque las células senescentes se consideran una fuente de inflamación al secretar al medio citocinas y factores pro-tumorales, sin ningún sentido aparente, en lo que ahora se conoce como fenotipo secretor asociado a la senescencia SASP (del inglés senescent-associated secretory phenotype) (26). Por lo que el envejecimiento

celular podría verse como una alteración en la proteostasis que conlleva al incorrecto flujo de la información lo cual inevitablemente altera todas las funciones celulares.

OBSERVACIONES FINALES

La visión global de la proteostasis permite tener un punto de vista diferente sobre el funcionamiento de la célula con base al estado general de su proteoma en un punto temporal específico. Por ello, se considera a la proteostasis como clave para la fisiología correcta de la célula y del organismo durante su desarrollo y teniendo especial importancia la resistencia del organismo frente a estresores ambientales.

Por lo tanto, la homeostasis de la célula dependerá de los factores que promueven una correcta proteostasis, en especial a la llamada red proteostásica. El entender de una manera global las interacciones, estados y destinos de cada una de las proteínas llevará a una comprensión más adecuada del funcionamiento del proteoma y de como éste y la proteostasis influyen sobre la fisiología y patología celular en formas que aun no conocemos.

Agradecimientos. Los autores agradecen a la Dra. Viviana I. Pérez del Instituto Pauling de la Universidad Estatal de Oregon, EUA, por sus valiosos comentarios. Este trabajo es apoyado por el CONACYT CB-2012-178349. F. Triana es apoyado por el CONACYT para estudios de doctorado. 

