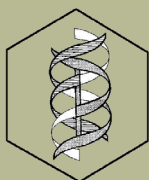


Revista de Educación Bioquímica

REB 2017



Órgano de información de la
Asociación Mexicana de
Profesores de Bioquímica, A.C.



Asociación Mexicana de
Bioquímicos, A.C.

Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
UNAM

Facultad de Medicina



EDITADO DESDE 1982 COMO BOLETÍN DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA

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

MARÍA ESTHER REVUELTA MIRANDA

Sección Bioquímica y Farmacología Humana
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

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. VALDES LÓPEZ

Facultad de Ciencias
Universidad Nacional Autónoma de México

ÁNGEL ZARAIN HERZBERG

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

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., Mexico

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

REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA (REB), Volumen 36, Número 3, septiembre de 2017, publicación trimestral, editada por Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C., Avenida Universidad No. 3000, Colonia Universidad Nacional Autónoma de México, Delegación Coyoacán, C.P. 04510. Ciudad de México, México. Correspondencia: Apartado Postal 70-281, Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México. Correo E: reb@bq.unam.mx

<http://bq.unam.mx/wikidep/pmwiki.php/Reb/HomePage>

http://www.facmed.unam.mx/marco/index.php?dir_ver=101

Editor responsable Dr. José Víctor Calderón Salinas. ISSN: 1870-3690. Reserva de derechos al Uso Exclusivo No. 04-2015-113014523300-203, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Diseño: Celia Virginia Sánchez Meza, Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM. Disponible en septiembre del 2017.

El contenido de los artículos y las opiniones expresadas en ellos son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente las del Comité Editorial. Se autoriza la reproducción parcial o total de los textos aquí publicados siempre y cuando se cite la fuente completa y la dirección electrónica de la publicación.

CONTENIDO

COMITÉ EDITORIAL

EDITORIAL

EL FRAUDE ORGANIZADO INVADE LOS
MÉTODOS DE PUBLICACIÓN CIENTÍFICA
José Victor Calderón Salinas.....71

ARTÍCULOS

REVISIÓN EN GLICOBIOLOGIA
(EL LENGUAJE DE LA VIDA)
Mauricio Alfredo Ondarza Beneitez.....73

LA DIHIDROLIPOAMIDA DESHIDROGENASA:
ESTRUCTURA, FUNCIÓN Y PATOLOGÍA
Gisselle Adriana Fuentes Sánchez y
Raúl Arredondo Peter.....82

OTRAS COMUNICACIONES

CRUCIBIOQ
NUTRICIÓN
Yolanda Saldaña Balmori.....89

NOTA CIENTÍFICA
Fátima Eréndira Benítez Ramírez93

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ
NUTRICIÓN
Yolanda Saldaña Balmori.....96

INSTRUCCIONES PARA LOS
COLABORADORES DE LA REVISTA DE
EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....97

EDITORIAL

EL FRAUDE ORGANIZADO INVADE LOS MÉTODOS DE PUBLICACIÓN CIENTÍFICA

Cuando hablábamos de fraude en la manipulación de datos, errores en la citación de ideas, intención de plagio en párrafos de introducción, métodos o discusión de textos científicos para su publicación, parecería a la luz actual un juego inocente, cuando ahora se vislumbra un panorama de verdaderas empresas y acciones globales encaminadas a romper los frágiles mecanismos de control en pos de lograr las publicaciones científicas en menor tiempo y con la mejor calificación posible, en todas las revistas, pero también en las de amplia circulación y niveles más altos de índices de citación y visibilidad.

El tipo y forma de fraude se ha sofisticado a niveles que es difícil de detectar, pero que sin duda nos habla de empresas y metodologías que se establecen para dolosamente vencer los aparentemente y hasta ahora frágiles sistemas de detección de fraudes, que solo recientemente han puesto atención y se desarrollan mecanismos de defensa en comités editoriales y sistemas de investigación a nivel mundial.

Ahora tomamos y resaltamos solo algunos ejemplos concretos que nos han mostrado y disertado de manera concreta y con total acuciosidad en el foro de discusión de Scielo, como ejemplo en las páginas electrónicas referidas al final de la editorial. Una de ellas, antiguamente denunciada, aunque pocas veces comprobada, la de tomar ideas y ahora datos, información y hasta los resultados concretos, por revisores fraudulentos, que toman no sólo ideas, sino la información en sí, para realizar publicaciones casi inmediatas a los trabajos rechazados de las revisiones que realizan. Bueno, cuando las denuncias se trataban de ideas o de aplicaciones metodológicas, la cosa era difícil de juzgar, pero ahora se tiene cada vez más evidencia del plagio de metodologías complejas e incluso de resultados concretos, ante la posibilidad de conseguir en los reservorios de datos, que ahora se exige da la oportunidad de tener acceso a la serie de resultados de cada experimento la configuración estructural del artículo.

Evidentemente los revisores tienen, tenemos, la posibilidad de conocer la estructura conceptual, la logística experimental y el planteamiento con la racional del experimento o la hipótesis, lo que en muchas ocasiones otorga la originalidad y el avance al trabajo planteado y puesto a consideración; y en tal sentido, el revisor no sólo es, somos, los primeros en observar el trabajo, sino que se tiene la posibilidad de retener su publicación por un tiempo en el cual el propio revisor o colaboradores competidores del campo, se pongan en la línea de ventaja que el autor ahora devela. Afortunadamente, como mencionan algunos analistas del campo, esta práctica aun no es frecuente y no marca una tendencia.

Las dos prácticas recientemente reconocidas y que hacen temblar las estructuras de la revisión en las revistas, aun las más sofisticadas, y que tienen que ver con la generación de verdaderas empresas encargadas de ofrecer servicios de publicación garantizada o de ingreso a las publicaciones en el circuito de revistas. Estas empresas fantasmas ofertan servicios para permiten el ingreso de autores adicionales, salvo un costo que depende del tipo de revista y el tipo de artículo, de trabajos ya evaluados y en fase de revisión final. Apenas recientemente se empieza a entender las mayas que se tejen y como se convence o se compensa a los autores originales con la inclusión de autores adicionales totalmente ajenos al trabajo y que promesas y circuitos "virtuosos" de trabajos en tándem se establecen. Aunque hay revistas que se han dado a la tarea de buscar y seguir el tejido de esta red de corrupción, digno de novelas de detectives, como bien mencionan los autores que investigan y denuncian dichos actos de corrupción.

El siguiente tipo de fraude digno de mentes diabólicas y sin escrúpulos, que uno no piensa pueden darse, generarse y mantenerse, dentro de un ámbito científico, es el acto empresarial corrupto, de generar correos fantasmas de revisores (investigadores calificados) válidos, pero cuyos correos

son falsos y direccionados a empresas fantasmas que por supuesto emiten comentarios y evaluaciones favorables al trabajo del cual dictaminan editorialmente. El revisor es sugerido por el autor e indica un correo electrónico como le es solicitado por la revista, sin embargo, como indicamos, dicho correo es falso y esta direccionado a la empresa que emite los dictámenes favorables y además rápidamente, para la aceptación del trabajo. En tal sentido "Nature" publicó signos de alerta de que el autor o una empresa asociada están aprovechando fragilidades del sistema de control de arbitraje. Hay que estar alerta cuando el autor: solicita la exclusión de árbitros y en su lista se encuentra un buen número de los científicos sobresalientes del área; recomienda como revisores a personas que no se encuentran fácilmente en línea; se indican revisores con direcciones electrónicas en medios comerciales y públicos y no en direcciones institucionales y los trabajos enviados, son revisados en tiempos muy breves (a veces solamente en horas).

Estos consejos que seguramente ahora todas las revistas profesionales adoptan y mejoran, indica claramente el *modus operandi* de estas empresas micro o macro, que aún están en la espera de ser estudiadas, entendidas, desenmascaradas y más lejanamente, desmanteladas, todo lo cual genera problemas a las revistas a las instituciones, a los sistemas de evaluación y como siempre a los elementos más frágiles, a los investigadores, los cuales enfrentarán, enfrentaremos, barreras más complicadas para la publicación, softwares más sofisticados para la detección de fraudes en los datos, la información y la escritura de textos, métodos de transparencia más profundos y más engorrosos, colocación de resultados originales en nubes de información de escrutinio público y auditorías científicas en casos extremos.

Es evidente que la actividad científica no está exenta de la invasión de empresas micro o macro que introducen prácticas ilegales en una actividad que debería de tener el resguardo ético como principal parangón. Y la demanda de resultados y la necesidad de ellos para el avance económico, social, estructural y académico del investigador genera un incentivo para que exista una oferta, y esta pueda ser exitosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. NASSI-CALÒ L. El papel de los editores en la evaluación por pares: cómo identificar a los malos revisores [online]. SciELO en Perspectiva, 2017 [viewed 13 November 2017]. Disponible en: <http://blog.scielo.org/es/2017/06/29/el-papel-de-los-editores-en-la-evaluacion-por-pares-como-identificar-a-los-malos-revisores/>
2. SPINAK E. Ética editorial – otros tipos de plagio... y contando [online]. SciELO en Perspectiva, 2017 [viewed 13 November 2017].]. Disponible en: <http://blog.scielo.org/es/2017/07/20/etica-editorial-otros-tipos-de-plagio-y-contando/>
3. SPINAK E. Ética editorial: los arbitrajes fraudulentos [online]. SciELO en Perspectiva, 2015 [viewed 13 November 2017].]. Disponible en: <http://blog.scielo.org/es/2015/02/20/etica-editorial-los-arbitrajes-fraudulentos/>

Rafael Camacho Carranza
Departamento de Medicina Genómica y
Toxicología Ambiental, Instituto de
Investigaciones Biomédicas, UNAM
rcamacho@biomedicas.UNAM
José Víctor Calderón Salinas
Departamento de Bioquímica
Centro de Investigación y Estudios Avanzados, IPN

REVISIÓN EN GLICOBIOLOGIA (EL LENGUAJE DE LA VIDA)*

Mauricio Alfredo Ondarza Beneítez

Docente e Investigador. Red Temática de Glicociencia en la Salud (CONACYT).
Arcos de Guanajuato # 116, Col. Rincón de los Arcos. Irapuato, Guanajuato. C.P. 36633.
Correo E: biochem93@hotmail.com

RESUMEN

La glicobiología comprende el estudio de la estructura molecular y función biológica de los polisacáridos libres o presentes en glicoproteínas, glicolípidos y proteoglicanos, así como de las proteínas que interactúan específicamente con los polisacáridos (incluyendo lectinas, glicosiltransferasas y glicosidas) y su implicación causal en el desarrollo de patologías, diagnosis y terapia.

Ha habido mucho interés recientemente en el estudio de glicanos y glicoformas, como las proteínas y péptidos que tienen glicanos unidos a ellos. El análisis de glicanos también conocido como hidratos de carbono, (a veces simplemente azúcares) es de creciente importancia para la ciencia tan diversa como el desarrollo de medicamentos farmacéuticos, la investigación del cáncer, investigación con células madre y el desarrollo de los biocombustibles. Los científicos solían considerar a los hidratos de carbono como alimentos que no eran muy necesarios para el cuerpo, pero ahora, debido a la glicobiología, han descubierto algunos hechos sorprendentes sobre los carbohidratos monosacáridos, conocidos como gliconutrientes. Son 8 monosacáridos esenciales necesarios para nuestra salud y se conocen como gliconutrientes. Ellos son: manosa, glucosa, galactosa, xilosa, fucosa, N-acetil-glucosamina, ácido N-acetil-neuroamínico y N-acetil-galactosamina.

ABSTRACT

Glycobiology comprises the study of the molecular structure and biological function of free polysaccharides present in glycoproteins, glycolipids and proteoglycans, as well as proteins that specifically interact with polysaccharides (including lectins, glycosyltransferases and glycosides) and their causal development of pathologies, diagnosis and therapy.

There has been much interest recently in the study of glycans and glycoforms, such as proteins and peptides that have glycans attached to them. The analysis of glycans also known as carbohydrates, (sometimes simply sugars) is of increasing importance for science as diverse as pharmaceutical drug development, cancer research, stem cell research and the development of biofuels. Scientists used to consider carbohydrates as foods that were not much needed by the body, but now, because of glycobiology, they have discovered some surprising facts about monosaccharide carbohydrates, known as glyconutrients.

They are 8 essential monosaccharides necessary for our health and are known as glyconutrients. They are: mannose, glucose, galactose, xylose, fucose, N-acetyl-glucosamine, N-acetyl-neuraminic acid and N-acetylgalactosamine.

PALABRAS

CLAVE:

Glicobiología,
glicoconjugados,
gliconutrientes.

KEY WORDS:

Glycobiology,
glycoconjugates,
glyconutrients.

HISTORIA, ESTUDIO Y CIENCIA DE LA GLICOBIOLOGÍA

Se enseña de manera amplia en instituciones académicas alrededor del mundo, que existen cuatro principales clases de biomoléculas: proteínas, carbohidratos, lípidos y ácidos nucleicos. Estas moléculas tienen usos limitados y específicos en el cuerpo humano y si la dieta contiene las proporciones correctas, asociadas con cantidades menores de vitaminas y minerales; se logra una nutrición apropiada.

Investigaciones realizadas en las últimas décadas han puesto en evidencias las limitaciones específicamente, en el conocimiento de la función de los carbohidratos. Se acepta universalmente que los carbohidratos juegan un papel mayoritario en la producción de energía.

Sin embargo, cada día se acepta que esta teoría es imprecisa, dado que los azúcares juegan un rol mucho más complejo que aquel que se pensaba que tenían originalmente (1). Esta visión extendida ha dado lugar al nuevo género de la ciencia llamado glicobiología, un área de la investigación con prometedoras expectativas.

Cuando el cuerpo es invadido por organismos microscópicos como virus, bacterias y/o protozoarios, ¿Cómo reconoce el sistema inmune a las células sanas de las células extrañas? ¿Qué guía al tracto digestivo a absorber nutrientes y a rechazar a las bacterias? ¿Qué cambia cuando el cuerpo comienza de repente a auto atacarse en la enfermedad autoinmune o fracasa en defender al cuerpo de las infecciones y el cáncer? Las respuestas a estas preguntas son esenciales para el mantenimiento del estado de salud.

En la era de la Guerra Fría, después de la 2da. Guerra Mundial; se generó un particular interés en la planta *Aloe vera*, al descubrirse que presentaban un valor terapéutico en relación a la habilidad para sanar heridas.

A pesar de su inclusión en una amplia variedad de productos, tuvieron que pasar más de 30 años en descubrir la razón por la que esta planta presenta dichas propiedades. Las investigaciones han logrado identificar recientemente al monosacárido manosa (2) como la molécula terapéutica; lo que ha permitido el auge de la ciencia de la glicobiología.

El descubrimiento de los beneficios a la salud a partir de un conocido y pequeño monosacárido, motivó la búsqueda de otros azúcares con valor terapéutico potencial.

