ISSN-1870-3690

Revista de Educación Bioquímica

REB 2018

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

edad Mexicana de
oquímica, A.C.

Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
UNAM

Facultad de Medicina

EDITADO DESDE 1982 COMO BOLETÍN DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA

VOL. 37 No. 2 JUNIO 2018

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

KARLA GUADALUPE CARVAJAL AGUILERA
Instituto Nacional de Pediatría

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

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 37, Número 2, junio de 2018, 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 po el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Diseño: Celia Virginia Sánchez Meza, Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM. Disponible en junio del 2018.

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

LA FORMACIÓN DEL MÉDICO
Claudia Patiño Pérez.....39

ARTÍCULOS

FUNCIONES NO-CANÓNICAS DE LOS CANALES DE POTASIO ACTIVADOS POR VOLTAJE
Mayra Delgado Ramírez
Aldo Azmar Rodríguez Menchaca.....41

PREVENCIÓN PRENATAL DE LA DIABETES Y OBESIDAD
Wilma Inés Tixi Verdugo,
María Cristina Fernández Mejía.....48

OTRAS COMUNICACIONES

CRUCIBIOQ
DEGRADACIÓN DE AMINOÁCIDOS ESENCIALES
Yolanda Saldaña Balmori.....56

NOTA CIENTÍFICA
¿QUIÉN NECESITA RECEPTORES CUANDO EXISTEN BALSAS LIPÍDICAS?
María José Blanco Salazar.....59

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ
DEGRADACIÓN DE AMINOÁCIDOS ESENCIALES
Yolanda Saldaña Balmori.....61

INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....62

EDITORIAL

LA FORMACIÓN DEL MÉDICO

La evolución de los sistemas educativos en el campo médico requiere de educadores que constante y sistemáticamente encuentren mejores formas de preparar a los futuros médicos.

De momento la integración entre la formación clínica, la investigación biomédica, la docencia académica y el servicio médico no ha llegado a su punto óptimo. Se continúa, en la mayoría de los casos, con un paradigma de enseñanza tradicional, limitando aspectos psicopedagógicos que promueven la filosofía constructivista de la educación, como han sido propuestos por Jerome Bruner sobre la función tutorial del profesor, el modelo de participación guiada y aprendizaje cognitivo propuesto por Rogoff (1984) y en la extensa obra de Piaget y de la Escuela de Ginebra que confiere la construcción de las nociones básicas del pensamiento racional, yendo de un estado de menor conocimiento a uno de mayor conocimiento (zona de desarrollo próximo); además de ser una teoría de la conducta del desarrollo que describe la evolución de las competencias intelectuales.

A pesar de que hay programas que han implementado un modelo constructivista de enseñanza-aprendizaje el mismo que ha encontrado dificultades en su implementación, por diferentes factores, como la propia formación de docentes en sistemas tradicionales, entre otros por falta de preparación y motivación de los profesores, sin entrenamiento en este tipo de métodos de enseñanza. En general, se sigue limitando la participación activa del alumno en su propia formación y aprendizaje, por tiempo y extensión de los programas no diseñados para facilitar la autonomía del aprendiz, anulando la transferencia de responsabilidad, no siempre se promueve el trabajo en equipo y existen dificultades para aplicar correctamente el aprendizaje basado en problemas.

En la enseñanza tradicional el docente es la figura central, provee información a los estudiantes, no motiva la participación, explora solo parcialmente la creatividad de los alumnos y genera competitividad entre los alumnos para llegar a la resolución de problemas como objetivo y metas planteadas, que termina favoreciendo un aprendizaje individual; contrastando con el aprendizaje grupal, cooperativo, colaborativo, que promueve la adquisición de capacidades tanto individuales como colectivas, permitiendo y motivando al alumno a resolver problemas y entender el valor del conocimiento en función de su aplicación.

Una de las propuestas es entonces, una formación dinámica-investigativa-modular con estrategias cognitivas que favorezcan la participación del estudiante de medicina mediante una colaboración activa, colocando a la investigación como un ente principal de su desarrollo para la práctica, teniendo al docente como guía para la adquisición y comprensión de conocimientos con un eje conceptual aplicativo e inquisitivo, ya que la práctica médica requiere de individuos con gran curiosidad intelectual, con un espíritu no conformista, altamente inquisitivo y de gran disciplina en su dedicación al estudio, sin dejar de lado la empatía, la compasión con y por el paciente, sabiendo que las enfermedades se desarrollan en un contexto no solo físico, sino psicológico y social.

En los modelos educativos de docencia médica se tiene un enfoque dirigido al conocimiento de la ciencia del organismo humano y no de la persona. Se considera como eje el conocimiento derivado de las ciencias básicas, la anatomía, la fisiología, la bioquímica y la farmacología por solo mencionar algunas. Siempre con enfoque enciclopédico y solo con aplicación a entender la enfermedad, es decir a saber lo que ya se conoce.

La docencia médica se debe de reorientar a una enseñanza situada en la que en las propias ciencias básicas se integre la generación de valores humanísticos "el derecho a la salud" para posteriormente poder entender la fisiología y la fisiopatología no solo como un catálogo de conocimientos; se debe fomentar el gusto por el saber, por medio de la aplicación del conocimiento adquirido para la comprensión de la realidad problemática que se presenta en el campo profesional,

en la realidad a la que se enfrentarán, con las herramientas que se tendrán y en el ámbito socioeconómico donde se integrarán.

Si se aplica una enseñanza situada correctamente el estudiante desarrollará la capacidad de autoaprendizaje, autocrítica, por ende, la necesidad de actualización constante, el trabajo en equipo y la forma de cómo abordar problemas viendo la salud y la enfermedad como un todo.

El estudiante de medicina debería poder abordar su praxis a través de la comprensión de los pacientes y en su realidad social, buscando así variables explicativas, apoyándose de diferentes metodologías que le permitan proponer respuestas y es ahí donde debe de aplicar los conocimientos de ciencias básicas para buscar la explicación, el análisis y la resolución de los problemas planteados. De esta forma, se deben realizar actividades de análisis-síntesis como son el aprendizaje basado en problemas; el análisis y la discusión de casos y el desarrollo de proyectos que promuevan la autocrítica reflexiva durante su preparación, para enfrentarse a su entorno, lo que permitirá implementar el pensamiento científico y la inclinación necesaria por la investigación en el desarrollo del médico en formación.