REFERENCIAS

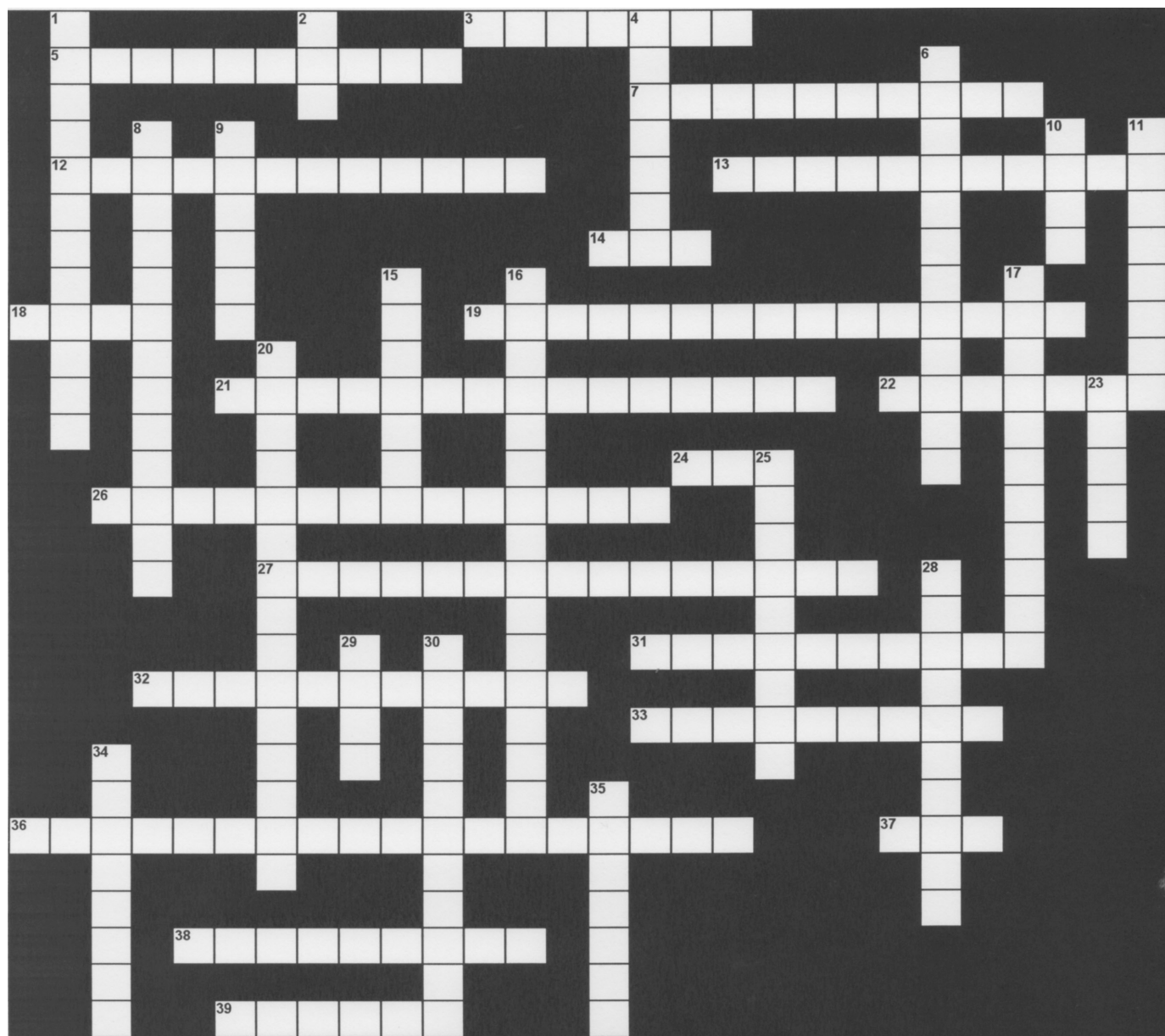
1. Balch W, Morimoto R, Dillin A, Kelly J (2008) Adapting proteostasis for disease intervention. *Science* 319:916-919.
2. Roth DM, Balch W (2011) Modeling general proteostasis: proteome balance in health and Disease. *Curr Op Cell Biol* 23:126-134.
3. Powers E, Morimoto R, Dillin A, Kelly J, Balch W (2009) Biological and chemical approaches to diseases of proteostasis deficiency. *Annu Rev Biochem* 78:959-991.
4. Ellis J, Minton A (2006) Protein aggregation in crowded environments. *Biol Chem* 387: 485-497.
5. Dill K, Ozkan S, Shell M, Weikl T (2008) The protein folding problem. *Annu Rev Biophys* 37:289-316.
6. Auer S, Miller M, Krivov S, Dobson C, Karplus M, Vendruscolo M (2007) Importance of metastable states in the free energy landscapes of polypeptide chains. *Phys Rev Lett* 99:178-184.
7. Elcock A (2006) Molecular simulations of co-translational protein folding: fragment stabilities, folding cooperativity, and trapping in the ribosome. *PLoS Comput Biol* 2, e98
8. Hartl U, Bracher A, Hayer-Hartl M (2011) Molecular chaperones in protein folding and proteostasis. *Nature* 475: 324-332.
9. Chakraborty K, Chatila M, Sinha J, Shi Q, Poschner C, Sikor M, Jiang G, Lamb C, Hartl U, Hayer-Hartl M (2010) Chaperonin-catalyzed rescue of kinetically trapped states in protein folding. *Cell* 142:112-122.