Lo que se llegó a descubrir eventualmente, fue el hecho de que 8 azúcares individuales son utilizados por el cuerpo humano para llevar a cabo la

síntesis de glicoconjugados, moléculas necesarias para la salud de muchos sistemas biológicos (3). En 1960-80 son reconocidas moléculas llamadas glicoconjugados ya que están formados por azúcares pegados a otras moléculas de distinta naturaleza química como lípidos o proteínas, (glicolípidos y glucoproteínas respectivamente), como parte estructural de componentes celulares y se encuentran principalmente en la parte externa de las células. La magnitud de este descubrimiento no fue reconocida inmediatamente debido a la creencia permanente de que los sacáridos son empleados únicamente para la producción de energía. Esta visión limitada, aún persiste a pesar de que existe un creciente aumento en evidencias contradictorias.

Múltiples estudios han establecido que cada uno de los sacáridos juega una función esencial en el cuerpo (4). Estas tareas incluyen: la comunicación celular, la integridad estructural, la protección física y la adhesión celular. Debido a la naturaleza crítica de estos sacáridos, resulta alarmante saber que muchas personas sufren deficiencias en monosacáridos debido a una dieta moderna carente en estos nutrientes esenciales.

COMUNICACIÓN CELULAR

Los monosacáridos son utilizados por el cuerpo para una comunicación célula a célula. Estos azúcares se ordenan en varias combinaciones y trabajan a la manera de un sistema Braille intercelular. Las células sanas exhiben combinaciones específicas que son reconocidas por otros cuerpos celulares, mientras que las combinaciones extrañas de sacáridos que no son reconocidas son localizadas y eliminadas (5).

Las configuraciones correctas de monosacáridos son específicamente vitales para una buena comunicación celular del sistema inmune, ya que es la función de estas células especializadas el reconocer y eliminar a los invasores extraños (6, 7).

La comunicación es igualmente vital para una correcta transmisión nerviosa dado que los receptores presentes en la fisura terminal sináptica, presentan configuraciones de azúcares específicas que logran ser activadas únicamente por neurotransmisores contruidos de manera correcta (8). Se reconoce aquí la presencia de un neurotransmisor conformado por carbohidratos.

Las células sanguíneas se encuentran cobijadas por glicoproteínas también, en configuraciones de azúcares específicas. De hecho, una combinación exacta de los azúcares, resulta tan esencial que el cambio de un solo carbohidrato establece la diferencia entre el tipo sanguíneo A del tipo B (9).

ESTRUCTURA

Los glicoconjugados no solamente asisten a la célula en la comunicación celular, sino que, además, son factor integral en la estabilidad de muchos componentes corporales. El tejido conectivo, por ejemplo, es altamente dependiente de varios bloques de construcción de sacáridos (9).

Otros ejemplos que ilustran la importancia de estos sacáridos en la comunicación intercelular, son los receptores de la insulina (10), los anticuerpos que reconocen y se unen a los patógenos (11), así como los sacáridos involucrados en el reconocimiento de una célula espermática con el óvulo en el proceso de la fertilización (12).

Los proteoglicanos (polisacáridos formadores de gel) por su parte, constituyen un componente mayoritario de los tejidos conectivos y actúan, además; como un tejido pegamentoso, ayudando de paso a disminuir la invasión de patógenos. Los glicosaminoglicanos (GAGs) son estructuras de polisacáridos que poseen cargas negativas que les permiten atraer al sodio y al potasio, atrayendo así a las moléculas del agua.

Esta absorción juega un papel clave en el balance del agua y de los electrolitos, así como también sirven así mismo como cojín protector en contra de las fuerzas externas. La condroitina (uno de los glicosaminoglicanos más abundantes) es un bloque de construcción componente del cartílago y es altamente dependiente de los sacáridos de la dieta para asegurar una adecuada construcción de estos cartílagos (13).

El desdoblamiento de los nutrientes y la exposición al ambiente, ocasionan una producción de radicales libres que pueden dañar a los tejidos sanos, así como al material genético. Estos radicales libres son combatidos por los antioxidantes, siendo el más importante de éstos, el glutatión. Dicha molécula es construida y empleada de forma más eficiente en presencia de ciertos sacáridos (14).

Se reconoce entonces la importancia de los glicoconjugados, compuestos formados por la unión entre mono, oligo o polisacáridos por un lado y lípidos o proteínas por otra parte.

UTILIZACIÓN DE LAS LECTINAS EN GLICOBIOLOGÍA

Las lectinas aisladas de diversas fuentes vegetales han demostrado ser herramientas útiles en la investigación biomédica, en donde se les utiliza para la tipificación de grupos sanguíneos y bacterianos. La actividad mitogénica de algunas lectinas ha sido muy importante para el análisis de los eventos bioquímicos que se desarrollan durante la estimu-

lación de los linfocitos *in vivo* y son aplicadas en la valoración de la actividad celular de diferentes enfermedades infecciosas.

Las lectinas también han sido empleadas en la separación de poblaciones celulares. De igual forma, estas proteínas inmovilizadas en un soporte inerte son utilizadas para purificar macromoléculas que contienen carbohidratos, por ejemplo, glicoproteínas, enzimas, hormonas y diversos receptores de membrana. Por otra parte, cabe mencionar que las lectinas son proteínas que se unen a azúcares con una elevada especificidad para cada tipo distinto. Su principal papel está en los fenómenos de reconocimiento, tanto a nivel molecular como celular. Por ejemplo, algunas bacterias utilizan lectinas para acoplarse a las células del organismo hospedador durante la infección.

No se deben confundir con las glicoproteínas, las lectinas reconocen carbohidratos, mientras que las glicoproteínas están formadas en parte por ellos.

El suministro de muchos componentes sacáridos, depende de las proteínas de transporte y es la porción de sacáridos de estas proteínas transportadoras las que facilitan dicho transporte enlace al paquete, determinando de igual manera su destino final (9).

PROTECCIÓN

Los glicoconjugados en las superficies celulares, actúan a la manera de una barrera celular frente al ambiente. Esta función se logra visualizar en el alineamiento mucoidal del tracto gastrointestinal, en donde estos carbohidratos llevan a cabo el bloqueo de la adhesión de toxinas y de materia ajena, permitiendo que por otro lado, tanto los nutrientes como las moléculas no dañinas, sean enlazadas y absorbidas (15).

Los sacáridos de membrana celular correctamente contruidos, pueden bloquear de manera competitiva a virus y a bacterias, evitando su unión y penetración celular (16).

Estos sacáridos son igualmente utilizados por el sistema circulatorio en donde se logran unir directamente a los patógenos extraños, previniendo así la penetración de estos elementos ajenos.

Los glicoconjugados son utilizados en la adhesión celular. Presentan implicaciones directas en la agregación de placas y en la estabilidad tisular. Un cierto glicoconjugado llamado la heparina resulta ser una importante molécula en la interrupción de la cascada en la que interviene la coagulación (17). Deficiencias en la construcción de esta molécula conllevan a una hipercoagulación, la cual puede a su vez desencadenar en un ataque al miocardio o infarto.

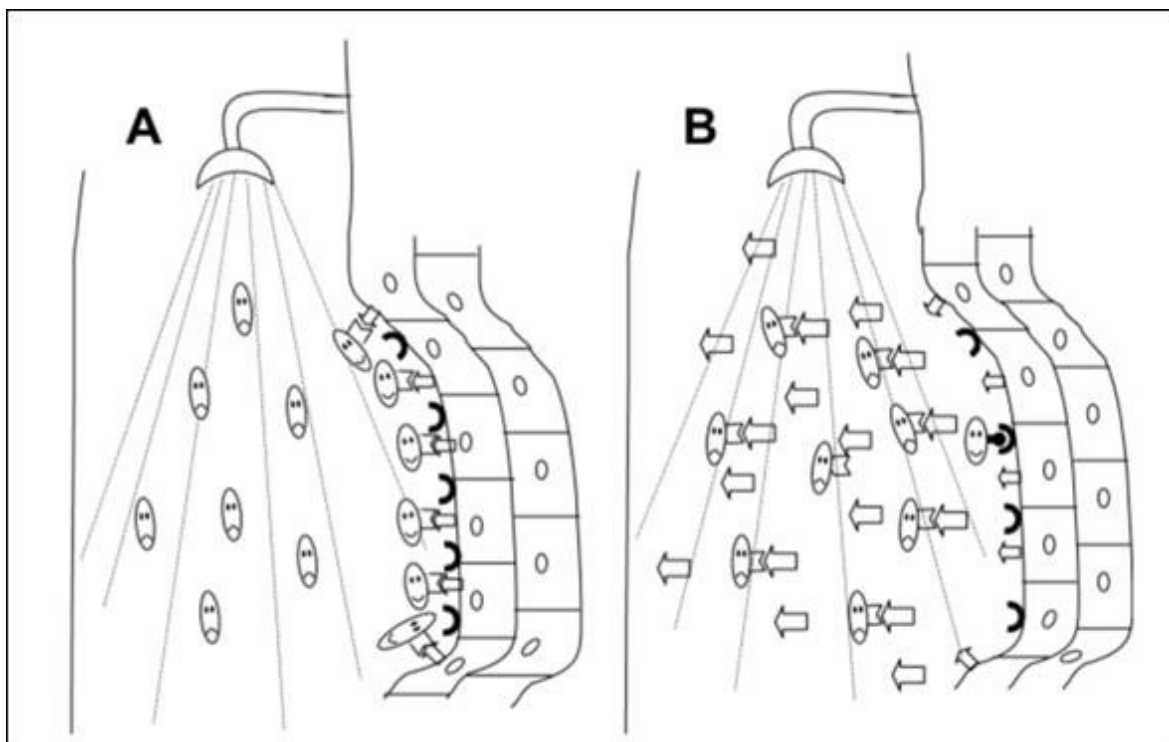


Figura 1. Terapia anti-adhesión y adhesión microbiana. Las bacterias se adhieren mediante sus adhesinas a receptores cognados de células epiteliales en las superficies de las mucosas de manera a resistir a los mecanismos normales de limpieza encaminados a evitar la invasión de patógenos. Las bacterias que no tienen adhesinas son así eliminadas (**A**). En presencia de los inhibidores de la adhesión (**B**), las bacterias son eliminadas también por mecanismos normales de limpieza y matadas por factores inmunes normales, enzimas bacteriolíticas y antibióticos cuando se encuentren adheridas a las superficies celulares. Dichas bacterias son capaces de adquirir nutrientes, aumentando su habilidad para sobrevivir e infectar al huésped. (Tomada de referencia 25).

Como ya se discutió previamente, la estabilidad tisular, es principalmente un componente del pegamento sacárido de las moléculas enlazadas intercelularmente. Defectos en ésta área están siendo investigados como una posible causa de la metástasis del cáncer, ya que los tumores malignos pierden a menudo sus propiedades adhesivas y migran a otras partes del cuerpo (16, 18).

Se espera que las bacterias resistentes a los agentes anti-adhesión emerjan, pero dado que estos agentes no actúan causando la muerte o disminución del crecimiento del patógeno, así como lo hacen los antibióticos, es por lo tanto razonable asumir que estas cepas resistentes a los agentes anti-adhesión se diluirán con aquellas bacterias sensibles cuya adhesión es inhibida y son así arrojadas fuera del huésped (Fig.1).

Una de las mayores desventajas de la terapia anti-adhesión radica en el hecho de que la mayoría de los patógenos poseen genes que codifican para más de un tipo de adhesinas, los que les facilita que, durante el proceso infeccioso, la población de patógenos pueda expresar más de una de estas adhesinas.

Muchos estudios han confirmado la habilidad de los sacáridos para prevenir experimentalmente las infecciones causadas por diferentes bacterias patógenas en una variedad de animales (Tabla 1).

DEFICIENCIAS DE SACÁRIDOS

Casi cada célula del cuerpo depende de éstos sacáridos para funcionar apropiadamente y sin embargo, nuestra dieta moderna se encuentra lamentablemente deficiente en estas vitales moléculas. Para contrarrestar esta falta de acceso a los sacáridos dietarios el cuerpo utiliza un sistema de respaldo para generar cualquiera de los sacáridos a partir de la glucosa. Este proceso depende de múltiples etapas enzimáticas, así como de la formación de energía excedente.

Un creciente número de investigaciones sugieren que el desdoblamiento de este proceso, resulta ser la causa de muchas patologías comunes (1).

Si se efectúa un colapso y los sacáridos dietarios no se encuentran disponibles, ocurrirán las deficiencias. Un ejemplo típico, lo encontramos

TABLA 1
Carbohidratos que previenen la colonización bacteriana y(o) la infección *in vivo*

Organismo	Animal, sitio de infección	Inhibidor	Referencia
<i>E. coli</i> (fimbria tipo I)	TU del ratón TG del ratón	Me α Man Manosa	(7) (25)
<i>E. coli</i> (fimbria tipo P)	TU del ratón TU de mono	Globotetraosa Antígeno PI Gal α (1-4) presente en Gp ^a	(26) (27) (28)
<i>E. coli</i> K99	TG de becerro	glicopéptidos	(29)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (fimbria tipo I)	TU de rata	Me α Man	(30)
<i>H. pylori</i>	TG de cerdo TG de mono	Sialil-3'-LacNAc Sialil-3'-Lac	(31)
<i>Shigella flexneri</i> (fimbria tipo I)	Ojo de cerdo de Guinea	Manosa	(32)
<i>S. pneumoniae</i>	Pulmones de rata y conejo	Sialil-3'-Gal β (1-4)LacNAc	(33)
<i>S. sobrinus</i>	Cavidad oral de rata	Glucano α (1-6) oxidado	(33)
<i>S. pyogenes</i>	Faringe de ratón	Hialuronano	(29)

^aGp, Glicoproteínas presentes en clara de huevo de palomas. TU: tracto urinario; TG: tracto gastrointestinal

en las deficiencias en vitaminas, en el estrés, en la enfermedad y en el envejecimiento.

También los errores genéticos del metabolismo de los sacáridos resultan en deficiencias de por lo menos uno de los monosacáridos. Es importante observar que, en el recién nacido con una inhabilidad de generar aunque sea un solo monosacárido, resulta fatal a menos que se efectúe una suplementación inmediata del nutriente faltante (19). Esto ilustra la importancia de estos sacáridos y las consecuencias directas de deficiencias aun menores.

IMPLICACIONES EN LA ENFERMEDAD

Las deficiencias o alteraciones en los glicoconjugados, son los sospechosos culpables de un gran número de patologías, que incluyen a algunas de las que más muertes ocasionan en América. Varios desórdenes inflamatorios han sido estudiados en relación a los sacáridos, e incluyen a la artritis reumatoide y al lupus.

Los carbohidratos son esenciales en su función de moléculas de comunicación presentes en la unión terminal de los anticuerpos del tipo IgG, el cual puede dar una señal falsa de inflamación prolongada de los tejidos conectivos (20, 21).