Claudia Patiño Pérez
Asesora de Área Clínica
Universidad Autónoma Metropolitana - Unidad Xochimilco
cl_patino@yahoo.com

Funciones No-Canónicas de los Canales de Potasio Activados por Voltaje*

Mayra Delgado Ramírez y Aldo Azmar Rodríguez Menchaca
Departamento de Fisiología y Biofísica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, SLP. Correo E: aldo.rodriguez@uaslp.mx

RESUMEN
Los canales de potasio activados por voltaje (Kv) son proteínas que forman poros selectivos a potasio (K^+) en las membranas celulares. Los canales Kv abren o cierran en respuesta a cambios en el potencial transmembranal y son esenciales en la repolarización de los potenciales de acción y por lo tanto para el funcionamiento de los tejidos excitables. Además de estas bien conocidas funciones, en años recientes se ha propuesto que los canales Kv pueden influenciar eventos celulares de manera independiente a su función como canales iónicos. Esta revisión presenta ejemplos sobre las funciones que desarrollan los canales Kv a través de vías no-canónicas, es decir independientes del flujo de iones K^+.

PALABRAS CLAVE:
Canales de K^+, vías de señalización, dependencia de voltaje.

ABSTRACT
Voltage gated potassium (Kv) channels are proteins that form potassium (K^+) selective pores in cell membranes. They open or close in response to changes in the transmembrane potential and are essential for repolarizing action potentials, and thus for the functioning of excitable tissue. In addition to these well-known functions, it has recently been proposed that some Kv channels can influence cellular events in ways that do not depend on their function as ion channels. This review present examples of the non-canonical functions of Kv channels.

KEY WORDS:
K^+ channels, signaling pathways, voltage dependence.

Introducción

Los canales de potasio activados por voltaje (Kv) son proteínas transmembranales que forman poros selectivos al ion potasio (K^+) en las membranas celulares. Estos canales son activados por la despolarización de la membrana y están involucrados en numerosos procesos fisiológicos (1).

Estructuralmente, los canales Kv están conformados por cuatro subunidades α idénticas o similares, es decir son homotetrámeros o heterotetrámeros. Cada subunidad α consta a su vez de seis segmentos transmembranales (S1-S6), con los extremos amino y carboxilo orientados hacia el interior de la célula (Fig. 1). Los primeros cuatro segmentos transmembranales (S1-S4) conforman el sensor de voltaje, el cual se conecta a través del asa S4-S5 a los dos segmentos transmembranales restantes (S5-S6) que forman parte del poro de conducción del canal (Fig. 1). Además, los canales Kv pueden interaccionar con subunidades accesorias (β), mismas que regulan sus propiedades biofísicas, su tráfico hacia la membrana plasmática y su localización en la misma (2).

Los canales Kv desarrollan funciones fundamentales en células excitables y no excitables. En células excitables, la despolarización generada durante un potencial de acción induce la apertura de los canales Kv, permitiendo con ello un eflujo de K^+ que repolariza la membrana y termina con dicho potencial; de tal forma, los canales Kv son responsables de regular la duración y frecuencia de los potenciales de acción. Por otro lado, en células no excitables, estos canales regulan diferentes procesos tales como la respuesta inmune, el volumen celular, la secreción de hormonas y neurotransmisores, la proliferación celular y la apoptosis. La participación de los canales Kv en dichas funciones ha sido atri-

*Recibido: 2 de octubre de 2017 Aceptado: 2 de marzo de 2018

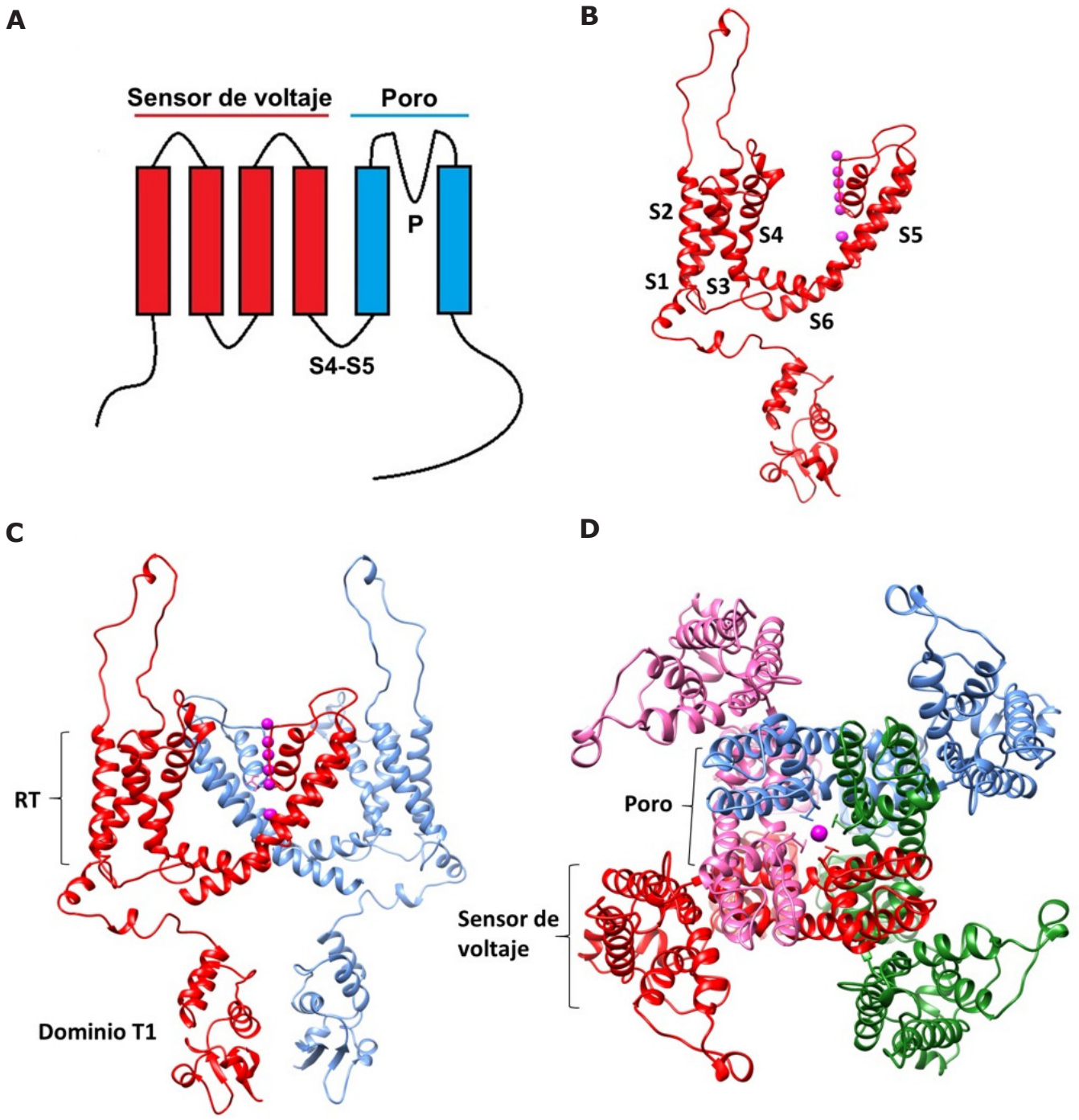


Figura 1. *Estructura de los canales Kv. A. Modelo topológico de los canales Kv. Cada subunidad está constituida por 6 segmentos transmembranales conectados entre sí por asas intra- y extracelulares. Los segmentos 1 al 4 forman el sensor de voltaje del canal, mientras que los segmentos 5 y 6 conforman el poro de conducción. B. Estructura tridimensional de una subunidad α del canal Kv1.2. C. Vista lateral de dos subunidades mostrando la región transmembranal (RT) y el dominio de tetramerización (T1). D. Vista superior (desde el lado extracelular) mostrando el ensamble simétrico de 4 subunidades para formar un canal funcional. El poro se localiza en la región central rodeado por los 4 sensores de voltaje. La figura fue creada con las coordenadas depositadas en el Protein Data Bank, código de acceso 2A79.*