10. Tyedmers J, Mogk A, Bukau B (2010) Cellular strategies for controlling protein aggregation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 11: 777-788.
11. Baird N, Turnbull D, Johnson E (2006) Induction of the heat shock pathway during hypoxia requires regulation of heat shock factor by hypoxia-inducible factor-1. *J Biol Chem* 281: 38675-38681.
12. Liu Y, Ye Y (2011) Proteostasis regulation at the endoplasmic reticulum: a new perturbation site for targeted cancer therapy. *Cell Res* 21:867-883.
13. Martínez A, Portero-Otin M, Pamplona R, Ferrer I (2010) Protein targets of oxidative damage in human neurodegenerative diseases with abnormal protein aggregates. *Brain Pathol* 20: 281-297.
14. Kroemer G, Mariño G, Levine B (2010) Autophagy and the integrated stress response. *Mol Cell* 40: 280-293.
15. Neves SR, Tsokas P, Sarkar A, Grace E, Rangamani P, Taubenfeld S, Alberini CM, Schaff JC, Blitzer RD, Moraru II, Iyengar R (2008) Cell shape and negative links in regulatory motifs together control spatial information flow in signaling networks. *Cell* 133: 666-680.
16. Wang Y, Botvinick E, Zhao Y, Berns M, Usami S, Tsien RY, Chien S (2005) Visualizing the mechanical activation of Src. *Nature* 434:1040-1045.
17. Meyers J, Craig J, Odde D (2006). Potential for control of signaling pathways via cell size and shape. *Curr Biol* 16:1685-1693.