Ciertas enfermedades autoinmunes, se cree que se encuentran asociadas a los sacáridos, incluyendo la diabetes mellitus tipo-1 y la esclerosis múltiple. El factor común de estas condiciones, es un error en la glicosilación y/o en la construcción de los glicoconjugados, lo que puede conllevar a un ataque del tejido sano por parte de las células inmunes (22). Cabe especificar que la autoinmunidad está relacionada con dicho reconocimiento celular pero que no es lo que caracteriza a la diabetes.

En el caso de patologías como el cáncer, es solamente cuando el sistema inmune fracasa en reconocer a las células mutantes, cuando el éste inicia el implacable crecimiento y formación de tumores maduros. Una construcción inapropiada de sacáridos ha sido investigada como una posible causa del fracaso de las células inmunes en el reconocimiento del cáncer (11).

Otras condiciones patológicas que han sido estudiadas en relación a las deficiencias en sacáridos o en alteraciones, incluyen: la enfermedad cardiovascular, hipersensibilidad, alergias (23), ulceraciones del tracto genitourinario y gastrointestinal (24), infertilidad (12), condiciones neurológicas y psiquiátricas (8).

Tanto la leche humana, así como derivados de las plantas, son un ejemplo que ilumina la posibi-

TABLA 2
Glicoconjugados y sacáridos de la leche humana que interactúan con bacterias

Glicoconjugados	Bacteria	Referencia
Glicopéptidos de la caseína	<i>H. pylori</i> <i>S. sobrinus</i> <i>S. mutans</i>	(34, 35)
Sacáridos fucosilados	<i>E. coli</i>	(36)
Glicoproteína (40 kDa)	<i>S. mutans</i>	(37)
Glicoproteína Oligosacáridos neutros	<i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i> y <i>H. influenzae</i>	(38) (39)
Glicoproteínas sialiladas	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	(40)
Sialil-3´-Lac	<i>H. pylori</i>	(41)
N-acetil lactosamina (poli sialilada)	<i>M. pneumoniae</i>	(42)
N-acetil lactosaminoglicanos (poli sialilados)	<i>S. suis</i>	(43)
Sialil-3´-Lac y glicoproteínas sialiladas	<i>E. coli</i> (Fimbria S)	(44)
Sialilgalactósidos	<i>E. coli</i> (Fimbria S)	(45)

lidad de modular las actividades de las adhesinas mediante los constituyentes dietarios.

La leche humana es rica en oligosacáridos y otros compuestos relacionados, a los que muchas bacterias se unen (Tabla 2), y se reconoce que son benéficos por algún tiempo en la prevención de ciertas infecciones bacterianas (26, 28).

En un particular ensayo, se encontró que los oligosacáridos fucosilados en la leche, bloquean la infección en ratones causada por *Campylobacter jejuni* (46).

Muy recientemente, se ha presentado la primera evidencia clínica que relaciona la cantidad relativa de oligosacáridos presentes en la leche materna, asociada con una protección en niños lactantes, en contra de la diarrea (46, 47). Otras investigaciones y revisiones, abordan de manera puntual el papel de las terapias anti-adhesión, las técnicas de análisis cuanti y cualitativo de los glicoconjugados, los beneficios en la salud de los mucílago del cactus y el estudio de los glicolípidos como receptores de adhesinas de ligandos de bacterias en la relación huésped-patógeno (48-51).

CONCLUSIONES

A través de la investigación científica se han descubierto moléculas vitales en nuestro cuerpo que tienen un efecto importante en la salud. El estudio

de la glicobiología ha desarrollado importantes suplementos hechos de estas moléculas vitales llamadas también gliconutrientes. Con estos suplementos se puede sanar nuestro cuerpo y fortalecer nuestro sistema inmune. Esto ayuda a revertir la espiral de mala salud y a la restauración de la inmunidad natural del organismo a las enfermedades e infecciones. Existen diversas consideraciones a tener en cuenta a la hora de explicar la complejidad adicional que supone estudiar los polisacáridos respecto al DNA o las proteínas. Para empezar, no existe un molde para la síntesis de los polisacáridos, a diferencia de lo que ocurre con el DNA y las proteínas. Además, las estructuras que generan son mucho más complejas. Esta diversidad se explica gracias a la presencia de numerosos monómeros (monosacáridos que componen la mayoría de los polisacáridos) que pueden unirse mediante gran variedad de enlaces y generar estructuras ramificadas. Los científicos encontraron que la función de estos gliconutrientes es estimular la actividad y la producción de enzimas que, actuar como agentes de bloqueo para detener las toxinas de las células, llevar una supresión de los agentes y ayudar a detener los cambios malignos en las células, ayudan además a las células del cuerpo a comunicarse entre sí, fortalecer el sistema inmunológico debido a los problemas ambientales (las cosechas sin madu-

ración natural y el procesamiento de alimentos se han visto seriamente afectadas). Esto ha llevado al empobrecimiento de nuestra dieta. Si cualquiera de estos gliconutrientes esenciales falta, el siste-

ma inmunológico comienza a fallar y se debilita, dando lugar a que enfermedades e infecciones ataquen el cuerpo. Esto se traduce en el deterioro de nuestra salud. 

REFERENCIAS

- Berger V, Perier S, Pachiaudi C, Normand S, Louisot P and Martin A (1998) Dietary specific sugars for serum protein enzymatic glycosylation in man. *Metabolism* 47:1499-1503.
- T'Hart LA, Van den Berg AI, Kuis L, Van Dijk H, Labadie RP (1989) An anti-complementary polysaccharide with immunological adjuvant activity from the leaf parenchyma gel of *Aloe vera*. *Planta Med* 55: 509-512.
- Murray RK (2000) Glycoproteins. In Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW (eds): *Harpers Biochemistry*.
- Axford J. (1997) Glycobiology and medicine: an introduction. *J. R. Soc. Med*, 90, 260-264.
- Sharon N, Lis H (1993) Carbohydrates in cell recognition. *Sci Am* 268: 82-89.
- Kelly GSv (1999) Larch arabinogalactan: clinical relevance of a novel immune-enhancing polysaccharide. *Altern Med Rev* 4: 96-103.
- Aronson M, Medalia O, Schori L, Mirelman D, Sharon N, Ofek I (1979) Prevention of colonization of the urinary tract of mice with *Escherichia coli* by blocking of bacterial adherence with methyl α -D-mannopyranoside. *J Infect Dis* 139: 329-332.
- Melikian Ramamoorthy S, Tate CG, Blakely RD (1996) Inability to N-glycosylate the human norepinephrine transporter reduces protein stability, surface trafficking, and transport activity but not ligand recognition. *Mol Pharmacol* 50: 266-276.
- Taylor M (2006) Introduction to Glycobiology.
- Bastian W, Zhu J, Way B, Loekwood D, Livingston I. (1993) Glycosylation of Asn-397 or Asn-418 is required for normal insulin receptor biosynthesis and processing. *Diabetes* 42: 966-974.
- Kanoh T, Saito K, Matsunaga K, Oguehi Y, Taniguchi N, Endoh R, Yoshimura M, Fujii T, Yoshikumi C. (1994) Enhancement of the antitumor effect by the concurrent use of a monoclonal antibody and the protein-bound polysaccharide PSK in mice bearing a human cancer cell line. *In Vivo* 8: 241-245.
- Lassalle B, Testart J (1996) Lectins binding on human sperm surface increase membrane permeability and stimulate acrosomal exocytosis. *Mol Hum Reprod* 2: 651-658.
- Deal CL, Moskowitz KW (1999) Nutraceuticals as therapeutic agents in osteoarthritis. The role of glucosamine, chondroitin sulfate, and collagen hydrolysate. *Rheum Dis Clin North Am* 25: 379-395.
- Choi BH, Yee S, Robles M (1996) The effects of glutathione glycoside in methyl mercury poisoning, *Toxicol Appl Pharmacol* 141: 357-364,
- Salyers AA (1985) Breakdown of polysaccharides by human intestinal bacteria. *Environ Pathol Toxicol Oncol* 5: 211-231.
- Pulverer G, Beutl J, Ko HL (1994) Importance of lectins for the prevention of bacterial infections and cancer metastases. *Zentralbl Bakteri* 281: 324-333.
- David G (1992) Structural and functional diversity of the heparan sulfate proteoglycans. *Adv Exp Med Biol* 313: 69-78.
- Warczynski P, Gil J, Szmigielski S, Beuth J, Pulverer G (1997) Prevention of hepatic metastases by liver lectin blocking with D-galactose in colon cancer patient B. A prospectively randomized clinical trial. *Anticancer Res* 17: 1223-1226.
- Niehues R, Hasilik M, Alton G, Korner C, Schiebe-Sukumar M, Koch HG, Zimmer KP, Wu R, Harms E, Reiter K, Von Figura K, Freeze HH, Harms HK, Marquardt T (1998) Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1b. Phosphomannose isomerase deficiency and mannose therapy. *J Clin Invest* 101: 1414-1420.
- Tornana M, Schrohenloher RE, Koopman WT, Alarcon GS, Paul WA (1988) Abnormal glycosylation of serum IgG from patients with chronic inflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 31: 333-338.
- Toniana M, Schrohenloher RE, Reveille JD, Arnett FC, Koopman WJ (1992) Abnormal galactosylation of serum IgG in patients with

- systemic lupus erythematosus and members families with high frequency of autoimmune diseases. *Rheumatol Int* 12: 191-194.
22. Wiese TI, Dunlap JA, Yorek MA (1997) Effect of L-fucose and D-glucose concentration on L-fucoprotein metabolism in human Hep G2 cells and changes in fucosyltransferase and alpha-L-fucosidase activity in liver of diabetic rats. *Biochim Biophys Acta* 1335: 61-72.
 23. Kai H, Murata Y, Ishii T, Nishijima S, Murahara K, Ogasawara S, Sugiyama N, Takahama K, Miyata T (1990) Anti-allergic effect of N-acetylneuraminic acid in guinea-pigs. *J Pharm Pharmacol* 42: 773-771.
 24. Murch SH, MacDonald TT, Walkere Smith JA, Levin M, Lionerti R, Klein NJ (1993) Disruption of sulphated glycosaminoglycans in intestinal inflammation. *Lancet* 341: 711-714.
 25. Goldhar J, Zilberberg A, Ofek I (1986) Infant mouse model of adherence and colonization of intestinal tissues by enterotoxigenic strains of *Escherichia coli* isolated from humans. *Infect Immun* 52: 205-208.
 26. Svanborg-Edén C, Freter R, Hagberg L, Hull R, Hull S, Leffer H, Schoolnik G (1982) Inhibition of experimental ascending urinary tract infection by an epithelial cell-surface receptor analogue. *Nature* 298: 560-562.
 27. Johnson JR, Berggren T (1994) Pigeon and dove eggwhite protect mice against renal infection due to P fimbriated *Escherichia coli*. *Am J Med Sci* 307: 335-339.
 28. Roberts JA, Kaack B, Kallénius G, MWillby R, Winberg J, Svenson SB (1984) Receptors for pyelonephritogenic *Escherichia coli* in primates. *J Urol* 131: 163-168.
 29. Mouricout M, Petit JM, Carias JR, Julien R (1990) Glycoprotein glycans that inhibit adhesion of *Escherichia coli* mediated by K99 fimbriae: treatment of experimental colibacillosis. *Infect Immun* 58: 98-106.
 30. Fader RC, Davis CP (1980) Effect of piliation on *Klebsiella pneumoniae* infection in rat bladders. *Infect Immun* 30: 554-561.
 31. Mysore JV, Wigginton T, Simon PM, Zopf D, Heman-Ackah LM, Dubois A (1999) Treatment of *Helicobacter pylori* infection in rhesus monkeys using a novel antiadhesion compound. *Gastroenterology* 117: 1316-1325.
 32. Andrade JRC (1980) Role of fimbrial adhesiveness in guinea pig kerato conjunctivitis by *Shigella flexneri*. *Rev Microbiol* 11: 117-125.
 33. Idanpaan-Heikkilä I, Simon PM, Zopf D, Vullo T, Cahill P, Sokol K, Tuomanen E (1997) Oligosaccharides interfere with the establishment and progression of experimental pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis* 176: 704-712.
 34. Stromqvist M, Falk P, Bergström S, Hansson L, Lönnerdal B, Normark S, Hernell O (1995) Human milk kappa-casein and inhibition of *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric mucosa. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 21: 288-296.
 35. Schupbach P, Neeser JR, Golliard M, Rouvet M, Guggenheim B (1996) Incorporation of caseinoglycomacropeptide and caseinophosphopeptide into the salivary pellicle inhibits adherence of mutans streptococci. *J Dent Res* 75: 1779-1788.
 36. Cravioto A, Tello A, Villafan H, Ruiz J, del Vedovo S, Neeser J-R (1991) Inhibition of localized adhesion of enteropathogenic *Escherichia coli* to HEp-2 cells by immunoglobulin and oligosaccharide fractions of human colostrum and breast milk. *J Infect Dis* 163: 1247-1255.
 37. Vacca-Smith AM, Van Wuyckhuyse BC, Tabak LA, Bowen WH (1994) The effect of milk and casein proteins on the adherence of *Streptococcus mutans* to saliva-coated hydroxyapatite. *Arch Oral Biol* 39: 1063-1069.
 38. Mamo W, Froman G (1994) Adhesion of *Staphylococcus aureus* to bovine mammary epithelial cells induced by growth in milk whey. *Microbiol. Immunol* 38: 305-308.
 39. Andersson B, Porras O, Hanson LA, Lagergard T, Svanborg-Edén C (1986) Inhibition of attachment of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* by human milk and receptor oligosaccharides. *J Infect Dis* 153: 232-237.
 40. Roberts DD, Olson LD, Barile MF, Ginsburg V, Krivan HC (1989) Sialic acid-dependent adhesion of *Mycoplasma pneumoniae* to purified glycoproteins. *J Biol Chem* 264: 9289-9293.
 41. Johansson L, Johansson P, Miller-Podraza H (1999) Neu5Ac α 3Gal is part of the *Helicobacter pylori* binding epitope in polyglycosylceramides of human erythrocytes. *Eur J Biochem* 266: 559-565.
 42. Loveless RW, Feizi T (1989) Sialo-oligosaccharide receptors for *Mycoplasma pneumoniae* and related oligosaccharides of poly-N-acetyllactosamine series are polarized at the cilia and apical-microvillar domains of the ciliated cells in human bronchial epithelium. *Infect Immun* 57: 1285-1289.
 43. Liukkonen J, Haataja S, Tikkanen K, Kelm S, Finne J (1992) Identification of N-acetylneuraminyllactosamine (2-3) poly-N-acetyllactosamine glycans as the receptors of

- sialic acid-binding *Streptococcus suis* strains. J Biol Chem 267: 21105-21111.
44. Korhonen TK, Valtonen MV, Parkkinen J, Vaisanen-Rhen V, Finne J, Orskov F, Orskov I, Svenson SB, Makela PH (1985) Serotypes, hemolysin production, and receptor recognition of *Escherichia coli* strains associated with neonatal sepsis and meningitis. Infect Immun 48: 486-491.
45. Schroten H, Plogmann R, Hanisch FG, Hacker J, Nobis-Bosch R, Wahn V (1993) Inhibition of adhesion of S-fimbriated *E. coli* to buccal epithelial cells by human skim milk is predominantly mediated by mucins and depends on the period of lactation. Acta Paediatr 82: 6-11.
46. Ruiz-Palacios GM, Cervantes LE, Ramos P, Chavez-Munguia B, Newburg DS (2003) *Campylobacter jejuni* binds intestinal H(O) antigen (Fuca1, 2Gala1, 4GlcNAc), and fucosyloligosaccharides of human milk inhibit its binding and infection. J Biol Chem, in press.
47. Alugupalli KR, Kalfas S (1995) Inhibitory effect of lactoferrin on the adhesion of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Prevotella intermedia* to fibroblasts and epithelial cells. APMIS 103: 154-160.
48. Ondarza M (2016) Cactus Mucilages: Nutritional, Health Benefits and Clinical Trials Journal of Medical and Biological Science Research Vol. 2 (6): 87-103.
49. Ondarza M (2016) Guía de técnicas en Glicobiología: Un ejemplo práctico. Rev Iberoamericana Polímeros 17(3): 129-138.
50. Ondarza M, Higuera I (2016) Importancia biotecnológica de Frutillas de Berries en la Salud Humana. (Biotechnological importance of Berry fruits on Human Health). Revista Virtual Pro No.169, págs.1-18. Biotecnología e Industria. Medellín, Colombia.
51. Ondarza M, Sotelo F (1996) Neutral glycolipids in adult rabbit blood and analysis of their function as specific receptors for microorganisms, Biomedical Chromatography 10: 6.