buida a su función canónica, es decir la conducción de iones K^+ (3-6). Sin embargo, estudios recientes involucran a algunos canales Kv en la regulación de fenómenos biológicos en los cuales su función depende exclusivamente de su naturaleza proteica y/o de su interacción con subunidades accesorias u otras proteínas de señalización, sin que su función canónica sea requerida (7).

El propósito de esta breve revisión es dar un panorama general sobre las funciones no-canónicas de los canales Kv en cuatro eventos celulares fundamentales: la proliferación celular, la exocitosis, el tráfico de proteínas y la regulación de la dinámica del citoesqueleto (Fig. 2).

I.- Función de los canales Kv en la proliferación celular

La proliferación celular es el proceso que resulta en un aumento del número de células y se define por el equilibrio entre las divisiones celulares y la pérdida de células a través de la muerte o diferenciación celular. La regulación de este proceso es esencial para el correcto funcionamiento del organismo; la pérdida de dicha regulación es la causa de enfermedades como el cáncer, patología que se caracteriza por la proliferación descontrolada de las células.

Evidencias acumuladas en los últimos 34 años han puesto de manifiesto la importancia de los canales Kv en la regulación de la proliferación celular (8). La primera evidencia fue reportada por DeCoursey y cols. (9) estudiando los efectos de la fitohemaglutinina (un potente agente mitogénico) en la proliferación de los linfocitos T. En dicho trabajo se demostró que el mecanismo de acción de la fitohemaglutinina para incrementar la proliferación celular se da a través de la modulación de los canales Kv presentes en los linfocitos. El uso de inhibidores de canales Kv (TEA, 4-aminopiridina y quinidina) inhibió el efecto mitogénico de la fitohemaglutinina (9). Este trabajo dio inicio al estudio del papel de los canales Kv en la proliferación celular. Actualmente numerosas evidencias han llevado a proponer cuatro mecanismos por las cuales los canales Kv pueden controlar la proliferación celular: 1) estableciendo oscilaciones en el potencial de membrana durante el ciclo celular; los cambios en el potencial de membrana controlan el paso de una fase del ciclo celular a otra, 2) controlan la dinámica del volumen celular; un incremento en el eflujo de potasio promueve condiciones que propician la mitosis celular, 3) regulan la señalización mediada por calcio; la hiperpolarización subsecuente a la salida de potasio favorece la entrada de calcio,

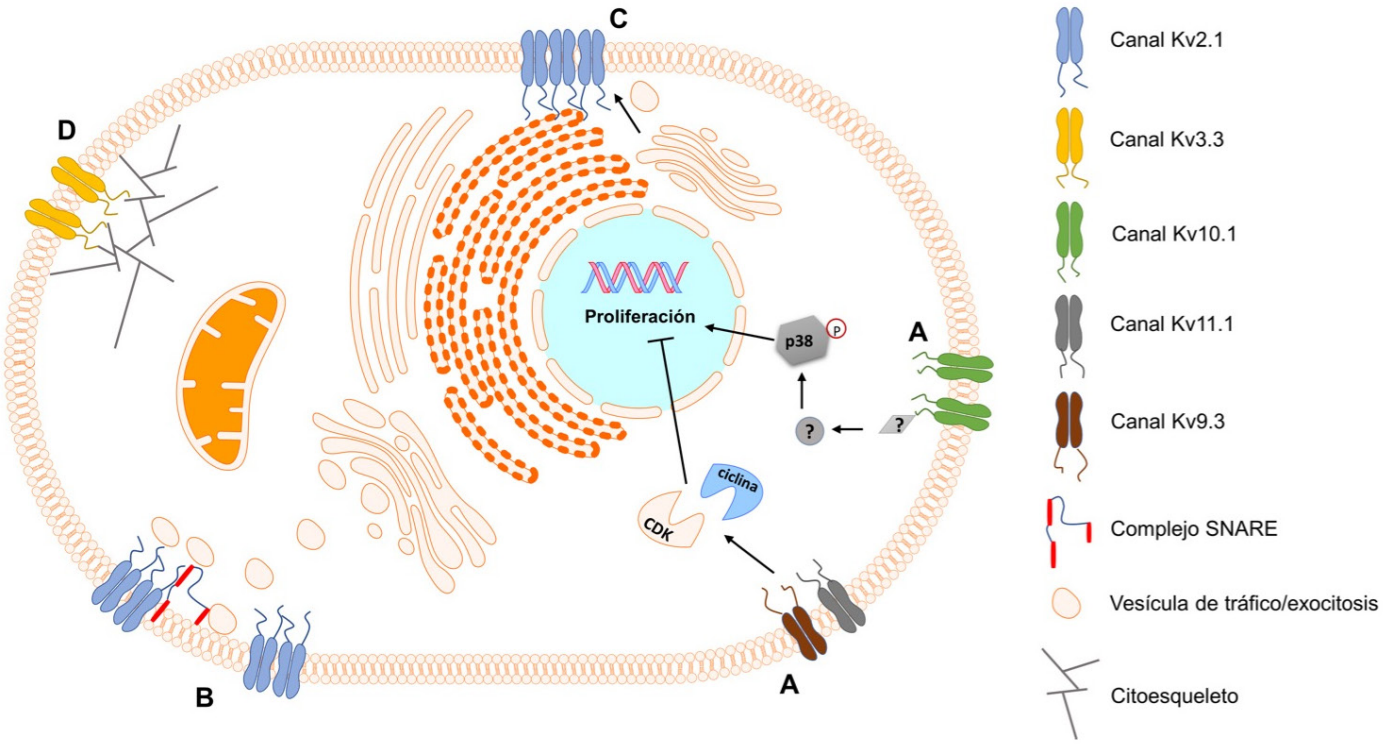


Figura 2. *Esquema que representa algunas de las funciones no-canónicas de los canales Kv. A) en la proliferación celular. B) en la exocitosis. C) en el tráfico de proteínas. D) en la regulación de la dinámica del citoesqueleto.*

favoreciendo la proliferación celular por vías de señalización dependientes de calcio, 4) a través de vías no-canónicas; los canales pueden interactuar con otras proteínas y regular cascadas de señalización involucradas en la proliferación celular (6).