18. Craske ML, Fivaz M, Batada N, Meyer T (2005) Spines and neurite branches function as geometric attractors that enhance protein kinase C action. *J Cell Biol* 170: 1147-1158.
19. Easley D, Kleinberg J (2010) *Networks, Crowds, and Markets—Reasoning About a Highly Connected World*. New York, NY: Cambridge University Press.
20. Vidal M, Cusick M, Barabási AL (2011) Interactome networks and human disease. *Cell* 144: 986-998.
21. Rosvall M, Bergstrom CT (2007) Maps of random walks on complex networks reveal community structure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 1118-1123.
22. Corning P (1995) Synergy and self-organization in the evolution of complex systems. *Systems Research*, 12: 89-121.
23. Ivanović-Šašić AZ, Marković VM, Anić SR, Kolar-Anić LjZ, Cupić ŽD (2011) Structures of chaos in open reaction systems. *Phys Chem Chem Phys* 13: 20162-20171.
24. Von Delius M, Leigh DA (2011) Walking molecules. *Chem Soc Rev* 40: 3656-3676.
25. Kawaguchi Y, Kovacs J, McLaurin A, Vance JM, Ito A, Yao TP (2003) The deacetylase HDAC6 regulates aggresome formation and cell viability in response to misfolded protein stress. *Cell* 115: 727-738.
26. Davalos AR, Coppe JP; Campisi J, Desprez PY (2010) Senescent cells as a source of inflammatory factors for tumor progression. *Cancer Metastasis Rev* 29 :273-283.

CRUCIBIOQ®

LAS VITAMINAS COMO COENZIMAS

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



HORIZONTALES

- 3** Ión que al estar unido al piridoxal, funciona como coenzima en muchas reacciones de los aminoácidos.
- 5** En la vía de los fosatos de hexosa el NADPH_2 es un importante donador de estas partículas subatómicas.
- 7** La actividad _____ habitualmente se expresa en micromolas (μmol) de sustrato convertidas en producto por minuto; una unidad

- de esta actividad (U) es la que cataliza la transformación de $1 \mu\text{mol}/\text{min}^{-1}$ de sustrato.
- 12** Es el ácido 4-aminopteroilglutámico, se ha empleado en la clínica en el tratamiento de leucemias y otras enfermedades neoplásicas ya que al ser un antimetabolito del ácido fólico inhibe el crecimiento de ciertos tumores.
 - 13** Estructura química que reacciona con la tiamina para constituir la forma coenzimática.
 - 14** Siglas de la coenzima que en su forma oxidada participa en la deshidrogenación del succinato en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos.
 - 18** Número con el que se designa a esta vitamina del complejo B, da lugar a bases de Schiff en reacciones mediadas por aminotransferasas y descarboxilasas.
 - 19** Las _____ son enzimas que requieren NAD^+ , NADP^+ , FMN o FAD como aceptores de hidrógenos o electrones.
 - 21** Enzima que se encuentra en los fagocitos; cuando una bacteria ataca a una célula fagocítica, la NADPH oxidasa convierte al oxígeno en radical superóxido y a partir de él se forma peróxido de hidrógeno con función bactericida.
 - 22** La carboxilación del piruvato se realiza en dos pasos, en primer lugar un CO_2 se une a esta vitamina que es el cofactor de la piruvato carboxilasa y en el segundo, el CO_2 se une al piruvato y forma oxalacetato.
 - 24** Siglas de la coenzima proveniente de una de las vitamina B, está unida a la α -ceto-glutarato deshidrogenasa y participa en la descarboxilación del sustrato.
 - 26** Con base en su composición se denominan así a las enzimas que contienen un nucleótido de flavina y que catalizan reacciones de oxidoreducción; algunos ejemplos de este grupo son la succinato deshidrogenasa y la glicerol 3-fosfato deshidrogenasa.
 - 27** Es el proceso en el que a medida que un metabolito se oxida, el otro se reduce y las coenzimas adecuadas pueden aceptar o ceder electrones.
 - 31** Ácido que participa en las reacciones de oxidoreducción al formar parte de dos dinucleótidos; puede sintetizarse a partir de triptófano, pero debe ingerirse en la dieta.
 - 32** En su formación participa la ribosa 5-fosfato, este tipo de moléculas pueden ser energéticos, coenzimáticos o participar en la síntesis de ácidos nucleicos.
 - 33** Son moléculas orgánicas indispensables en pequeñas cantidades en la dieta de los animales superiores y que algunas de ellas forman parte de las coenzimas.