LA DIHIDROLIPOAMIDA DESHIDROGENASA: ESTRUCTURA, FUNCIÓN Y PATOLOGÍA*

Gisselle Adriana Fuentes Sánchez y Raúl Arredondo Peter**

Laboratorio de Biofísica y Biología Molecular, Centro de Investigación en Dinámica Celular, Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Ave. Universidad 1001, Col. Chamilpa, 62210 Cuernavaca, Morelos, México. **Correo E: ra@uaem.mx

RESUMEN

La dihidrolipoamida deshidrogenasa (DHL) (EC 1.8.1.4) cataliza la oxidación de dos grupos sulfhidrilo de un residuo de lipolisina para dar lugar a un disulfuro cíclico y NAD(P)H. En eucariotes la DHL corresponde a la subunidad E₃ de los complejos piruvato deshidrogenasa (CPD), α -cetoglutarato deshidrogenasa (ACD) y deshidrogenasa de α -cetoácidos de cadena ramificada. La DHL es una proteína homodimérica formada por monómeros de 50 kDa, cada monómero de DHL contiene un dominio de unión a FAD (en donde se localiza el sitio activo redox), un dominio de unión a NAD(P)⁺, un dominio central y un dominio de dimerización. La DHL se ha detectado desde bacterias anaerobias estrictas hasta mamíferos. La función principal de la DHL en organismos aerobios es actuar como disulfuro oxidoreductasa en el CPD y ACD. Sin embargo, las DHLs también muestran actividad de diaforasa y de proteasa por lo que podrían funcionar en diversos aspectos del metabolismo celular. En el ser humano la deficiencia en la actividad de la enzima se debe a la sustitución Gli229Cis en la proteína DHL. Esta deficiencia se caracteriza por acidosis láctica, hipotonía, letargia y hepatomegalia, por lo que los recién nacidos afectados por la deficiencia en la actividad de DHL frecuentemente no sobreviven los primeros años de vida.

ABSTRACT

Dihydrolipoamide dehydrogenase (DLDH) (EC 1.8.1.4) catalyzes the oxidation of the two sulfhydryl groups of a lipolysine residue to form a disulfide bond and NAD(P)H. In eukaryotes DLDH corresponds to the E₃ subunit of the pyruvate dehydrogenase (PDC), α -ketoglutarate dehydrogenase (α -KGDH) and branched chain α -ketoacid dehydrogenase multienzyme complexes. DLDH is a homodimeric protein formed by monomers of approximately 50 kDa. Each DLDH monomer contains a FAD binding domain (in which the redox active site is located), a NAD(P)⁺ binding domain, a central domain, and a dimerization domain. DLDH has been detected from anaerobic bacteria to mammals. The main function of DLDH in aerobic organisms is to act as a disulfide oxidoreductase in PDC and α -KGDH although DLDHs have also been shown to exhibit diaphorase and protease activities which, indicates that DLDHs are involved in diverse aspects of the cell's metabolism. In humans, the deficiency in DLDH activity is due to a Gly229Cys substitution in the DLDH protein. This deficiency is characterized by lactic acidosis, hypotonia, lethargy and hepatomegaly so that newborns affected by the deficiency in DLDH activity frequently do not survive the first years of life.

PALABRAS

CLAVE:

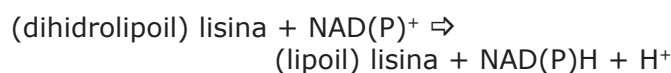
Cinética,
DHL,
DLD,
E₃.

KEY WORDS:

DLD,
DLDH,
E₃,
kinetics.

GENERALIDADES

La dihidrolipoamida deshidrogenasa (DHL) (EC 1.8.1.4), que también se conoce como dihidrolipoil deshidrogenasa y lipoamida deshidrogenasa, es una oxidoreductasa que cataliza la oxidación de dos grupos sulfhidrilo de un residuo de lipolisina (*i.e.* una lipoamida unida covalentemente a un residuo de lisina). Esta reacción da lugar a la formación de un disulfuro cíclico generando NAD(P)H a partir de la reducción de NAD(P)⁺ de acuerdo con la siguiente reacción (1):



En eucariotes la DHL lleva a cabo la misma reacción en los complejos piruvato deshidrogenasa (CPD) (EC 1.2.4.1), que genera acetil-CoA a partir de piruvato en el ciclo de Krebs, α -cetoglutarato deshidrogenasa (ACD) (EC 1.2.4.2), que genera succinil-CoA a partir de α -cetoglutarato en el ciclo de Krebs, y deshidrogenasa de α -cetoácidos de cadena ramificada (D α -CR), que lleva a cabo la oxidación de los aminoácidos leucina, isoleucina y valina (2). Estos complejos están formados por tres subunidades que se conocen como E₁, E₂ y E₃. Las subunidades E₁ (descarboxilasa) y E₂ (dihidrolipoil acetiltransferasa/succiniltransferasa) son homólogas en los tres complejos y, por lo tanto, tienen sustratos distintos aunque llevan a cabo reacciones similares. La subunidad E₃, o DHL, es la misma en los tres complejos por lo que su función es esencial en el metabolismo primario de las células. La DHL también forma parte del sistema de descarboxilación de glicina (SDG) (EC 1.4.4.2), el cual es un sistema multienzimático transitorio que se forma cuando la concentración de glicina es elevada. La DHL lleva a cabo la misma reacción de oxidación en el SDG y en los complejos CPD, ACD y D α -CR (3).

La DHL forma parte de la familia de las piridina disulfuro oxidoreductasas. Estas proteínas contienen FAD como grupo prostético y residuos de cisteína en el sitio activo redox, los cuales participan en la transferencia de electrones desde el sustrato reducido al FAD para dar lugar a FADH₂ y el producto oxidado. Con base en la similitud en la secuencia y estructura terciaria, estas enzimas se clasifican en dos clases: las piridina disulfuro oxidoreductasas de clase I (<http://www.ebi.ac.uk/interpro/entry/IPR012999>) y las piridina disulfuro oxidoreductasas de clase II (<http://www.ebi.ac.uk/interpro/entry/IPR000103>). Las piridina disulfuro oxidoreductasas de clase I incluyen a las glutatión reductasas (EC 1.8.1.7), tripanotión

reductasas (EC 1.6.4.8), mercurio (II) reductasas (EC 1.16.1.1) y DHLs. Estas enzimas contienen dos residuos de cisteína en el sitio activo redox. Las piridina disulfuro oxidoreductasas de clase II incluyen a las tioredoxina reductasas (EC 1.8.1.9), alquil hidropéroxido reductasas (EC 1.6.99.3) bacterianas y NADH:deshidrogenasas (EC 1.8.1.4) bacterianas. Estas enzimas contienen únicamente un residuo de cisteína en el sitio activo redox y, generalmente, son de menor tamaño que las piridina disulfuro oxidoreductasas de clase I.

Estructura de las DHLs

Las DHLs son proteínas homodiméricas formadas por monómeros de 50 kDa aproximadamente. Se ha determinado la estructura cristalográfica de la DHL de varios organismos, tal como las DHLs de *Pseudomonas aureginosa* (PDB ID 5U8U), *Sulfolobus solfataricus* (PDB ID 3L8K), *Trypanosoma cruzi* (PDB ID 2QAE), *Saccharomyces cerevisiae* (PDB ID 1JEH), *Pisum sativum* (PDB ID 1DXL) y *Homo sapiens* (PDB ID 1ZMD). La estructura de estas DHLs contiene cuatro dominios en cada subunidad: el dominio de unión a FAD que, a su vez, contiene el sitio activo redox, el dominio de unión a NAD(P)⁺, el dominio central y el dominio de dimerización que permite la formación de homodímeros (Fig. 1). Asimismo, las DHLs se agregan en unidades multiméricas cuando forman parte de complejos enzimáticos. Por ejemplo, el CPD de *Escherichia coli* contiene 12 subunidades de DHL (E₃), así como 24 subunidades de E₁ y 24 subunidades de E₂ (2) (Fig. 2).

Características cinéticas y función de las DHLs

La actividad de las DHLs consiste en transferir dos electrones de sustratos reducidos a diferentes aceptores oxidados mediante la formación de FADH₂. Los sustratos reducidos de las DHLs son diversos e incluyen a derivados del dihidrolipoil, NADH y otros análogos de piridín nucleótidos en la forma reducida, K₃Fe(CN)₆, azul de metileno, 2,6-diclorofenolindofenol, α -fenantrolina y vitamina K₃, entre otros. Sin embargo, las constantes cinéticas de las DHLs de diversos organismos hacia la dihidrolipoamida y el NAD⁺ son similares. Por ejemplo, el valor de K_m de la DHL de *Azotobacter vinelandii*, la levadura y el humano por la dihidrolipoamida y el NAD⁺ es 390 y 325 μ M, 700 y 400 μ M y 690 y 320 μ M, y el valor de k_{cat} de estas DHLs por estos sustratos es 420 y 420 s⁻¹, 430 y 430 s⁻¹ y 421 y 421 s⁻¹, respectivamente (4).

Función de las DHLs en el metabolismo prima-



Figura 1. Estructura cristalográfica de la DHLD de humano en la forma dimérica (PDB ID 1ZMD). Los dominios de unión a FAD, NAD(P)⁺, central y de dimerización del monómero de la izquierda se muestran con los colores verde, morado, azul y anaranjado, respectivamente. El monómero de la derecha se muestra con color pardo.

rio. Como se mencionó anteriormente, las DHLDs forman parte de los complejos multienzimáticos CPD, ACD y D α -CR, los cuales son esenciales en el metabolismo primario de las células aerobias. En estos complejos las DHLDs funcionan al oxidar dos grupos sulfhidrilo de un ácido dihidrolipóico, el cual se encuentra unido al ϵ -amino de un residuo de lisina

de una acetiltransferasa, en el caso del CPD (Fig. 3), o una succiniltransferasa, en el caso de ACD. Los electrones del ácido dihidrolipóico se transfieren a las cisteínas del sitio activo redox de DHLD. Posteriormente, los electrones son transferidos al FAD para reducirlo a FADH₂, lo que permite que las cisteínas del sitio activo redox formen un puente

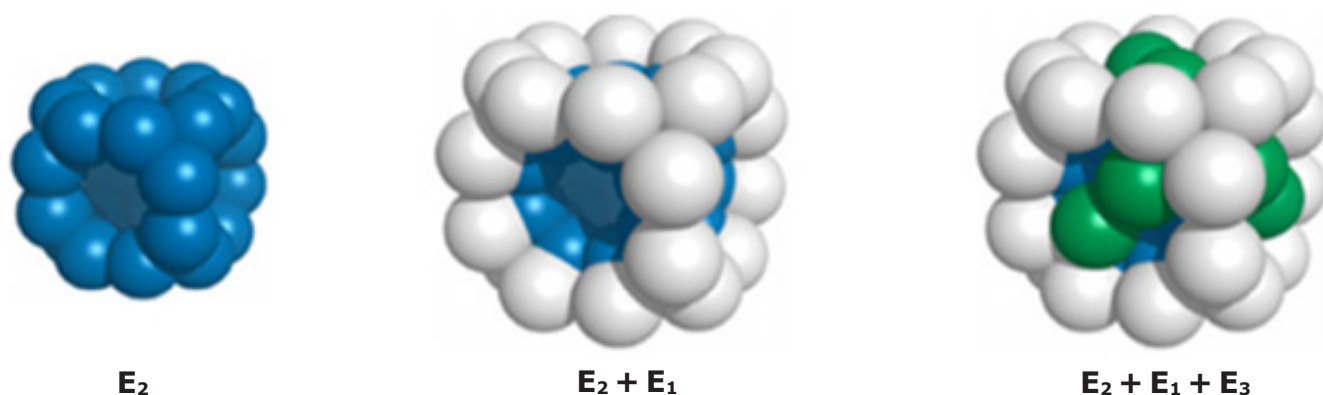


Figura 2. Modelo de la estructura cuaternaria del complejo piruvato deshidrogenasa (CPD) de *E. coli*. Las subunidades E₁, E₂ y E₃ se muestran con los colores blanco, azul y verde, respectivamente. Tomada de <http://watcut.uwaterloo.ca/webnotes/Metabolism/TCACycle.html>.