En esta revisión nos enfocaremos en las vías no-canónicas por las cuales los canales Kv regulan la proliferación celular.

Los canales Kv10.1 son tal vez los canales que más se han estudiado en relación a la participación de los canales de K^+ en la proliferación celular. En individuos sanos, los canales Kv10.1, también conocidos como EAG1 (ether-a-go-go-1), se expresan primordialmente en el cerebro y en bajos niveles en la placenta, testículos y glándulas suprarrenales (10); sin embargo, se encuentran también expresados de manera atípica en la mayoría de los tumores de humano (10), jugando un importante papel en la proliferación de las células tumorales. Estos canales, a diferencia de la mayoría de los canales Kv, poseen en su extremo amino terminal un dominio Per-Arnt-Sim (PAS), mientras que en el extremo carboxilo terminal contienen un dominio homólogo de unión a nucleótidos cíclicos (CNBHD), los cuales parecen ser importantes en la regulación que estos ejercen sobre la proliferación celular (11). Estudios recientes sugieren que la capacidad tumorigénica de los canales Kv10.1 es mediada por vías no-canónicas. Hegle y cols. (12) reportaron que la expresión del canal EAG de *Drosophila melanogaster* en células que no lo expresan endógenamente (fibroblastos NIH 3T3), incrementa la tasa proliferativa de estas células por un mecanismo independiente del flujo iónico. Dicho incremento en la proliferación celular parece estar relacionado con la activación de vías de señalización intracelular como respuesta a cambios conformacionales del sensor de voltaje del canal, aun cuando los canales no puedan conducir iones. Notablemente, la inhibición de la vía de la MAP cinasa p38, la cual es fundamental en la proliferación de diversos tipos celulares, inhibió la proliferación inducida por canales EAG no conductivos, sugiriendo que esta vía está involucrada en esta función no-canónica de los canales EAG (Fig. 2-A) (12). Un mecanismo similar fue descrito para el incremento en la proliferación de las células HEK-293 inducido por la expresión de los canales Kv1.3, donde los cambios conformacionales del canal parecen ser los responsables de modular la proliferación celular, sin necesidad del flujo de K^+ (13). Los canales Kv11.1 también se han visto involucrados en la proliferación celular sin que su función canónica sea necesaria. En diversas líneas celulares de cáncer de pulmón microcítico, la supresión de la expresión de los canales Kv11.1 por medio de RNA de interferencia (RNAi), disminuyó la proliferación de estas líneas celulares cancerosas; mientras que el inhibidor selectivo de estos canales, el fármaco E-4031, no presentó el mismo efecto, indicando que la supresión de la corriente de canal no es suficiente para detener la proliferación celular (14). También se ha observado que subunidades de canales de K^+ silentes (p. ej. Kv9), es decir que no forman canales homotetraméricos funcionales (1), pueden influenciar la proliferación en algunos tipos celulares. En células de cáncer de colón (HCT15) y pulmón (A594) se encontró que reducir la expresión del canal Kv9.3 mediante RNAi, induce un arresto del ciclo celular en la fase G0/G1 y una alteración en la expresión de proteínas reguladoras del ciclo celular, tales como p21, p27, ciclina D3 y CDK2 (Fig. 2-A). Además, la reducción de la expresión del canal Kv9.3 disminuyó el crecimiento tumoral in vivo (15).

II.- Función de los canales Kv en la exocitosis

La exocitosis comprende el movimiento de vesículas intracelulares a la membrana, donde se fusionan y liberan su contenido en el fluido que la rodea. En las neuronas y células neuroendócrinas la exocitosis es un proceso regulado (exocitosis regulada) y dependiente de calcio. En estas células el aumento en el calcio intracelular activa la maquinaria exocítica, en la cual participan varias proteínas especializadas (proteínas SNARE), llevando a la liberación de neurotransmisores y hormonas (16).

Se ha demostrado que los canales Kv2.1 participan en el proceso de exocitosis y han sido catalogados como facilitadores de este proceso (17). Inicialmente se demostró que los canales Kv2.1 interactúan físicamente con la proteína sintaxina-1A, una de las proteínas que conforman el complejo SNARE (acrónimo derivado de su nombre en inglés "SNAP -*Soluble* NSF *Attachment Protein*- REceptor"), complejo cuya función principal es la fusión de vesículas a la membrana (Fig. 2-B). La sintaxina-1A se une al extremo carboxilo terminal del canal Kv2.1 y regula su funcionamiento (18). Además, se ha mostrado que los canales Kv2.1 interaccionan preferencialmente con la conformación abierta de la sintaxina-1A y de manera dependiente de calcio (19). Estos hallazgos permitieron proponer que la regulación de los canales Kv2.1 por la sintaxina-1A, estaría limitando el eflujo de K^+ y como consecuencia alargando la despolarización de la membrana durante la exocitosis, optimizando de esta manera dicho proceso (18, 19). Estudios posteriores confirmaron que la interacción del canal Kv2.1 con la sintaxina-1A facilita la exocitosis en células PC12 (línea celular derivada de feocromocitoma); sin

embargo, el mecanismo involucrado es independiente de la conducción iónica del canal (20, 21). Para determinar que la facilitación de la exocitosis inducida por el canal Kv2.1 es independiente de su función canónica (la conducción de iones K^+) se utilizó un canal mutado en la región del poro (Kv2.1-W365C/Y380T) el cual no permite el paso de iones potasio, pero conserva su interacción con la sintaxina-1A. El canal Kv2.1-W365C/Y380T fue igual de efectivo en facilitar la exocitosis que los canales Kv2.1 tipo silvestre (Kv2.1-WT). Además, se mostró que interrumpir la interacción del canal Kv2.1 con la sintaxina-1A evita la facilitación de la exocitosis inducida por estos canales (20, 21). La facilitación de la exocitosis inducida por vías no-canónicas de los canales Kv2.1 ha sido también demostrada en células cromafines de bovino (17), neuronas del ganglio de la raíz dorsal (22) y células β-pancreáticas de humano y de rata (23).