- 36** Los dinucleótidos que participan como coenzimas en reacciones de oxidoreducción y que contienen adenina y nicotinamida, reciben este nombre genérico por el parecido de la última base con la piridina; la forma reducida de uno de ellos se obtiene en cantidad importante en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos.
- 37** Con este número se identifica a la vitamina B que en su forma activa y con la enzima correspondiente, interviene en la producción de dióxido de carbono a partir del piruvato.
- 38** Esta deshidrogenasa participa en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos, en eucariotes está fuertemente unida a la membrana interna mitocondrial y en procariotes se une a la membrana plasmática; está acoplada con el FAD que al oxidarse el sustrato da lugar a FADH_2 .
- 39** Azúcar que forma parte de ATP, NAD, FAD, DNA y Coenzima A, entre otras moléculas.

VERTICALES

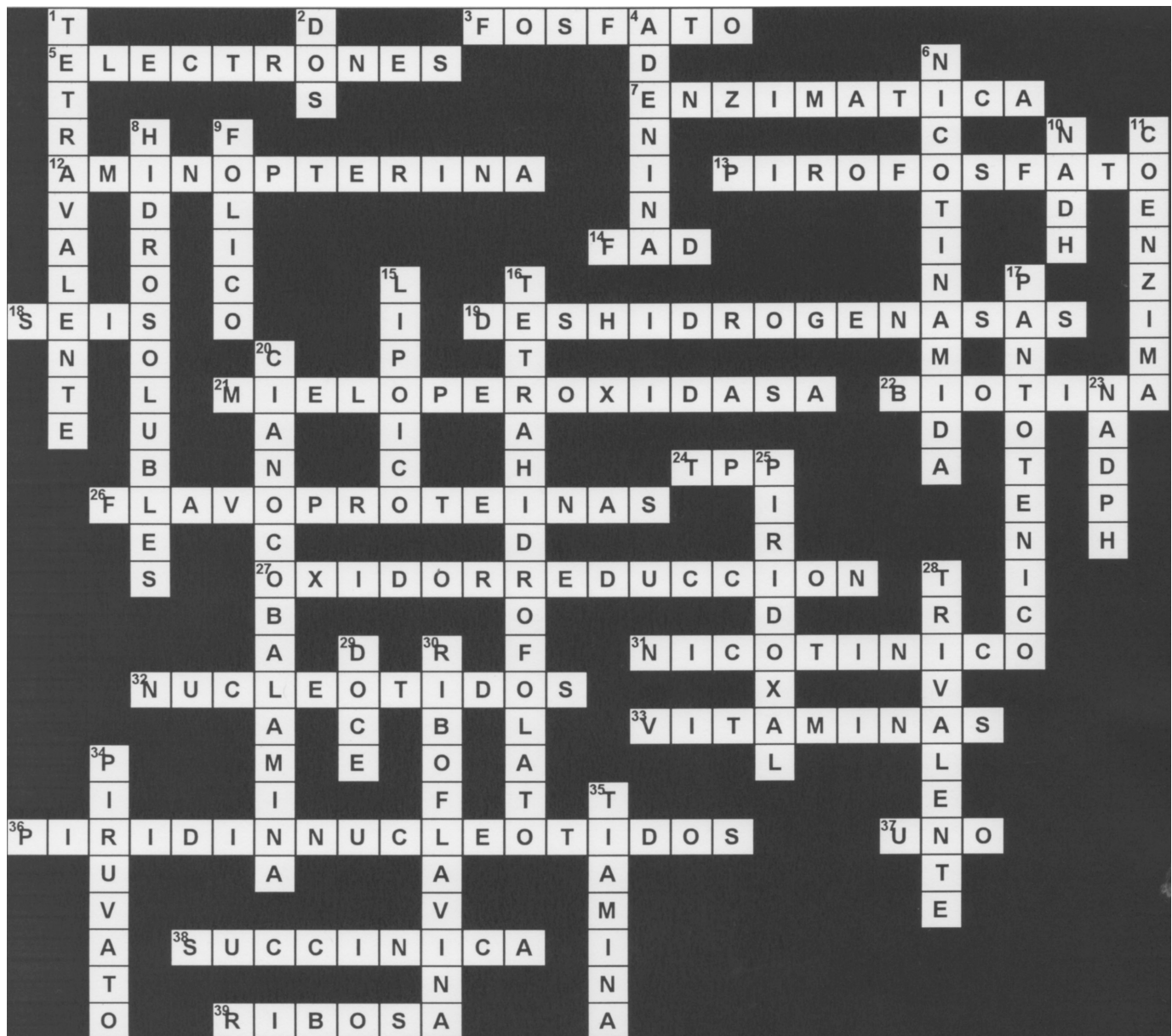
- 1** Si el magnesio es divalente, indica cómo se comporta el nitrógeno en la estructura del NADP^+ .
- 2** En la clasificación de las vitaminas B, se le ha asignado este número a aquella que es precursora del FAD.
- 4** Es la base nitrogenada que participa entre otros componentes con la flavina o la niacina para formar estructuras con función coenzimática.
- 6** Vitamina que forma parte del NAD^+ y del NADP^+ su presencia previene o alivia la pelagra, enfermedad caracterizada por diarrea, dermatitis y demencia.
- 8** Característica que es común tanto al ácido ascórbico como a las vitaminas que constituyen el complejo vitamínico B en relación a su comportamiento en el agua.
- 9** Ácido monopteroilglutámico, en la forma de tetrahidrofolato participa en la síntesis de las purinas, además de participar como transportador de átomos de carbono.
- 10** Coenzima reducida que contiene nicotinamida, funciona como transportadora de átomos de hidrógeno y electrones en reacciones de oxidoreducción.
- 11** En una holoenzima es la función que desempeña el NAD^+ cuando en presencia de una deshidrogenasa recibe del sustrato un hidruro