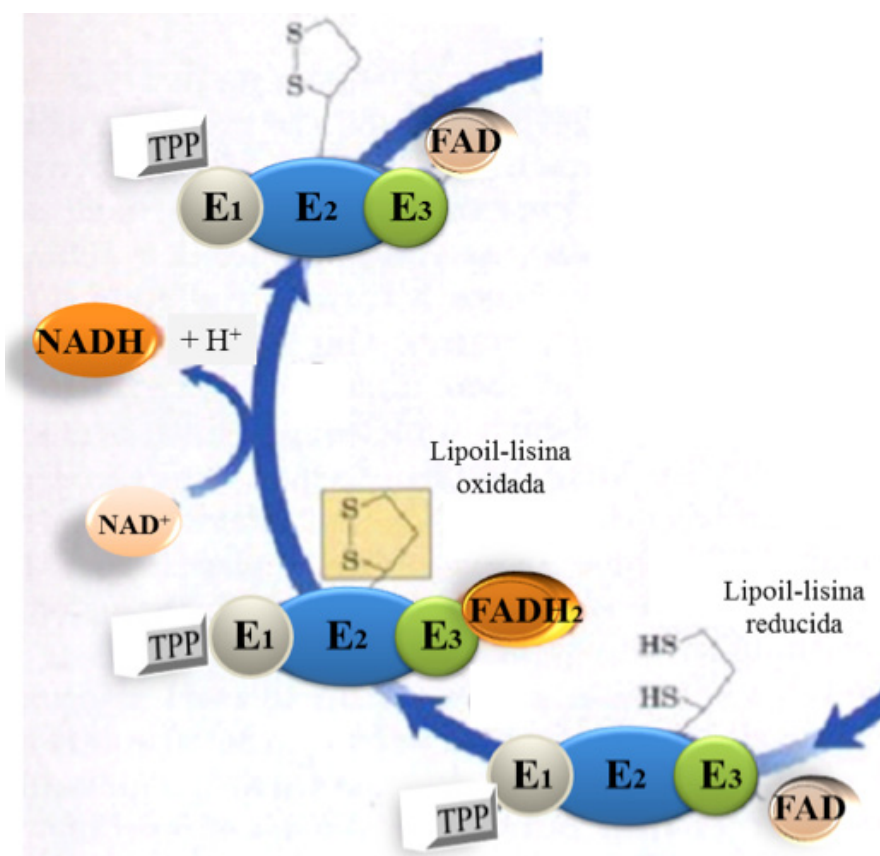


Figura 3.
Oxidación del
ácido dihidrolipóico
(en la lipoil-lisina
reducida) por la
subunidad E₃ (DHL)
del CPD. TPP,
tiamina pirofosfato.
Modificada de
referencia 2.

disulfuro (*i.e.* se genera un residuo de cistina). El aceptor final de electrones del FADH_2 es NAD(P)^+ , lo que genera ulteriormente NAD(P)H y FAD . Adicionalmente, las DHLs participan en el SDG, el cual se ensambla en las mitocondrias cuando se eleva la concentración de glicina, lo que sucede en algunas condiciones metabólicas, por ejemplo, durante la fotorrespiración de las plantas (3).

Funciones alternativas de las DHLs. Las DHLs son oxidoreductasas que llevan a cabo funciones que son importantes en el metabolismo primario y al mantener el equilibrio redox de las células. En los complejos multienzimáticos que se mencionaron anteriormente, las DHLs generan ácido lipóico y NAD(P)H a partir de ácido dihidrolipóico y NAD(P)^+ , sin embargo, se ha demostrado que la DHL homodimérica de *Mycobacterium tuberculosis* lleva a cabo la reacción opuesta, es decir, genera ácido dihidrolipóico y NAD(P)^+ a partir de ácido lipóico y NAD(P)H (5). Además, se ha reportado que las DHLs tienen actividad diaforasa ya que catalizan la oxidación de NAD(P)H a NAD(P)^+ al utilizar a diferentes aceptores de electrones, como es el O_2 , el hierro en su estado férrico (Fe^{3+}), el óxido nítrico y la ubiquinona (6-8).

El estado dimérico de las DHLs cambia al es-

tado monomérico o tetramérico según el pH de la matriz mitocondrial (9). En estas condiciones, las DHLs diméricas y tetraméricas muestran actividad de DHL y las DHLs monoméricas muestran actividad diaforasa. Por lo tanto, la función de las DHLs (*e.g.* en el metabolismo primario u otras vías metabólicas) depende de las condiciones fisiológicas de las células ya que estas condiciones determinan el estado de multimerización de las DHLs. Recientemente se reportó que la DHL de ratón, de cerdo y de humano funciona como proteasa en condiciones que desestabilizan a los homodímeros de estas proteínas, y que esta actividad se inhibe en presencia de inhibidores de serina-proteasas y en las mutantes DHL Ser456Ala y DHL Glu431Ala (10). No obstante, aún se desconoce el contexto fisiológico en el cual las DHLs funcionan como proteasas. También se ha reportado la existencia de una DHL que está asociada a la membrana periplasmática de *E. coli*. Existen evidencias que sugieren que esta proteína está involucrada en el transporte de azúcares y otros solutos a través de la membrana (11), aunque aún no se ha propuesto el mecanismo para esta actividad. Finalmente, se ha reportado que las DHLs funcionan como reductasas de

las leghemoglobinas y otras fitoglobinas férricas (Lbs³⁺ y Fitogbs³⁺, respectivamente) (12-14). Esta actividad es importante ya que mantiene a las Fitogbs en el estado reducido (Fitogbs²⁺), que es cuando estas proteínas unen reversiblemente al O₂ para transportarlo en las células vegetales.

Distribución de las DHLDs en los seres vivos

Las DHLDs de microorganismos anaerobios. Se han aislado DHLDs a partir de las bacterias anaerobias estrictas acetogénicas *Clostridium* y *Peptostreptococcus* (15), *Eubacteria acidaminophilum* (16) y *Pelobacter carbinolicus* (17). Asimismo, se han identificado DHLDs en bacterias anaerobias facultativas, como son *Aeromonas*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus faecalis*, *S. pneumoniae* (18), *Serratia marcescens* (19) y *Azotobacter vinelandii* (20). Las DHLDs de bacterias anaerobias estrictas o facultativas son dímeros que están formados por dos subunidades idénticas que contienen una molécula de FAD y dos residuos de cisteínas en el sitio activo redox. En estos organismos, la masa molecular de cada monómero de DHLD es 50 a 56 kDa, con la excepción de la DHLD de *E. acidaminophilum* cuya masa molecular es 34.5 kDa.

Las DHLDs de microorganismos aerobios. Se han identificado DHLDs en diversas bacterias aerobias, como son *E. coli* (21), *Bacillus subtilis* (22) y *M. tuberculosis* (23). También se han identificado DHLDs en arqueobacterias, como es *Halobacterium halobium* (24), y en los protoctistas *T. brucei* (25), *Phytophthora erythroseptica* y *Pythium ultimum* (26). En 1965 Wren y Massey (27) purificaron y caracterizaron la DHLD de *S. cerevisiae*, y ese mismo año Misaka y colaboradores (28) identificaron la DHLD de *Candida krusei*. Al igual que las DHLDs de las bacterias anaerobias, la DHLD de estos hongos unicelulares es un homodímero cuyas subunidades contienen una molécula de FAD, conservan los dos residuos de cisteína del sitio activo redox y contienen los dominios que caracterizan a las DHLDs (Fig. 1).

Las DHLDs de microorganismos fotosintéticos. En 1992 Serrano y colaboradores (29) purificaron y caracterizaron la DHLD de las cianobacterias *Synechococcus* sp. P.C.C. 630, *Calothrix* sp. P.C.C. 7601 y *Anabaena* sp. P.C.C. 7119. Cinco años después se reportó la existencia de una DHLD asociada a la membrana citoplasmática de la cianobacteria *Synechocystis* sp. P.C.C. 6803 (30). La masa molecular de la DHLD dimérica de estos microorganismos corresponde a aproximadamente 104 kDa, con subunidades de 52 kDa que contienen una molécula de FAD.

Las DHLDs de eucariotos multicelulares. La primera DHLD de eucariotos multicelulares se aisló en 1940 por Straub (31). Esta DHLD provenía de miocitos de toro y en ese momento, no se reconoció por su papel como deshidrogenasa sino por su actividad diaforasa. Posteriormente, en 1960 Massey y colaboradores (1) aislaron y caracterizaron la DHLD de miocitos de cerdo. Estos autores demostraron que la DHLD de miocitos porcinos es una flavoproteína que es idéntica a la flavoproteína aislada por Straub. Subsecuentemente se aisló la DHLD del hígado y riñón de toro y cerebro de cerdo. La DHLD humana (Fig. 1) se aisló en 1966 por Ide y colaboradores (32). La caracterización de la DHLD humana mostró que esta proteína es un homodímero de 138 kDa cuyas características cinéticas y espectrales son similares a las características de las DHLDs de hígado bovino, miocitos porcinos y bacterias.

En las plantas las DHLDs no se identificaron inicialmente como DHLDs sino como reductasas de las Lbs³⁺ (33). Entre las DHLDs vegetales que se conocen se ha caracterizado la DHLD mitocondrial de *Spinacia oleracea*, la cual es una proteína de 102 kDa que contiene una molécula de FAD por cada subunidad y cuyas propiedades cinéticas son similares a las propiedades de la DHLD de *E. coli* y humano (34). Además, se ha cristalizado la DHLD mitocondrial de *Pisum sativum* (PDB ID 1DXL), la cual es un homodímero de 100 kDa cuyos monómeros contienen un dominio de unión a FAD, un dominio de unión a NAD(P)⁺ y un dominio de dimerización (35). Finalmente, se han identificado dos genes *dhld* mitocondriales en *Arabidopsis thaliana*. Estos genes se expresan de manera diferencial según el órgano de la planta y la exposición a la luz. Con base en el patrón de expresión de estos genes, se ha propuesto que la proteína codificada por uno de estos genes forma parte del CPD y que la proteína codificada por el otro gen forma parte del SDG de *A. thaliana* (36).

Patología de las DHLDs en humanos

La actividad de DHLD es esencial para el funcionamiento del CPD y ACD del ciclo de Krebs, por lo que la deficiencia de esta actividad tiene consecuencias graves en el individuo afectado por este padecimiento. La deficiencia en la actividad de DHLD resulta de la sustitución 685G→T en el gen *dhld* (que corresponde a la sustitución Gli229Cis en la proteína DHLD) (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK220444/table/dld-def.T.dld_pathogenic_variants_discus/?report=objectonly) cuando se presenta en condiciones de homocigosis. La

deficiencia en la actividad de DHLD se caracteriza por acidosis láctica poco después del nacimiento, hipotonía y letargia durante la infancia, así como hepatomegalia. Los recién nacidos afectados por la deficiencia en la actividad de DHLD frecuentemente no sobreviven los primeros años de vida, sin embargo, aquellos que sobreviven (hasta por 20 a 30 años) presentan retraso en el desarrollo físico y problemas neurológicos, como son espasticidad, ataxia y convulsiones. La deficiencia en la actividad de DHLD se diagnostica cuando existen antecedentes familiares de este padecimiento (debido a su carácter hereditario) y mediante análisis clínicos que muestren que los complejos

CPD y ACD funcionan deficientemente (lo cual se detecta por la presencia de acidosis láctica y niveles elevados de α -cetoglutarato y ceto-ácidos en la orina y leucina, isoleucina, valina y alo-isoleucina en el plasma). El tratamiento de pacientes con deficiencia en la actividad de DHLD incluye restringir el consumo de leucina, isoleucina y valina, lo que evita la acumulación de estos aminoácidos, los cuales, en condiciones normales, son oxidados por el complejo D α -CR (ver la sección Generalidades), así como suplementar la dieta del paciente con dicloroacetato, el cual estimula la actividad del CPD (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK220444/>). 