III.- Función de los canales Kv en el tráfico de proteínas

El tráfico de proteínas en la membrana plasmática (MP) involucra la secreción de proteínas a la MP (exocitosis, secreción, tráfico anterógrado), la captura de proteínas para reciclar o regular su actividad (endocitosis o tráfico retrógrado) y el movimiento de proteínas de un lugar a otro en la MP (transcitosis). La presencia y abundancia de proteínas en la MP es regulada por varios mecanismos (16). Evidencias recientes muestran que los canales Kv2.1 están involucrados en el tráfico de proteínas (24-26). Los canales Kv2.1 tienen la característica inusual de formar agregados micrométricos (clusters) en la MP (27, 28). Sorpresivamente, los canales localizados dentro de estos agregados no conducen corriente iónica durante la despolarización de la membrana, aun cuando poseen sensores de voltaje funcionales, y por lo tanto no participan en la regulación de la excitabilidad celular, siendo este proceso regulado por los canales Kv2.1 localizados fuera de dichos agregados (29). Estudios posteriores, utilizando técnicas de microscopía de alta resolución revelaron que los agregados de canales Kv2.1 pueden funcionar como plataformas de inserción de otros canales Kv. Dichos estudios mostraron que vesículas intracelulares conteniendo canales Kv2.1 o Kv1.4, son capaces de unirse y fusionarse de manera discreta en la superficie de la membrana donde se localizan los agregados de canales Kv2.1, sugiriendo que estos agregados funcionan como microdominios especializados para el tráfico de proteínas en la MP (24). De manera interesante, se ha reportado que los agregados de canales Kv2.1 se localizan en regiones de la membrana plasmática yuxtapuestas al retículo endoplásmico cortical (REc), que es el retículo endoplásmico que reside dentro de 100 nm de la superficie celular y hace contacto con la membrana plasmática. Además, se observó que el reciclaje del receptor a transferrina (TfR) y de los canales Kv1.4, ocurre en regiones de la MP enriquecidas en retículo endoplásmico cortical, sugiriendo que la maquinaria endo- y exocítica rodea estos dominios (25).

Las uniones entre el REc y la MP son una característica sutil pero omnipresente en las células de los mamíferos; sin embargo, se sabe muy poco acerca de las funciones e interacciones moleculares que están asociadas con las uniones REc-MP y cómo éstas son estabilizadas. En un interesante estudio, Fox y cols. (26) demostraron que los agregados no conductivos de los canales Kv2.1 no solo se localizan en estas regiones de contacto REc-MP, sino que inducen la formación de estas estructuras a través de un remodelamiento substancial del REc; siendo la primera proteína de la membrana plasmática identificada capaz de regular la formación de dichos contactos en condiciones de reposo (Fig. 2-C). La presencia de canales Kv2.1 no conductivos permite que se formen agregados con un gran número de canales, los cuales son requeridos para inducir la formación de los contactos REc-MP, sin comprometer la señalización eléctrica (26).

IV.- Función de los canales Kv en regulación de la dinámica del citoesqueleto

El citoesqueleto de una célula está conformado por microtúbulos, filamentos de actina y filamentos intermedios. Estas estructuras dan a las células su forma y resistencia a la deformación. Además, proporcionan una base para el movimiento y división celular. Las proteínas del citoesqueleto tienen la habilidad inherente de auto-ensamblarse en polímeros, los cuales existen en equilibrio dinámico con las proteínas monoméricas, resultando en un constante recambio en la célula. Existen diversas proteínas citosólicas que regulan este proceso altamente dinámico (p. ej. formina, complejo Arp2/3, Ena/VASP, etc.) (30). Diversos estudios han reportado que este proceso también es regulado por proteínas de membrana (31), incluyendo canales iónicos (32).

En un elegante estudio, Zhang y cols. (32) reportaron que los canales Kv3.3, además de ser reguladores de la excitabilidad celular, pueden regular la dinámica del citoesqueleto por vías independientes de su conducción iónica. En este trabajo los autores muestran que una región rica en prolinas en el extremo carboxilo terminal de los canales Kv3.3 interacciona con las proteínas Hax-1

y cortactina para reclutar al factor de nucleación Arp2/3, dando como resultado la formación de una red de filamentos de actina cortical relativamente estables (Fig. 2-D). Además, mostraron que canales Kv3.3 con una mutación puntal dentro de la región rica en prolinas (G592R), misma que se ha encontrado en pacientes con ataxia espinocerebelosa tipo 13 (SCA13), es incapaz de reclutar Arp2/3, lo que genera conos de crecimiento neural con redes de filamentos de actina deficientes en neuronas derivadas de células madre de un paciente con SCA13. En palabras de los autores, esta es la primera evidencia de que un canal iónico ejerce efectos regulatorios en el citoesqueleto de actina dependiente de Arp2/3 (32).

Conclusión

Los reportes que hemos compilado en esta pequeña revisión muestran que los canales de potasio dependientes de voltaje pueden mediar eventos fisiológicos de forma independiente a su función canónica. Las evidencias que demuestran lo anterior han ido en aumento, haciendo notar la complejidad de las funciones fisiológicas que pueden tener los canales Kv, obligando a la consideración de estos escenarios en estudios futuros. Dichos escenarios pueden ser muy complejos si consideramos que algunos canales pueden contribuir a un fenómeno fisiológico por vías canónicas y no-canónicas simultáneamente.

REFERENCIAS

1. González C, Baez-Nieto D, Valencia I, Oyarzún I, Rojas P, Naranjo D, Latorre R (2012) K(+) channels: function-structural overview. Compr Physiol 2:2087-2149.
2. Pongs O, Leicher T, Berger M, Roeper J, Bähring R, Wray D, Giese KP, Silva AJ, Storm JF (1999) Functional and molecular aspects of voltage-gated K+ channel beta subunits. Ann N Y Acad Sci 868:344-355.
3. Hille B (2001) Ion Channels of Excitable Membranes, 3rd ed. Editor: Sinauer, Sunderland, Mass.
4. Feinshreiber L, Chikvashvili D, Michaelevski I, Lotan I (2009) Syntaxin modulates Kv1.1 through dual action on channel surface expression and conductance. Biochemistry 48:4109-4114.
5. Szabò I, Zoratti M, Gulbins E (2010) Contribution of voltage-gated potassium channels to the regulation of apoptosis. FEBS Lett 584:2049-2056.
6. Huang X, Jan LY (2014) Targeting potassium channels in cancer. J Cell Biol 206:151-162.
7. Kaczmarek LK (2006) Non-conducting functions of voltage-gated ion channels. Nat Rev Neurosci 7:761-771.
8. Urrego D, Tomczak AP, Zahed F, Stühmer W, Pardo LA (2014) Potassium channels in cell cycle and cell proliferation. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 369:20130094.
9. DeCoursey TE, Chandy KG, Gupta S, Cahalan MD (1984) Voltage-gated K+ channels in human T lymphocytes: a role in mitogenesis? Nature 307:465-468.
10. Pardo LA, Sühmer W (2008) Eag1 as a cancer target. Expert Opin Ther Targets 12:837-843.
11. Haitin Y, Carlson AE, Zagotta WN (2013) The structural mechanism of KCNH-channel regulation by the eag domain. Nature 501:444-448.
12. Hegle AP, Marble DD, Wilson GF (2006) A voltage-driven switch for ion-independent signaling by ether-à-go-go K+ channels. Proc Natl Acad Sci U S A 103:2886-2891.
13. Cidad P, Jiménez-Pérez L, García-Arribas D, Miguel-Velado E, Tajada S, Ruiz-McDavitt C, López-López JR, Pérez-García MT (2012) Kv1.3 channels can modulate cell proliferation during phenotypic switch by an ion-flux independent mechanism. Arterioscler Thromb Vasc Biol 32:1299-1307.
14. Glassmeier G, Hempel K, Wulfsen I, Bauer CK, Schumacher U, Schwarz JR (2012) Inhibition of HERG1 K+ channel protein expression decreases cell proliferation of human small cell lung cancer cells. Pflugers Arch 463:365-376.
15. Lee JH, Park JW, Byun JK, Kim HK, Ryu PD, Lee SY, Kim DY (2015) Silencing of voltage-gated potassium channel KV9.3 inhibits proliferation in human colon and lung carcinoma cells. Oncotarget 6:8132-8143.
16. Jahn R (2004) Principles of exocytosis and membrane fusion. Ann N Y Acad Sci 1014:170-178.
17. Feinshreiber L, Singer-Lahat D, Ashery U, Lotan I (2009) Voltage-gated potassium channel as a facilitator of exocytosis. Ann N Y Acad Sci 1152:87-92.