- (un protón y dos electrones) y se transforma en NADH.
- 15** Cofactor ácido de la piruvato deshidrogenasa que posee dos grupos SH y ante su oxidación da lugar a un enlace disulfuro.
- 16** Coenzima de algunas transferasas, es derivada del ácido fólico y participa transportando grupos monocarbonados como metilo, metileno o formilo.
- 17** Ácido que se requiere en la dieta de los mamíferos, forma parte de la coenzima A, la cual interviene entre otras reacciones en la activación de los grupos acilo.
- 20** Cuando está ausente esta vitamina ocurre la anemia perniciosa que ocasiona fatiga y debilidad general.
- 23** Compuesto reducido formado por dos nucleótidos unidos por sus grupos fosfatos, se produce en la ruta del fosfogluconato y se utiliza en reacciones biosintéticas; es inhibidor competitivo de NADP⁺.
- 25** El fosfato de _____ es el grupo prostético común de las aminotransferasas y funciona como un portador intermedio de grupos amino.
- 28** Si el sodio es monovalente, indica cómo se comporta el nitrógeno en el NADPH.
- 29** Número que se le da a la vitamina B que contiene cobalto y que se requiere para la formación de eritrocitos, su ausencia ocasiona desórdenes neurológicos, debido a la desmielinización progresiva del tejido nervioso.
- 30** Su forma activa se encuentra en FMN y FAD que son coenzimas que intervienen en una gran variedad de reacciones redox.
- 34** El complejo _____ deshidrogenasa es una estructura multienzimática que contiene tres actividades enzimáticas y cinco coenzimas, a saber pirofosfato de tiamina, ácido lipoico, coenzima A, FAD y NAD⁺ y su producto terminal es el acetato.
- 35** Su derivado en forma de pirofosfato participa como cofactor necesario entre otras sustancias, para la descarboxilación del piruvato y es el grupo prostético de la transcetolasa.

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ®

LAS VITAMINAS COMO COENZIMAS

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



ÍNDICE ANUAL DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA 2012

AUTORES DE EDITORIALES

Calderón Salinas José Víctor. (2012) El conocimiento, la obesidad y nuestros congresos. REB 31(3): 83-85

Juárez-Oropeza Marco Antonio y Torres Durán Patricia V. (2012) Estatinas-aterosclerosis vs estatinas-diabetes: El debate terapéutico. REB 31(2): 39-40

Laclette Juan Pedro. (2012) Renovar la esperanza. REB 31(4): 117

Quintanar Escorza Martha Angélica y Calderón Salinas José Víctor. (2012) ¿La educación en ciencia y tecnología? REB 31(1): 1-2

AUTORES DE LOS ARTÍCULOS

Coyoy Salgado Angélica y Morán Julio. (2012) Papel de las ERO producidas por la NOX en procesos fisiológicos. REB 31(3): 100-109

Díaz Pérez Alma Laura y Campos García Jesús. (2012) Convergencia catabólica de las rutas degradativas de isoprenoides acíclicos y de leucina en bacterias del género pseudomonas. REB 31(4): 127-135

Falcón Gerónimo Julia Jimena, Gazga Urioste Cesár, González Torres Cristina y Najera Medina Oralía. (2012) Regulación de la inmunidad por la leptina. REB 31(3): 92-99

Flores-García Yewel y Talamás-Rohana Patricia. (2012) Interleucina 17, funciones biológicas y su receptor. REB 31(1): 3-9

Jiménez-Salazar Javier Esteba, González-Núñez Leticia, Königsber-Fainstein Mina, Gómez-Quiroz Luis Enrique, Zentella-Dehesa Alejandro y Damián-Matsumura Pablo. (2012) Estructura y función de las uniones estrechas en la transición epitelio-mesénquima (TEM) y la tumorigénesis del cáncer de mama humano. REB 31(2): 49-59

Márquez Velázquez Norma Angélica y Sánchez de Jiménez Estela. (2012) EL papel de los complejos ribonucleoproteicos en el almacenamiento y expresión de mRNAs maternos. REB 31(3): 86-91

Molina Ortiz Dora, Camacho Carranza Rafael, Domínguez Ramírez Adriana Miriam y Vences Mejía Araceli. (2012) Modulación de la expresión de enzimas del citocromo P450 hepáticas durante las etapas fetal y pediátrica. REB 31(2): 60-71

Osorio Paz Ixchel y Salceda Sacanelles Rocío (2012) Control hormonal de la homeostasis energética: De la célula al cerebro. REB 31(2): 41-48

Palestino-Domínguez Mayrel, Clavijo-Cornejo Denise, Gutiérrez-Ruiz María Concepción y Gómez-Quiroz Luis Enrique. (2012) El factor de crecimiento de hepatocitos y su receptor C-MET en la protección contra el daño hepático inducido por el alcohol. REB 31(4): 118-126