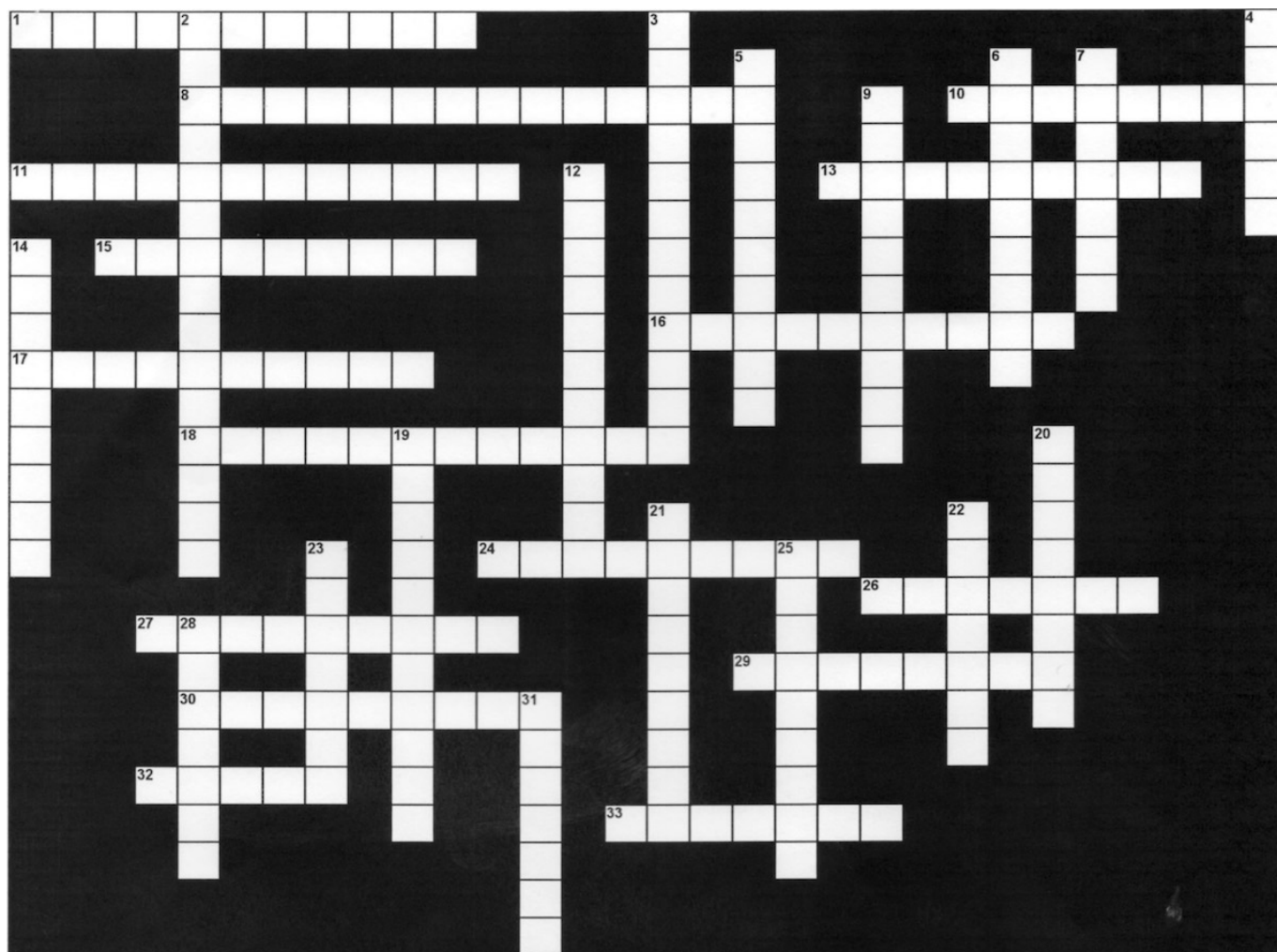
REFERENCIAS

1. Massey V, Gibson Q H, Veeger C (1960) Intermediates in the catalytic action of lipoyl dehydrogenase (diaphorase). *Biochem J* 77: 341-351.
2. Lehninger A L, Nelson D L, Cox M M (2004) *Principles of Biochemistry*, 4ta ed., W. H. Freeman and Company, U.S.A.
3. Douce R, Bourguignon J, Neuburger M, Rebeille F (2001) The glycine decarboxylase system: a fascinating complex. *Trends Plant Sci* 6: 167-176.
4. Kim H.-M. (1996). Approaches to a reaction mechanism for soybean ferric leghemoglobin reductase. Tesis de doctorado. Universidad de Nebraska en Lincoln, USA. Número UMI 9700093.
5. Bryk R, Lima C D, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Nathan C (2002) Metabolic enzymes of mycobacteria linked to antioxidant defense by a thioredoxin-like protein, *Science* 295: 1073-1077.
6. Igamberdiev A U, Bykova N V, Ens W, Hill, R D (2004) Dihydrolipoamide dehydrogenase from porcine heart catalyzes NADH-dependent scavenging of nitric oxide. *FEBS Lett* 568: 146-150.
7. Petrat F, Paluch S, Dogruoz E (2003) Reduction of Fe(III) ions complexed to physiological ligands by lipoyl dehydrogenase and other flavoenzymes *in vitro*. *J Biol Chem* 278: 46403-46413.
8. Xia L, Bjornstedt M, Nordman T, Eriksson L C, Olsson, J M (2001) Reduction of ubiquinone by lipoamide dehydrogenase. An antioxidant regenerating pathway. *Eur J Biochem* 268: 1486-1490.
9. Klyachko N L, Shchedrina V A, Efimov A V, Kazakov S V, Gazaryan I G, Kristal B S, Brown A M (2005) pH-dependent substrate preference of pig heart lipamide dehydrogenase varies with oligomeric state-response to mitochondrial matrix acidification, *J Biol Chem* 280: 16106-16114.
10. Babady N E, Pang Y, Elpeleg O, Grazia I (2007) Cryptic proteolytic activity of dihydrolipoamide dehydrogenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 6158-6163.
11. Connaris H, Chaudhuri J B, Danson M J, Hough D W (2006) Expression, reactivation and purification of enzymes from *Haloferax volcanii* in *Escherichia coli*. *Biotechnol Bioeng* 64: 648-655.
12. Gopalasubramaniam S K, Kondapalli K C, Millán-Pacheco C, Pastor N, Stemmler T L, Moran J F, Arredondo-Peter, R (2013) Soybean dihydrolipoamide dehydrogenase (ferric leghemoglobin reductase 2) interacts with and reduces ferric non-symbiotic hemoglobin 1. *ScienceJet* 2: 33.
13. Ji L, Becana M, Sarath G, Shearman L, Klucas R V (1994) Overproduction in *Escherichia coli* and characterization of soybean ferric leghemoglobin reductase. *Plant Physiol* 106: 203-209.
14. Saari L L, Klucas R V (1984) Ferric leghemoglobin reductase from soybean root nodules. *Arch Biochem Biophys* 231: 102-113.
15. Dietrichs D, Andreesen J R (1990) Purification and comparative studies of dihydrolipoamide dehydrogenase from the anaerobic, glycine-utilizing bacteria *Peptostreptococcus glycinophilus*, *Clostridium cylindrosporum*

- and *Clostridium sporogenes*. *J Bacteriol* 172: 243-251.
16. Freudenberg W, Dietrichs D, Lebertz H, Andreesen J R (1988) Isolation of an atypically small lipoamide dehydrogenase involved in the glycine decarboxylase complex from *Eubacterium acidaminophilum*. *J Bacteriol* 171: 1346-1354.
 17. Opperman F B, Steinbuchel A (1994) Identification and molecular characterization of the ACO genes encoding the *Pelobacter carbinolicus* acetoin dehydrogenase enzyme system. *J Bacteriol* 176: 469-485.
 18. Smith A W, Roche H, Trombe M C, Briles D E, Hakansson A (2002) Characterization of the dihydrolipoamide dehydrogenase from *Streptococcus pneumoniae* and its role in pneumococcal infection. *Mol Microbiol* 44: 431-448.
 19. Scouten W H, McManus J R (1971) Microbial lipoamide dehydrogenase. Purification and some characteristics of the enzyme derived from selected organisms. *Biochim Biophys Acta* 227: 248-263.
 20. Bresters T W, De Abreu R A, De Kok A, Visser J, Veeger C (1975) The pyruvate dehydrogenase complex from *Azotobacter vinelandii*. I. Purification and properties. *Eur J Biochem* 59: 335-345.
 21. Reed L J, Koike M, Lewitch M E, Leach F R (1958) Studies on the nature and reactions of protein bound lipoic acid. *J Biol Chem* 232: 143-158.
 22. Huang M, Oppermann F B, Steibuchel A (1999) Biochemical and molecular characterization of the *Bacillus subtilis* acetoin catabolic pathway. *J Bacteriol* 181: 3837-3841.
 23. Goldman D S, Bastarrachea F, Anderson D G (1961) Enzyme systems in the mycobacteria. *J Bacteriol* 82: 94-100.
 24. Danson M J, McQuattie A (1986) Dihydrolipoamide dehydrogenase from halophilic Archaeobacteria: Purification and properties of the enzyme from *Halobacterium halobium*. *Biochemistry* 25: 3880-3884.
 25. Else A J, Hough D W, Danson M J (1993) Cloning, sequencing, and expression of *Trypanosoma brucei* dihydrolipoamide dehydrogenase. *Eur J Biochem* 212: 423-429.
 26. Fhermann H, Veeger C (1974) Lipoamide dehydrogenase of the photopathogenic fungi *Phytophthora erythroseptica* and *Pythium ultimum* differences in conformation and kinetics. *Biochim Biophys Acta* 350: 292-303.
 27. Wren A, Massey V (1965) Lipoyl dehydrogenase from *Saccharomyces cerevisiae* I. Purification and some properties. *Biochim Biophys Acta* 110: 329-336.
 28. Misaka E, Kawahra Y, Nakanishi K (1965) Studies on menadione reductase of Baker's yeast. *J Biochem* 58: 436-443.
 29. Serrano A (1992) Purification, characterization and function of dihydrolipoamide dehydrogenase from the cyanobacterium *Anabaena* sp. strain P.C.C. 7119. *Biochem J* 288: 823-830.
 30. Engels A, Pistorius E K (1997) Characterization of a gene encoding dihydrolipoamide dehydrogenase of the cyanobacterium *Synechocystis* sp. strain PCC 6803. *Microbiology* 143: 3543-3553.
 31. Straub F (1940) Crystalline lactic dehydrogenase from heart muscle. *Biochem J* 34: 483-486.
 32. Ide S, Hayakawa T, Okabe K (1966) Lipoamide dehydrogenase from human liver. *J Biol Chem* 242: 54-60.
 33. Ji L, Wood S, Becana M, Klucas R V (1991) Purification and characterization of soybean root nodule ferric leghemoglobin reductase. *Plant Physiol* 96: 32-37.
 34. Matthews J, Reed L J (1963) Purification and properties of a dihydrolipoic dehydrogenase from *Spinacia oleracea*. *J Biol Chem* 238: 1869-1876.
 35. Bourguignon J, Macherel D, Neuburger M, Douce R (1992) Isolation, characterization, and sequence analysis of a cDNA clone encoding L-protein, the dihydrolipoamide dehydrogenase component of the glycine cleavage system from pea-leaf mitochondria. *Eur J Biochem* 204: 865-873.
 36. Lutziger I, Oliver D J (2001) Characterization of two cDNAs encoding mitochondrial lipoamide dehydrogenase from *Arabidopsis*. *Plant Physiol* 127: 615-623.

CRUCIBIOQ[®] NUTRICIÓN

Yolanda Saldaña Balmori
Correo E: balmori@bq.unam.mx



HORIZONTALES

- 1** Cuando en este orgánulo el aumento del amoníaco, estimula la aminación del α -cetoglutarato y forma glutamato, la vía de los ácidos tricarbónicos se deprime con la consecuente alteración en la producción de ATP, debido a ello la energía de que dispone el cerebro se ve disminuida, lo que ocasiona alteraciones críticas

en el tejido neuronal que pueden conducir a la muerte.

- 8** Las condiciones que propician este cuadro son: la ingesta elevada de colesterol y de ácidos grasos saturados ya que disminuyen la expresión del receptor de LDL debido al aumento de colesterol en los hepatocitos; los nutrientes que pueden proteger al organismo de esta patología son las grasas con ácidos grasos poliinsaturados ω -6 y ω -3, estos últimos reducen los triacilglicéridos al disminuir la síntesis de VLDL.

- 10** En los hepatocitos de mamífero se puede realizar la formación de una doble _____ entre los carbonos 9-10 del ácido esteárico, mas no así las de las posiciones 12-13 y 15-16 (ácidos linoleico y linolenico), y debido a las múltiples funciones que desempeñan como darle fluidez a la membrana al formar parte de los fosfolípidos, participar en la síntesis de prostaglandinas, entre otros, es indispensable consumir alimentos que los contengan.
- 11** Proteína formada por 244 aminoácidos, tiene la función de estimular la utilización de glucosa en el músculo, aumenta la sensibilidad a la insulina, aumenta la oxidación de ácidos grasos en músculo e hígado, cuando sus concentraciones son bajas se relacionan con resistencia a la insulina, disfunción endotelial, estrés oxidativo y esteatosis, mientras que cuando son altas disminuye la obesidad y el riesgo de diabetes tipo 2.
- 13** El amoniaco desprendido de los aminoácidos mediante la reacción de desaminación es tóxico y en la sangre es transportado en forma de glutamina por la acción de la _____ específica en presencia de ATP, el grupo amida transportado es un componente importante que participa en la constitución de un gran número de moléculas entre otras las bases nitrogenadas; por otro lado, la reacción inversa es catalizada por la glutaminasa y con el concurso de estas dos enzimas se regula el flujo de NH_4^+ hacia su utilización o excreción vía renal.
- 15** Macromoléculas presentes en la dieta y debido a ello el organismo puede cumplir con múltiples funciones, como la estructural ya que algunas forman parte de músculos, tendones; otra función es la de defensa pues los anticuerpos tienen esta estructura; la función catalítica está representada por las enzimas, además de que otras son transportadoras, reguladoras, informáticas, participan en la transmisión nerviosa, en la motilidad celular o tienen una función hormonal.
- 16** Vitamina que el humano puede obtener a partir de dos fuentes, una de ellas es mediante la ingesta directa proveniente de alimentos que la contengan como son: leche, yema de huevo, atún, sardina, hígado y múltiples cereales, o bien por la transformación de intermediarios de las vías de síntesis del colesterol o del ergosterol debido a la exposición a los rayos solares UV; es la encargada de la absorción intestinal de calcio y fósforo, de la regulación de sus niveles en sangre entre otras, además de que contribuye a la formación y mineralización del hueso; cuando su presencia en ellos es deficiente, éstos se debilitan pudiéndose generar malformaciones irreversibles. Se ha encontrado que las personas con niveles satisfactorios de esta vitamina tienen telómeros más largos que sus coetáneos con menor tamaño y que cuando esto último ocurre es más ostensible el envejecimiento.
- 17** Un individuo está en _____ nitrogenado cuando la excreción de nitrógeno en forma de urea, ácido úrico y creatinina por vía urinaria es sensiblemente el mismo al ingerido en las proteínas de su dieta.
- 18** Así se define al estado nutricional deficiente, los individuos que la padecen tienen un IMC inferior a 18.5 kg/m^2 y la mortalidad de pacientes con un valor de $10\text{-}13 \text{ kg/m}^2$ es cuatro veces mayor que la de un individuo sano, las consecuencias de este estado son: disminución en la síntesis de proteínas, en la actividad de la Na^+/K^+ -ATPasa, así como en el transporte de glucosa, puede existir hígado graso, depresión, apatía, hipotermia, disminución de la función renal y anorexia entre otras.
- 24** Aminoácido proteico que por descarboxilación da lugar a la histamina, sustancia liberada por las células del sistema inmune durante una reacción alérgica; además de que participa en la constitución del grupo heme de la hemoglobina ya que la quinta valencia del fierro está unida al nitrógeno del aminoácido proximal y el sexto por el nitrógeno del aminoácido distal o por oxígeno molecular.
- 26** Base nitrogenada que junto con la ribosa constituye la vitamina B_2 , forma parte del mono y dinucleótido que intervienen en reacciones de oxido-reducción por transferencia de un par de hidrógenos; la succinato deshidrogenasa cataliza en la presencia del dinucleótido la oxidación del sustrato para formar fumarato; en su forma oxidada tienen un máximo de absorción entre 370 y 440 nm y en su forma reducida tienen un máximo de absorción cercano a 360 nm.
- 27** Es el polisacárido mediante el cual se almacena principalmente en el hígado de los vertebrados la energía que proviene de los carbohidratos, mismo que se degrada cuando el aporte de glucosa es insuficiente.
- 29** Aminoácido que es esencial en las etapas críticas del desarrollo, se produce en el ciclo de la urea cuando en el citosol el argininosuccinato libera al fumarato, posteriormente se rompe en urea y ornitina.
- 30** Muchos de los aminoácidos son susceptibles de transformarse en cetoácidos y ceder su grupo

amino al α -cetoglutarato para convertirse en glutamato en presencia de enzimas como de la aspartato aminotransferasa (AST) y de la alanina aminotransferasa (ALT), en todos los casos la coenzima participante es el fosfato de _____ que es un aceptor transitorio y transportador del grupo amino.

- 32** Se encuentra en legumbres, verduras, frutas y cereales; está constituida por hidratos de carbono no digeribles por el humano tales como la celulosa, la pectina, la lignina y los β -glucanos, su función es propiciar la motilidad intestinal y conjuntar los productos de desecho en las heces.
- 33** La ghrelina es una _____ secretada por el estómago que estimula a las neuronas del núcleo arqueado hipotalámico para la liberación del neuropéptido Y que provoca el apetito, su nivel disminuye después de la ingesta alimenticia, además se sabe que favorece la acumulación de lípidos en la grasa visceral al provocar la sobreexpresión de los genes que participan en la retención de los lípidos, este cúmulo está relacionado con riesgo de hipertensión, hígado graso, diabetes tipo 2 y aumenta la posibilidad de desarrollar resistencia a la insulina.