18. Leung YM, Kang Y, Gao X, Xia F, Xie H, Sheu L, Tsuk S, Lotan I, Tsushima RG, Gaisano HY (2003) Syntaxin 1A binds to the cytoplasmic C terminus of Kv2.1 to regulate channel gating and trafficking. J Biol Chem 278:17532-17538.
19. Leung YM, Kang Y, Xia F, Sheu L, Gao X, Xie H, Tsushima RG, Gaisano HY (2005) Open form of syntaxin-1A is a more potent inhibitor than wild-type syntaxin-1A of Kv2.1 channels. Biochem J 387:195-202.
20. Singer-Lahat D, Sheinin A, Chikvashvili D, Tsuk S, Greitzer D, Friedrich R, Feinshreiber L, Ashery U, Benveniste M, Levitan ES, Lotan I (2007) K+ cannel facilitation of exocytosis by dynamic interaction with syntaxin. J Neurosci 27:1651-1658.
21. Singer-Lahat D, Chikvashvili D, Lotan I (2008) Direct interaction of endogenous Kv channels with syntaxin enhances exocytosis by neuroendocrine cells. PLoS One 3:e1381.
22. Feinshreiber L, Singer-Lahat D, Friedrich R, Matti U, Sheinin A, Yizhar O,Nachman R, Chikvashvili D, Rettig J, Ashery U, Lotan I (2010) Non-conducting function of the Kv2.1 channel enables it to recruit vesicles for release in neuroendocrine and nerve cells. J Cell Sci 123:1940-1947.
23. Dai XQ, Manning Fox JE, Chikvashvili D, Casimir M, Plummer G, Hajmrle C, Spigelman AF, Kin T, Singer-Lahat D, Kang Y, Shapiro AM, Gaisano HY, Lotan I, Macdonald PE (2012) The voltage-dependent potassium channel subunit Kv2.1 regulates insulin secretion from rodent and human islets independently of its electrical function. Diabetologia 55:1709-1720.
24. Deutsch E, Weigel AV, Akin EJ, Fox P, Hansen G, Haberkorn CJ, Loftus R, Krapf D, Tamkun MM (2012) Kv2.1 cell surface clusters are insertion platforms for ion cannel delivery to the plasma membrane. Mol Biol Cell 23:2917-2929.
25. Fox PD, Haberkorn CJ, Weigel AV, Higgins JL, Akin EJ, Kennedy MJ, Krapf D, Tamkun MM (2013) Plasma membrane domains enriched in cortical endoplasmic reticulum function as membrane protein trafficking hubs. Mol Biol Cell 24:2703-2713.
26. Fox PD, Haberkorn CJ, Akin EJ, Seel PJ, Krapf D, Tamkun MM (2015) Induction of stable ER-plasma-membrane junctions by Kv2.1 potassium channels. J Cell Sci 128:2096-2105.
27. O'Connell KM, Tamkun MM (2005) Targeting of voltage-gated potassium channel isoforms to distinct cell surface microdomains. J Cell Sci 118:2155-2166.
28. Sarmiere PD, Weigle CM, Tamkun MM (2008) The Kv2.1 K+ channel targets to the axon initial segment of hippocampal and cortical neurons in culture and in situ. BMC Neurosci 9:112.
29. O'Connell KM, Loftus R, Tamkun MM (2010) Localization-dependent activity of the Kv2.1 delayed-rectifier K+ channel. Proc Natl Acad Sci U S A 107:12351-12356.
30. Dominguez R (2009) Actin filament nucleation and elongation factors--structure-function relationships. Crit Rev Biochem Mol Biol 44:351-366.
31. Bezanilla M, Gladfelter AS, Kovar DR, Lee WL (2015) Cytoskeletal dynamics: a view from the membrane. J Cell Biol 209:329-337.
32. Zhang Y, Zhang XF, Fleming MR, Amiri A, El-Hassar L, Surguchev AA, Hyland C,Jenkins DP, Desai R, Brown MR, Gazula VR, Waters MF, Large CH, Horvath TL,Navaratnam D, Vaccarino FM, Forscher P, Kaczmarek LK (2016) Kv3.3 Channels Bind Hax-1 and Arp2/3 to Assemble a Stable Local Actin Network that Regulates Channel Gating. Cell 165:434-448.

Prevención Prenatal de la Diabetes y Obesidad*

Wilma Inés Tixi Verdugo, María Cristina Fernández Mejía**

Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México/ Instituto Nacional de Pediatría. Av. del Imán #1, 4to piso, Ciudad de México, CP 04530.
**Autor de correspondencia correo E: crisfern@biomedicas.unam.mx

RESUMEN

La diabetes tipo-2 es un problema de salud pública cuya prevalencia va en aumento. Actualmente se sabe que la predisposición a padecer este tipo de diabetes está determinada de manera muy importante por factores ambientales relacionados con el estilo de vida, la ingesta de alimentos hipercalóricos y la inactividad física; sin embargo la mala nutrición materna, durante la gestación y la lactancia también influye de manera importante en el desarrollo de diabetes tipo-2. Estas observaciones sustentadas por estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales han dado lugar al concepto denominado "Programación Metabólica", el cual establece que condiciones medio-ambientales presentes en etapas críticas del desarrollo influyen en el riesgo de padecer enfermedades como la diabetes y la obesidad en etapas posteriores de la vida. Ya que la "Programación Metabólica" ocurre en periodos en que la madre puede ser más susceptible a realizar modificaciones en su estilo de vida por el deseo del bienestar del producto, otorga ventajas de intervención dietética que puede repercutir en la disminución de uno de los factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo-2 y obesidad en el adulto.

PALABRAS CLAVE: Diabetes tipo-2, desnutrición materna, programación metabólica, síndrome metabólico.