Pérez-Mendoza Moisés, De Ita-Pérez Dalia y Díaz- Muñoz Mauricio. (2012) Gluconeogénesis: Una visión contemporánea de una vía metabólica antigua. REB 31(1): 10-20

Triana-Martínez Francisco, Gómez-Quiroz Luis Enrique y Königsber-Fainstein Mina. (2012) El flujo de la información y la proteostasis: Consecuencias fisiológicas. REB 31(4): 136-144

AUTORES DE OTRAS COMUNICACIONES

Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. (2012) Convocatoria para presentar trabajos en el XX Congreso. REB 31(1): 34-35

Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. (2012) Convocatoria al XX Congreso. REB 31(1): 36

Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. (2012) Convocatoria para presentar trabajos en el XX Congreso. REB 31(2): 78-79

Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. (2012) Convocatoria al XX Congreso. REB 31(2): 80

Camacho Concha Nohemi Adriana, Rueda y Sánchez de la Vega Angélica. (2012) Problema Bioquímico. Modulación de la actividad del receptor de rianodina del músculo esquelético por imperatoxina A. REB 31(1): 24-28

Fernández de Castro Peredo Hugo. (2012) Jorge Carpizo Macgregor. El universitario sin mácula. REB 31(1): 30

Martínez Sosa Pablo, Gutiérrez Díaz Blanca Teresa y González Vera Manuel Alejandro. Fosfolípidos vs. ácidos grasos: Una cuestión evolutiva. (2012) REB 31(1): 29

Saldaña Balmori Yolanda. (2012) Metabolismo nitrogenado. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 31(1): 21-23, 33

Saldaña Balmori Yolanda. (2012) Síntesis lipídica. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 31(2): 72-74, 77

Saldaña Balmori Yolanda. (2012) Transporte celular. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 31(3): 110-112, 115

Saldaña Balmori Yolanda. (2012) Las vitaminas como coenzimas. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 31(4): 145-147, 148

Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C. (2012) Convocatoria al XXIX Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C. REB 31(1): 37

Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C. (2012) Convocatoria al XXIX Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C. REB 31(2): 81

Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C. (2012) Convocatoria al XXIX Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C. REB 31(3): 113

Vargas-Romero Fernanda, Ruiz Velasco Angela Downie, Cabrer Quintero Alberto José y Cruz Navarrete Francisco Aarón. (2012) La promiscuidad del genoma eucarionte primitivo. REB 31(2): 75-76

XII Simposio internacional de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPHs) (2012) REB 31(3): 114

TÍTULOS DE EDITORIALES

conocimiento, la obesidad y nuestros congresos. El (2012) Calderón Salinas José Víctor. REB 31(3): 83-85

educación en ciencia y tecnología? ¿La (2012) Quintanar Escorza Martha Angélica y Calderón Salinas José Víctor. REB 31(1): 1-2

Estatinas-aterosclerosis vs estatinas-diabetes: El debate terapéutico. Juárez-Oropeza Marco Antonio y Torres Durán Patricia V. (2012) REB 31(2): 39-40

Renovar la esperanza. (2012) Laclette Juan Pedro REB 31(4): 117

TÍTULOS DE LOS ARTÍCULOS

Control hormonal de la homeostásis energética: De la célula al cerebro. (2012) Osorio Paz Ixchel y Salceda Sacanelles Rocío. REB 31(2): 41-48

Convergencia catabólica de las rutas degradativas de isoprenoides acíclicos y de leucina en bacterias del género pseudomonas. (2012) Díaz Pérez Alma Laura y Campos García Jesús. REB 31(4): 126-137