VERTICALES

- 2** Vitamina participante del complejo B, tiene una estructura tetrapirrólica con un átomo de cobalto, se encuentra presente en alimentos cárnicos, pescado, vísceras, mariscos huevos y productos lácteos; dentro de las principales funciones que desempeña en el humano es la de estimular la madurez de los eritrocitos durante la eritropoyesis, participar en la síntesis de neurotransmisores y en el mantenimiento de la vaina de mielina en el sistema nervioso; su deficiencia en adultos generalmente no depende de su ausencia en la dieta sino a defectos en la absorción o transporte sumado a malnutrición, lo que puede ocasionar anemia megaloblástica.
- 3** Los grupos amino que han sido eliminados de los aminoácidos por transaminación y son recibidos por el α -cetoglutarato para transformarse en glutamato, son desprendidos de éste como NH_4^+ por el proceso de _____ oxidativa mediante una deshidrogenasa que requiere NAD^+ y que se encuentra en todos los tejidos de los mamíferos
- 4** Los ácidos _____ son las moléculas que proporcionan mayor cantidad de energía por gramo en los seres humanos, en presencia de O_2 son catabolizados hasta CO_2 y H_2O en el interior de las mitocondrias por el proceso de β -oxidación, en corazón e hígado pueden llegar a proporcionar hasta el 80% de las necesidades energéticas.
- 5** Son los aminoácidos participantes de las proteínas que obligatoriamente deben ser consumidos en la dieta ya que en la especie humana no se pueden sintetizar, ellos son histidina, metionina, lisina, leucina, isoleucina, triptófano, fenilalanina, treonina, valina y la arginina que sólo es indispensable su ingesta en las etapas críticas del desarrollo.
- 6** Proceso mediante el cual el organismo puede disponer entre otros, de los aminoácidos contenidos en las proteínas; éste se inicia cuando en el estómago, la pepsina rompe a la macromolécula en polímeros de menor peso molecular, los que al pasar al duodeno y por la acción de la tripsina, la quimotripsina y la elastasa son rotos en polipéptidos, posteriormente, las exopeptidasas -carboxi y aminopeptidasas- son las encargadas de degradarlos hasta dipéptidos, tripéptidos y aminoácidos.
- 7** Se sugiere que los lactantes menores de un año deben consumir diariamente 2 gramos de proteína por kilogramo de peso; los niños de 1 a 10 años lo ideal sería 1.2 gramos por kilogramo de peso; los adolescentes 1.0 gramo por kilogramo de peso, mientras que en el embarazo y la lactancia la mujer debe consumir de 20 a 30 gramos extra a los 0.8 gramos por kilogramo diario, ya que en todas estas situaciones se encuentran en _____ nitrogenado positivo
- 9** Es un aminoácido esencial precursor metabólico de la serotonina -que está involucrado en la regulación del sueño, de la melatonina -hormona que entre otras funciones regula el reloj biológico- y de la niacina componente participante del NAD^+ y NADP^+ ; se encuentra presente en huevo, leche, cereales, carnes rojas, pollo, pescado, almendras y semillas de girasol y calabaza, principalmente.
- 12** Según el destino de oxidación de los aminoácidos se han clasificado en dos grupos: glucogénicos y _____, los siguientes se degradan por ambas vías: isoleucina, lisina, fenilalanina, triptófano, tirosina; la leucina sólo por esta vía, mientras que el resto de estas estructuras nitrogenadas son glucogénicos.
- 14** El sistema _____ del recién nacido es inmaduro y depende de las proteínas presentes en la leche materna como son las inmunoglobulinas, las enzimas como lisozima y lacto-

peroxidasa, las que están unidas al fierro como lactoferrina y transferrina, así como los factores de crecimiento epidérmico (EGFs), transformante β (TGF- β) entre otros, además de la hormonas y neuropéptidos de crecimiento; todas estas moléculas contribuyen, unas a combatir posibles infecciones y otras intervienen en la maduración de los sistemas inmunológico e intestinal del neonato.

- 19** Con este término se designa a un grupo de vitaminas formadas por un anillo cromo y una larga cadena lateral que se encuentran en una gran cantidad de alimentos como los aceites de soya, cacahuete, algodón y girasol, además en huevo, garbanzo, lentejas y algunos cereales; su principal función es la de proteger a los ácidos grasos poliinsaturados de los fosfolípidos de la membrana o de las lipoproteínas, los que por la acción de los radicales libres son susceptibles del fenómeno de la lipoperoxidación que conduce a la disminución o pérdida de sus funciones.
- 20** A excepción de la ocasionada por daño hipotalámico, esta enfermedad generalmente es el resultado del desequilibrio entre la ingesta alimenticia y la actividad física y los riesgos que para la salud tiene están asociados con diversos sistemas: cardiovascular (cardiopatías coronarias, hipertensión, etc.), endócrino (diabetes tipo 2, síndrome de ovario poliquístico, etc.) gastrointestinal (hepatopatía grasa no alcohólica, reflujo esofágico, etc.), respiratorio (apnea, asma), locomotor (artrosis, gota), genitourinario (cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, etc.).
- 21** En función de la cantidad de proteína ingerida y de la excreción este elemento, se puede saber si el individuo se encuentra en equilibrio o su balance es positivo o negativo, ya que la cantidad de él presente en las proteínas representa el 16 %.
- 22** Vitamina que en su forma de pirofosfato participa como coenzima de varias enzimas, entre

otras de la piruvato descarboxilasa y de la α -cetoglutarato deshidrogenasa, su carencia es responsable de patologías como el beriberi (alteraciones en sistema gastrointestinal, cardiovascular y neurológico) y la encefalopatía de Wernicke conectado con el síndrome de Korsakoff, el segundo es la fase crónica de la primera y se caracteriza por pérdida memoria, mitomanía, alteraciones cardíacas, vasculares y del sistema nervioso; su etiología es variada: alcoholismo, cáncer, deficiencias nutricionales, trasplantes, SIDA, etc.

- 23** En la estructura mitocondrial, el piruvato es convertido en oxalacetato por la acción de la carboxilasa específica y la presencia de esta vitamina que fija al CO_2 , la presencia de ATP es indispensable ya que proporciona la energía necesaria al romperse en ADP y Pi.
- 25** El conjunto de factores tanto genéticos, como la edad, el entorno, la actividad física, la ausencia de enfermedad, la disponibilidad, variedad y sabor de los alimentos, son los determinantes para definir si la _____ de una persona es la adecuada o no, ya que los requerimientos son propios de cada individuo.
- 28** Es una proteína que junto con la adiponectina es producida por el tejido adiposo, su secreción depende de la masa del tejido y del tamaño de los adipocitos, su expresión genética está regulada por la ingesta alimenticia y los requerimientos energéticos; su función es la de estimular la cinasa activada por AMPK, propiciando la oxidación de los ácidos grasos y disminuyendo la lipogénesis, del mismo modo disminuye el depósito graso en hígado y músculo.
- 31** Con este término se engloba al conjunto de compuestos orgánicos entre los que se incluyen a los ácidos grasos, mono, di y triacilgliceroles, fosfolípidos, eicosanoides, esteroides, ésteres de esteroides, carotenoides, vitaminas liposolubles, alcoholes, grasos y ceras.

¡ABRACADABRA, EL APARATO DE GOLGI SE GENERA DE NOVO!

Fátima Eréndira Benítez Ramírez

Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México
Ciudad Universitaria, 04510, México, D.F. Correo E: fatimabr.314@gmail.com

En la célula eucarionte, el Aparato de Golgi se encarga de modificar, almacenar y empaquetar proteínas que van a ser exportadas. A pesar de su amplio estudio aún se desconocen los detalles de su biogénesis. Para resolver esto, el equipo del Dr. P. Ronchi propone un modelo de biogénesis *de novo* donde la vía de secreción por sí misma permite el autoensamblaje de vesículas para la formación de un nuevo Aparato de Golgi.

PALABRAS CLAVE: Biogénesis, Aparato de Golgi, vía de secreción, nanocirugía láser.

La célula eucariota posee compartimentos u organelos rodeados por una membrana lipoproteica, como el retículo endoplásmico (RE), vesículas y el aparato de Golgi. En estos compartimentos tiene lugar la vía de secreción, proceso que inicia con la síntesis de proteínas en los ribosomas del RE. Para continuar el viaje, las proteínas recién hechas se agrupan para su exportación en los sitios de salida del RE (ERES por siglas en inglés) donde se alojan dentro de bolsas móviles llamadas vesículas que brotan de los ERES con dirección al aparato de Golgi. Posteriormente las membranas de la vesícula y la del aparato de Golgi se fusionan, así las proteínas se introducen para modificarse químicamente, almacenarse y/o empaquetarse para su destino celular final.

El posicionamiento y traslado de compartimentos es dirigido por un componente celular denominado microtúbulos, que funcionan como autopistas para organelos que serían como autos.

Por lo tanto, la adquisición y conservación de la forma y funcionalidad del sistema membranal de la vía de secreción depende de la integración exquisita de la salida proteica del RE, la distribución micro-tubular que guía el movimiento vesicular y el procesamiento de proteínas en el aparato de Golgi. (Fig. 1A)

El aparato de Golgi es un organelo de particular importancia en la vía de secreción. A pesar de su amplio estudio aún se desconocen los detalles de la generación de su compleja estructura. Sin embargo, se han propuesto dos mecanismos alternativos. El primero plantea un ensamblaje de copias a partir de un molde de proteínas características del aparato

de Golgi, donde el molde actúa como semilla para la biogénesis. El segundo es un modelo de auto-organización que postula que el aparato de Golgi es capaz de formarse *de novo* como resultado de la unión de membranas de vesículas salientes del RE.

Para dilucidar el mecanismo de biogénesis, el Dr. P. Ronchi y colaboradores del Laboratorio de Biología Molecular Europea eliminaron el aparato de Golgi de células por nano cirugía láser (técnica que utiliza un láser para realizar cortes mil millones de veces menores que un metro, precisión que evita el daño a otras estructuras celulares) y monitorearon su biogénesis. El grupo identificó que después de la eliminación del aparato de Golgi, las proteínas destinadas a él, se acumulan en el RE debido a una disminución en el número de ERES y además se producen vesículas sin direccionalidad lo cual causa que sean rápidamente reabsorbidas por el RE, indicando una baja eficiencia en la salida proteica del RE (Fig. 1B). Eventualmente las vesículas adquieren direccionalidad, se encuentran y unen una con otra, lo cual resulta en la formación de estructuras más largas y estables. Posteriormente se restaura la salida del RE debido al aumento en el número de ERES y las estructuras preformadas crecen en tamaño, se agrupan, aplanan y obtienen la apariencia del aparato de Golgi.

Interesantemente, estas nuevas estructuras se ubican en una zona diferente al lugar previamente ocupado por el aparato de Golgi, apuntando a la ausencia de memoria de localización organelar. Debido a la dinámica del proceso también se observaron cambios en la organización de los microtú-

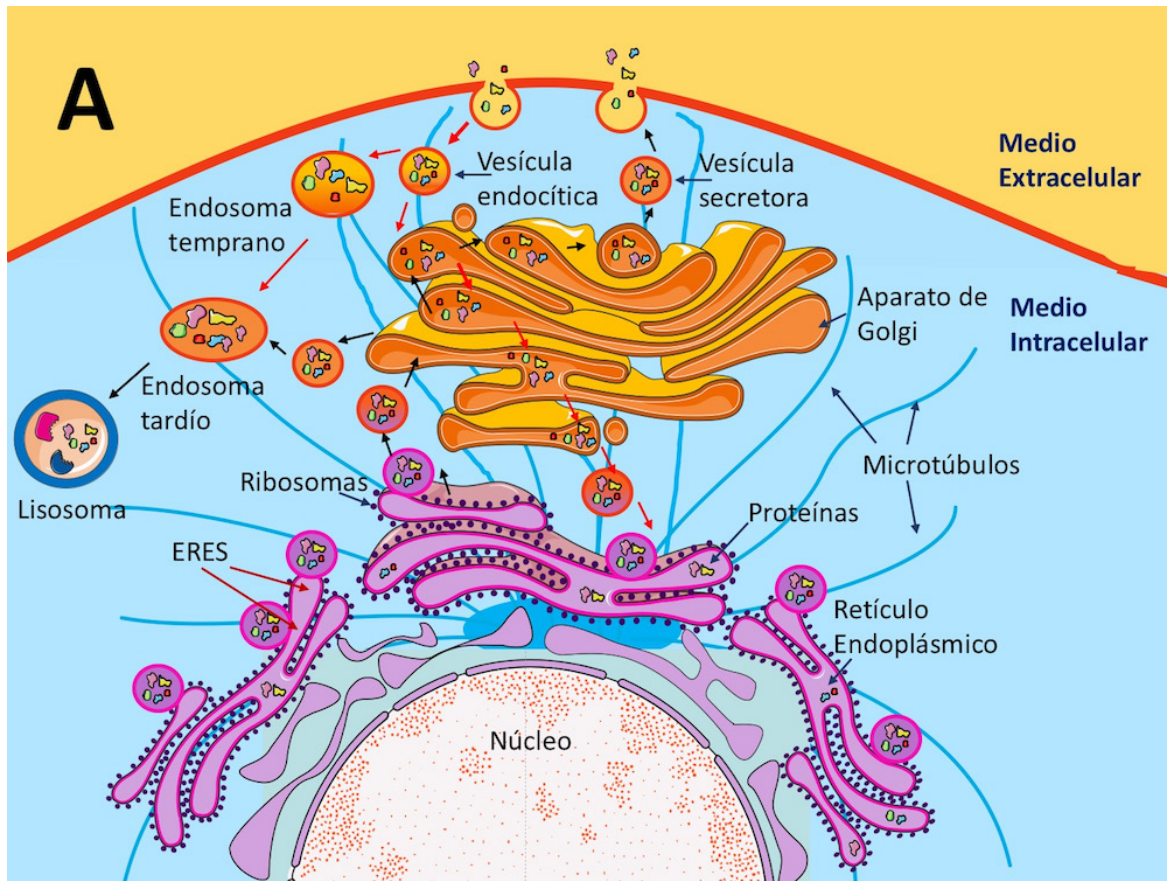
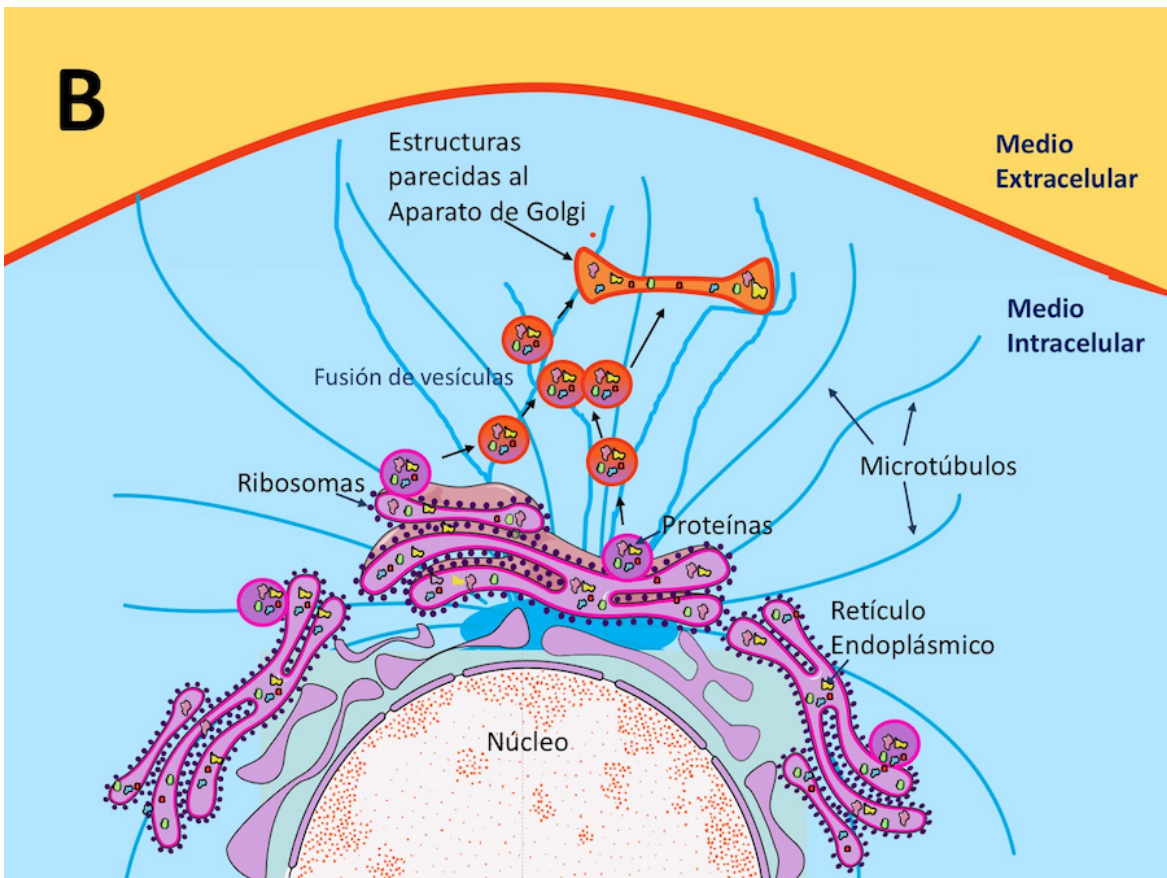


Figura 1. Vía de secreción, procesos derivados de la eliminación del aparato de Golgi y biogénesis de novo del aparato de Golgi.