ABSTRACT

Type-2 diabetes is an important public health problem whose prevalence is increasing. Nowadays it is known that environmental factors such as lifestyle, hypercaloric diets and physical inactivity are risk factors for type-2 diabetes development. In addition to these factors, it has been widely documented that maternal nutrition during gestation and lactation influence on the development of type-2 diabetes. Epidemiological, clinical and experimental studies have come into the concept known as "Metabolic Programming", which state that environmental conditions during critical stages of development contribute to the development of diseases such as diabetes or obesity later in life. Since the "metabolic programming" occurs at a period in which the mothers is focused in the well-being of the children provides particular advantage on diet interventions to decrease one of the risk factors for the development of type-2 diabetes and obesity in the adult life.

KEY WORDS: Type-2 diabetes, maternal malnutrition, metabolic programming, metabolic syndrome.

INTRODUCCIÓN

La diabetes se define como un conjunto de enfermedades de tipo metabólico que se caracteriza por niveles elevados de glucosa en sangre, debido a que el organismo no produce la cantidad suficiente de insulina y/o no la utiliza de manera eficiente. Cuando los niveles de glucosa (hiperglucemia) se mantienen elevados a largo plazo provocan daños en el organismo que desencadenan el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, neuropatías, nefropatías y ceguera (1).

Hay varios tipos de diabetes, las más comunes son la diabetes tipo-1, tipo-2 y gestacional. La diabetes tipo-2 es la forma más frecuente de diabetes y representa alrededor del 90% del total de casos. Este padecimiento se caracteriza por defectos en la acción y en la secreción de insulina, hormona producida por las células beta del islote pancreático. Una anormalidad temprana de la en-

*Recibido: 8 de marzo de 2018 Aceptado: 28 de junio de 2018

fermedad es la respuesta insuficiente de los tejidos a la acción de la insulina en las concentraciones en las que usualmente produce su efecto, situación que se conoce como resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina es causante del síndrome metabólico, en la que una de sus manifestaciones es la intolerancia a la glucosa (anomalía metabólica que generalmente antecede a la diabetes tipo-2). La diabetes se presenta cuando la secreción de insulina es incapaz de compensar la resistencia a la insulina (2). Resumiendo, la resistencia a la insulina precede a la diabetes tipo-2 y es la causa del síndrome metabólico.

La resistencia a la insulina también está asociada con el sobrepeso y la obesidad (3). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, éstas se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que afecta a la salud (4). El origen de la obesidad es multifactorial, en ella intervienen factores genéticos, socioeconómicos, pero sobre todo la ingesta aumentada de alimento y la poca actividad física. La prevalencia del sobrepeso y la obesidad se ha incrementado de forma alarmante a nivel mundial tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo (5). Desde el punto de vista sanitario, la obesidad es un factor de riesgo en el desarrollo de la diabetes tipo-2 y la hipertensión arterial (4).

En la actualidad 8 de cada 10 personas con diabetes provienen de países poco desarrollados. A nivel mundial, la prevalencia de diabetes tipo-2 es alta y continúa en aumento debido al consumo de dietas poco saludables; ricas en grasa y azúcar, así como los estilos de vida cada vez más sedentarios (2). En los últimos años también se ha encontrado que la nutrición inadecuada durante etapas tempranas del desarrollo, como lo son el embarazo y la lactancia, están relacionados con la etiología de la diabetes y la obesidad en la vida adulta.

Varios estudios han fundamentado que la diabetes tipo-2 (y otras enfermedades como la hipertensión arterial y la obesidad) se asocian con la mala nutrición durante los periodos del desarrollo temprano de la vida (6). Estas evidencias han dado origen al principio denominado "Programación metabólica" que sugiere la correlación entre la inadecuada nutrición fetal y/o neonatal con diferentes patologías en la vida adulta (7).

Aunque son muchos los factores que influyen en el desarrollo de la diabetes tipo-2, de la resistencia a la insulina, y de la obesidad del adulto, la influencia de la dieta durante el embarazo y la lactancia es un factor poco conocido, por lo que resulta importante la difusión de este concepto.

Figura 1. *Esquema de la teoría de la programación metabólica. Modificado de las referencias (8, 9).*

Programación Metabólica

La programación metabólica se refiere a una adaptación fisiológica del individuo a condiciones ambientales específicas durante las primeras etapas de la vida que pueden afectar de manera permanente la función y la estructura de varios órganos y tejidos (8, 9). Se sabe que durante el embarazo y la lactancia, la nutrición materna se encuentra relacionada directamente con el desarrollo del feto y el recién nacido, pero también repercute en la salud del producto en la edad adulta adulto (Fig. 1) (9). Diversos autores evidencian que la dieta materna inferior a la recomendada en energía, proteínas, micronutrientes o la insuficiencia placentaria está asociada con un mayor riesgo de

diabetes en la etapa adulta (10). Estos estudios dieron como resultado la hipótesis de los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad (DOHaD, por sus siglas en inglés), que abarca la idea de que el entorno de la vida temprana puede dar lugar a cambios a largo plazo en la descendencia (11), independientemente de los genes.

La hipótesis de los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad (DOHaD)

La asociación entre la desnutrición prenatal y enfermedades metabólicas en el adulto fue identificada por primera vez por Baker y colaboradores en un grupo de niños británicos nacidos en la década de 1920 que tuvieron desnutrición durante la gestación (12). Posteriormente, en un estudio realizado en Hertfordshire, se observó la relación entre el bajo peso al nacer y el riesgo de desarrollar diabetes tipo-2 o síndrome metabólico. Este estudio encontró que los individuos que nacieron con un bajo peso (2.95 kg o menos) presentaban en la edad adulta (64 años) una mayor incidencia de intolerancia a la glucosa (13).

En apoyo de esta hipótesis, observaciones realizadas en la denominada Hambruna Holandesa (que se produjo en el invierno de 1944 a 1945 hacia finales de la Segunda Guerra Mundial) encontraron que los niños nacidos durante la hambruna tenían menor crecimiento fetal, y en el estado adulto presentaron menor tolerancia a la glucosa y un mayor riesgo de diabetes tipo 2, además de obesidad, hiperlipidemia y un incremento en la circunferencia de la cintura en comparación con los niños nacidos después de este periodo (14, 15).

Contrario a estos hallazgos, en el asedio de Leningrado (San Petersburgo) que fue uno de los más largos de la historia (872 días: del 8 de septiembre de 1941 al 27 de enero de 1944) con 670,000 muertes registradas de la población civil (donde el 97% murió por inanición), no se encontró una correlación entre la desnutrición intrauterina con la intolerancia a la glucosa, hiperlipidemia y/o enfermedades cardiovasculares en la edad adulta (16). La discordancia de estos estudios probablemente se debe a que la población de Leningrado siguió sin disponibilidad de alimentos después de la guerra, a diferencia de la población de los países bajos; y por lo tanto la descendencia estuvo expuesta a una desnutrición durante y después del nacimiento (17).