Estructura y función de las uniones estrechas en la transición epitelio-mesénquima (TEM) y la tumorigénesis del cáncer de mama humano. (2012) Jiménez-Salazar Javier Esteba, González-Núñez Leticia, Königsber-Fainstein Mina, Gómez-Quiroz Luis Enrique, Zentella-Dehesa Alejandro y Damián-Matsumura Pablo. REB 31(2): 49-59

factor de crecimiento de hepatocitos y su receptor C-MET en la protección contra el daño hepático inducido por el alcohol. El (2012) Palestino-Domínguez Mayrel, Clavijo-Cornejo Denise, Gutiérrez-Ruiz María Concepción y Gómez-Quiroz Luis Enrique. REB 31(4): 118-126

flujo de la información y la proteoastasis: Consecuencias fisiológicas. El (2012) Triana-

Martínez Francisco, Gómez-Quiroz Luis Enrique y Königsber-Fainstein Mina. REB 31(4): 136-144

Gluconeogénesis: Una visión contemporánea de una vía metabólica antigua. (2012) Pérez-Mendoza Moisés, De Ita-Pérez Dalia y Díaz- Muñoz Mauricio. REB 31(1): 10-20

Interleucina 17, funciones biológicas y su receptor. (2012) Flores-García Yevel y Talamás-Rohana Patricia. REB 31(1): 3-9

Modulación de la expresión de enzimas del citocromo P450 hepáticas durante las etapas fetal y pediátrica. (2012) Molina Ortiz Dora, Camacho Carranza Rafael, Domínguez Ramírez Adriana Miriam y Vences Mejía Araceli. REB 31(2): 60-71

Papel de las ERO producidas por la NOX en procesos fisiológicos. (2012) Coyoy Salgado Angélica y Morán Julio. REB 31(3): 100-109

papel de los complejos ribonucleoproteicos en el almacenamiento y expresión de mRNAs maternos. El (2012) Márquez Velázquez Norma Angélica y Sánchez de Jiménez Estela. REB 31(3): 86-91

Regulación de la inmunidad por la leptina. (2012) Falcón Gerónimo Julia Jimena, Gazga Urioste César, González Torres Cristina y Najera Medina Oralia. REB 31(3): 92-99

TÍTULOS DE OTRAS COMUNICACIONES

Convocatoria al XXIX Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C. (2012) Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C. REB 31(1): 37

Convocatoria al XXIX Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C. (2012) Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C. REB 31(2): 81

Convocatoria al XXIX Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C. (2012) Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C. REB 31(3): 113

Convocatoria al XX Congreso. (2012) Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. REB 31(1): 36

Convocatoria al XX Congreso. (2012) Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. REB 31(2): 80

Convocatoria para presentar trabajos en el XX Congreso. (2012) Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. REB 31(1): 34-35

Convocatoria para presentar trabajos en el XX Congreso. (2012) Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. REB 31(2): 78-79

Fosfolípidos vs. ácidos grasos: Una cuestión evolutiva. (2012) Martínez Sosa Pablo, Gutiérrez Díaz Blanca Teresa y González Vera Manuel Alejandro. REB 31(1): 29

Jorge Carpizo Macgregor. El universitario sin mácula. (2012) Fernández de Castro Peredo Hugo. REB 31(1): 30

Metabolismo nitrogenado. (2012) Saldaña Balmori Yolanda. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 31(1): 21-23, 33

Modulación de la actividad del receptor de rianodina del músculo esquelético por imperatoxina A. (2012) Camacho Concha Nohemi Adriana, Angélica Rueda y Sánchez de la Vega. Problema Bioquímico. REB 31(1): 24-28

promiscuidad del genoma eucarionte primitivo. La (2012) Vargas-Romero Fernanda, Ruiz Velasco Angela Downie, Cabrera Quintero Alberto José y Cruz Navarrete Francisco Aarón. REB 31(2): 75-76

Síntesis lipídica (2012) Saldaña Balmori Yolanda. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 31(2): 72-74, 77

Transporte celular. (2012) Saldaña Balmori Yolanda. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 31(3): 110-113, 115

vitaminas como coenzimas. Las (2012) Saldaña Balmori Yolanda. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 31(4): 145-147, 148

XII Simposio internacional de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPHs) (2012) REB 31(3): 114

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.