A) Vía de secreción. Transporte vesicular que conduce hacia afuera desde el retículo endoplásmico hacia el aparato de Golgi y la membrana plasmática, con una ruta lateral que conduce a los lisosomas.



B) Procesos derivados de la eliminación del aparato de Golgi. Acumulación de proteínas destinadas a él en el RE, disminución en el número de ERES, fusión de vesículas y formación de estructuras parecidas al aparato de Golgi.

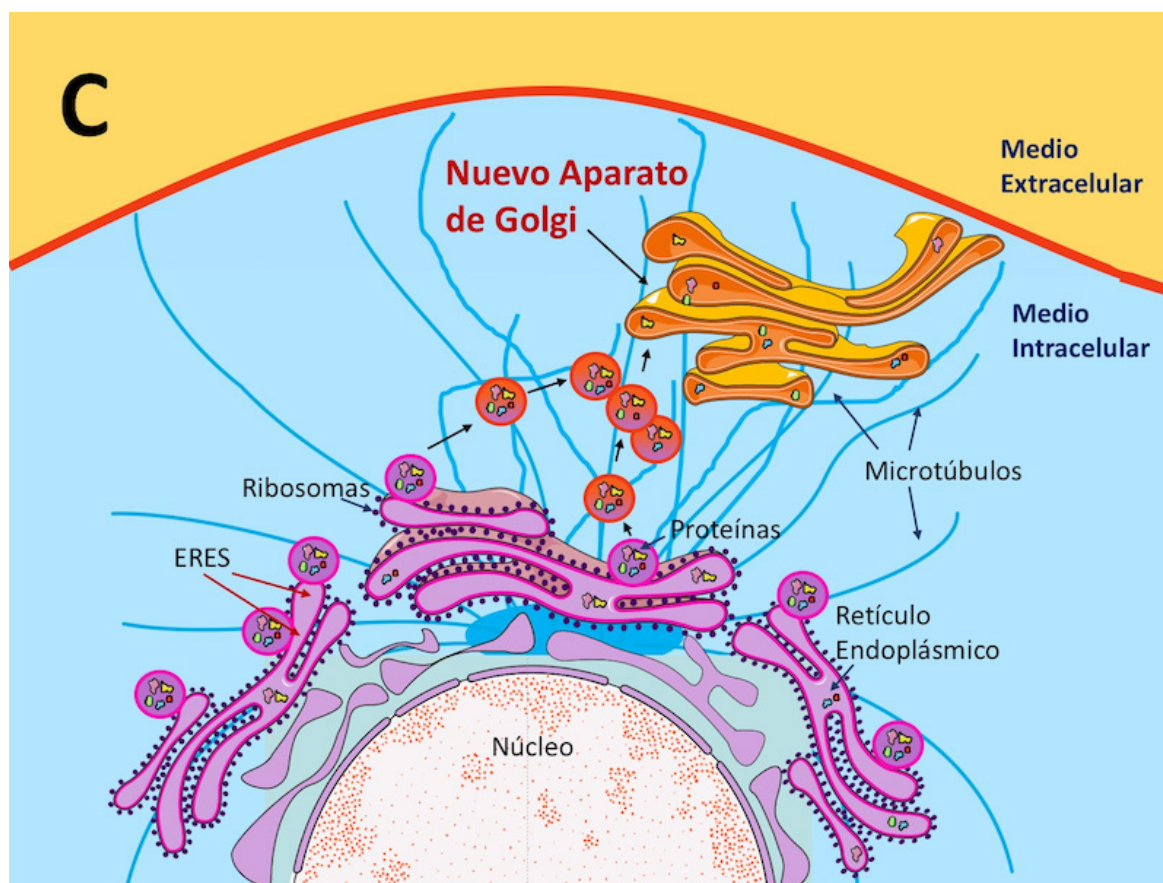


Figura 1 C) Biogénesis de novo del Aparato de Golgi. Restauración de la vía de secreción, aumento en el número de ERES, agrupamiento y establecimiento de estructuras de fusión vesicular para la generación de un nuevo Aparato de Golgi en una ubicación distinta al previamente eliminado.

bulos reflejados en distintas direcciones que llevan las vesículas (Fig. 1C).

De acuerdo con los eventos presentados en diversos experimentos, el grupo de P. Ronchi propone un modelo de biogénesis *de novo* del Golgi basado en la cooperación de la organización microtubular y cantidad de ERES que permite el auto ensamblaje de vesículas para la formación del aparato de Golgi cerca del núcleo.

Este trabajo describe un sorprendente hallazgo en el campo de biogénesis organelar, expone que en consecuencia de la eliminación del Aparato de Golgi,

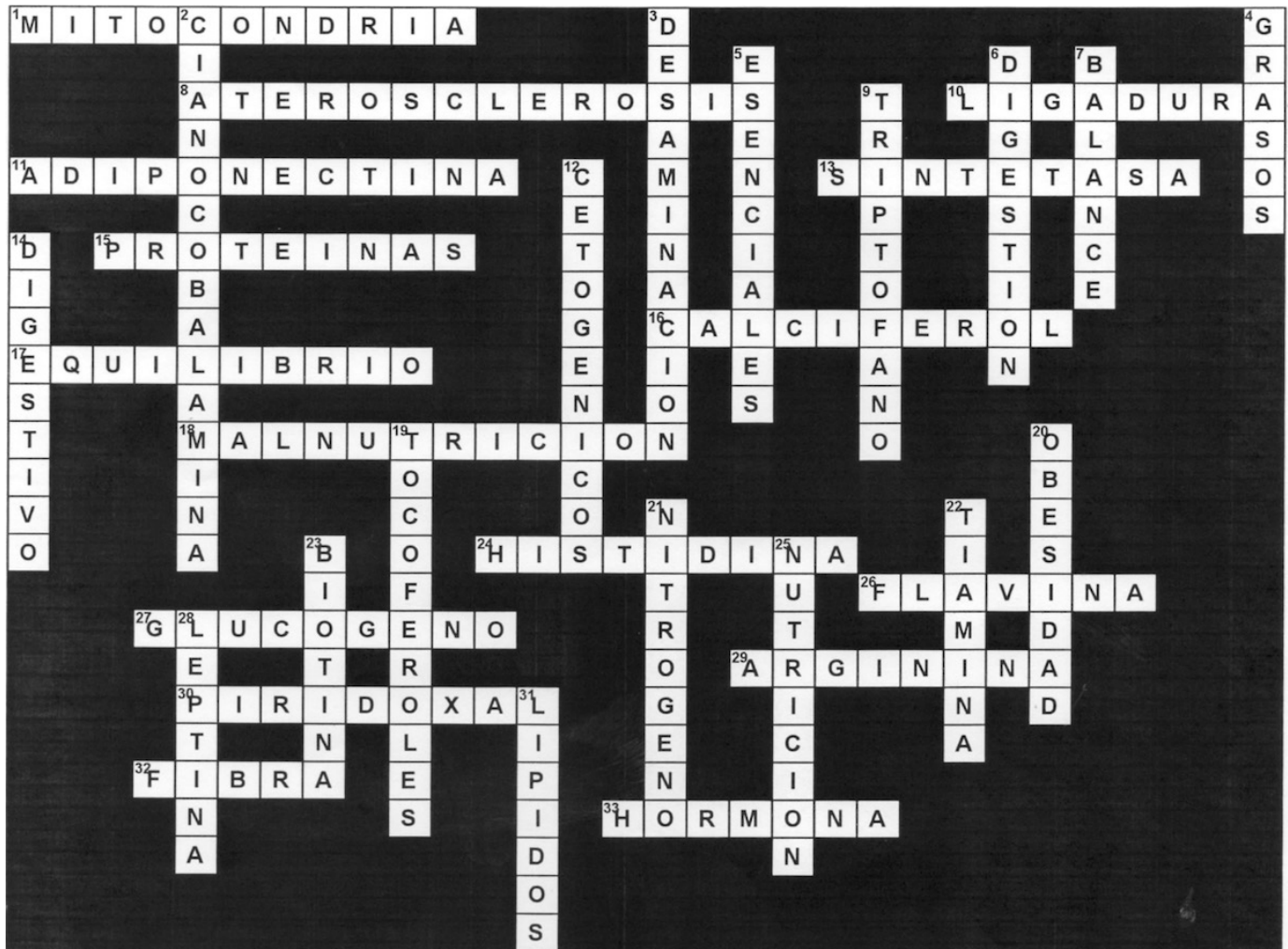
la vía de secreción por sí misma es capaz de crear uno nuevo, con el fin de mantener la funcionalidad de este dinámico sistema de transporte.

Referencias

1. Ronchi P, Tischer C, Devrim A, Pepperkok R, (2014) Positive feedback between Golgi membranes, microtubules and ER exit sites directs de novo biogenesis of the Golgi, *Journal of Cell Science*, 127: 4620-4633.

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ[®] NUTRICIÓN

Yolanda Saldaña Balmori
Correo E: balmori@bq.unam.mx



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

La REB es una revista dedicada a la divulgación, difusión, discusión, análisis y presentación de resultados derivados de investigaciones originales en temas relevantes en el campo de la bioquímica y áreas afines. La Revista está dirigida a investigadores, profesores y estudiantes de posgrado, licenciatura y educación media superior. Los trabajos que se someten a evaluación para su posible publicación no deben de haberse presentado total o parcialmente en otras publicaciones.

Se aceptan únicamente contribuciones originales con estricto contenido científico en forma de artículos de investigación, de revisión, de crítica, de análisis y otras comunicaciones que tengan que ver con diversas formas de estimular el aprendizaje de la bioquímica y sirvan de apoyo a investigadores, profesores y alumnos, tanto en aspectos de investigación, académicos y de actualización.

I. Los artículos se deben ajustar a los siguientes lineamientos editoriales:

- 1) Portada. En el primer párrafo incluir el título, el cual debe de ser claro, simple, atractivo y evitar las abreviaturas o en su caso, definir las al inicio del texto. En el siguiente párrafo se anotarán los nombres completos de los autores, iniciando por el nombre propio completo. La afiliación de los autores se escribirá en el siguiente párrafo, indicando departamento, institución, ciudad, estado y 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) Resumen. Se deberán incluir dos resúmenes, uno en idioma español y uno en inglés (Abstract) de no más de 350 caracteres.
- 3) Palabras clave. Se deberá proporcionar de tres a seis palabras clave en idioma español y en inglés.
- 4) Texto. El artículo deberá ser escrito en el procesador de textos "Word", con una extensión máxima recomendada 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.
- 5) 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 para los artículos: 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, Ann Arbor, Michigan, USA, 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. 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 pueden presentarse en colores, con fondo y sombreado. Las tablas deben de estar en "Word" sin formatos especiales y 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 después de la reducción. En caso de emplear figuras previamente publicadas, deberá darse el crédito correspondiente y en su caso

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 y entre paréntesis (Fig. 2). Las tablas siempre llevarán la primera letra a mayúscula y entre paréntesis (Tabla 2).

- 7) Abreviaturas. Las abreviaturas seguirán las normas de la IUPAC, aquellas específicas o poco comunes deberán definirse entre paréntesis, la primera vez que se utilicen.

II. Otras comunicaciones incluyen: resúmenes de artículos científicos interesantes, relevantes o significativos, información científica o académica de interés general, avisos de reuniones académicas y cursos, problemas teóricos, ejercicios prácticos, juegos didácticos con orientación educativa, bolsa de trabajo o comentarios de artículos publicados previamente en la REB, cartas al editor, entre otras. Éstas deberán seguir los siguientes lineamientos:

- 1) El contenido deberá ser desarrollado en forma resumida y de una manera explícita.
- 2) Se aceptará un máximo de 10 referencias que se citarán entre paréntesis en el texto, como se indica en el inciso I-5. Se podrán incluir figuras o tablas, 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 lo menos por tres revisores seleccionados por el Comité Editorial a quienes se les enviará el trabajo con los autores en anónimo y quienes en todo momento permanecerán anónimos para los autores y entre

ellos; los revisores opinarán sobre la relevancia del trabajo en un lapso no mayor a un mes. Las correcciones y sugerencias de los revisores serán enviadas con anonimato entre ellos al Editor en Jefe. El resultado de la evaluación puede ser: rechazado, enviado para correcciones o aceptado. Una vez obtenida una evaluación global, el Editor en Jefe enviará las evaluaciones al autor responsable para que corrija e incorpore en el manuscrito las diferentes observaciones o en su caso, indique su opinión a observaciones que considere discutibles en los dictámenes de los revisores. El manuscrito corregido por los autores deberá ser devuelto a la Revista, en un lapso no mayor a 30 días naturales; de otra forma se considerará como un manuscrito enviado por primera vez. De ser necesario el Comité Editorial podrá enviar nuevamente el manuscrito corregido a los revisores para tener una nueva ronda de revisión, todo ello continuando con el anonimato. 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 indicar plenamente su adscripción con teléfono, dirección electrónica y postal para comunicaciones posteriores. En el texto del mensaje enviado se deberá 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. En el mismo texto se debe de aclarar que el trabajo no ha sido enviado a otra revista en su forma total o parcial, para su evaluación o que el mismo está en proceso de publicación en otra revista o en otro tipo de publicación. De igual manera se debe de aclarar que no existe conflicto de intereses entre los autores que envían el trabajo.