En resumen estos hallazgos sugieren que además de que la desnutrición durante el embarazo tiene graves repercusiones en la salud del adulto también proporciona la base para el concepto de que los primeros 1000 días de vida (desde el embarazo hasta los dos años de edad) son críticos para el desarrollo del niño y su salud futura (18).

Si bien los estudios epidemiológicos revelan información importante sobre la importancia de la nutrición en etapas tempranas de la vida y la susceptibilidad a desarrollar diabetes tipo-2 y síndrome metabólico, resulta complicado conocer mediante estos estudios la participación de factores de variabilidad genética, composición y tiempo de ingesta de la dieta. Por lo tanto, los modelos animales controlando éstos parámetros son muy útiles para analizar cómo la nutrición materna durante la gestación o la vida postnatal temprana influye en el desarrollo de estas patologías en la descendencia (19, 20).

Modelos animales de deficiencia nutricional en la madre

Los tres modelos experimentales más utilizados de desnutrición materna que conducen a una disminución en el peso de las crías al nacer son: 1. Restricción proteica; 2. Restricción calórica; 3. Ligadura de la arteria uterina, que, a diferencia de los modelos anteriores, expone a los animales gestantes no solo al suministro inadecuado de nutrientes sino también a condiciones hipóxicas imitando así la insuficiencia uteroplacentaria (21). En consenso, los estudios de experimentación realizados con estos modelos animales (22–24), encuentran que la desnutrición fetal da lugar a un desarrollo y formación deficiente de aquellos órganos encargados de mantener los niveles de glucosa en el organismo, como lo es el páncreas.

Una característica común en la desnutrición materna es el desarrollo inadecuado del islote pancreático y la escasa secreción de insulina, siendo estas condiciones irreversibles; por lo que el factor de riesgo para el desencadenamiento de diabetes se mantiene latente particularmente cuando los islotes se enfrentan a una ingesta hipercalórica o por arriba de la cual el islote se desarrolló (25).

La desnutrición temprana y el enfrentamiento en etapas posteriores de la vida del individuo a dietas ricas en calorías es frecuente en la actualidad debido a la migración de un entorno pobre, generalmente rural, a comunidades donde prevalecen formas de vida urbana con dietas ricas en calorías (altas en grasa y azúcares) y pobres en otros nutrientes (26–28).

Los países en vías de desarrollo pueden ser particularmente vulnerables a una mayor prevalencia de diabetes. En la actualidad se ha observado que áreas rurales de los países en vías de desarrollo tienen una alta prevalencia de diabetes tipo-2, de-

bido a su creciente urbanización y occidentalización de su alimentación (26). Son varios los grupos étnicos en los cuales se ha reportado una elevada prevalencia de diabetes en los últimos años, entre ellos están; los Nauru (aborígenes de Australia), los Indios Pima (aborígenes de Norte América), los de la isla de Mauricio, como otros grupos étnicos de la India y países de Medio Oriente (27).

En México, los últimos reportes dados por la ENSANUT indican un incremento en la prevalencia de diabetes en las áreas rurales de todo el país: 9.5% en mujeres y 8.9% en los hombres. Las estadísticas señalan además que la región más afectada es la zona sur del país (prevalencia de 10.2%). (29). Esta zona está conformada por una alta proporción de zonas rurales y población indígena que poseen una alta tasa de desnutrición (29, 30).

En conjunto estas observaciones, apoyan el concepto de que la diabetes tipo 2 está asociada con entornos de desnutrición durante el desarrollo perinatal.

La obesidad en el embarazo

En contraparte, otro problema en el desarrollo de diabetes tipo-2 es el elevado consumo de alimentos ricos en calorías y procesados a base de azúcares refinadas y/o grasas saturadas, que también está íntimamente ligado con una mayor prevalencia de diabetes tipo-2 en la edad adulta y en la descendencia (31). El exceso de peso en las madres gestantes no solo afecta la salud materna, sino también la del descendiente, la cual está altamente correlacionada con un mayor riesgo de obesidad al momento de nacer, durante la infancia y la edad adulta de la progenie (32, 33). Los bebés con mayor peso al nacer poseen mayor cantidad de tejido adiposo y, por lo tanto, mayor riesgo de obesidad infantil, síndrome metabólico y diabetes tipo-2 en etapas posteriores de la vida (31).

Modelos de sobre-alimentación materna

Numerosos estudios se han realizados para determinar los efectos de dietas con alto contenido en calorías, azúcares y/o grasas durante la gestación sobre el desarrollo de enfermedades en la progenie (34). Los resultados de estas investigaciones señalan que animales sanos (sin obesidad o diabetes) que fueron alimentados durante la gestación con dietas con alto contenido en calorías y/o grasa dieron como resultado una progenie con intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina. A diferencia de lo observado en la desnutrición materna, se observa aumento de células beta en el islote pancreático e incremento en la secreción de insulina (hiperinsulinemia) como mecanismo para compensar la resistencia a esta hormona (35–37).

Diabetes gestacional

La diabetes mellitus gestacional (GDM por sus siglas en inglés) se define como un estado de intolerancia a la glucosa e hiperglucemia que se presenta durante el embarazo (38). Se trata de una de las complicaciones más comunes del embarazo a nivel mundial (39). La Federación Internacional de Diabetes o IDF estima que el 16,2%, de las mujeres que dieron a luz niños vivos en 2017 sufrieron alguna forma de hiperglucemia durante el embarazo, donde el 86,4% de estos casos se debieron a diabetes mellitus gestacional (2).

La diabetes gestacional es transitoria y usualmente se revierte después del embarazo. Sin embargo, las mujeres diagnosticadas con diabetes mellitus gestacional, tienen un mayor riesgo (35 al 65%) de desarrollar diabetes tipo-2 después del embarazo, y sus hijos son más propensos a desarrollar obesidad o diabetes mellitus tipo-2 (38). El primer estudio que reveló una correlación entre la diabetes durante el embarazo y el incremento en las tasas de diabetes tipo-2 y obesidad infantil fue hecho en la población de los indios Pima en Arizona (40).

Investigaciones posteriores revelaron que los niños nacidos de madres diabéticas tienen un índice de masa corporal más alto que los niños nacidos de madres sin diabetes gestacional, este efecto parece ser más evidente en los niños mayores (9-14 años) que en los más jóvenes (5-8 años) (41).

La problemática de esta patología va en incremento ya que a medida que aumenta el número de niños y jóvenes (<25 años de edad) diagnosticados con diabetes tipo-2, también aumenta el número de mujeres en edad fértil con diabetes pre-gestacional, lo que expone a una mayor cantidad de individuos a desarrollarse en un ambiente intrauterino hiperglucémico (42).

Posibles mecanismos de la programación metabólica

La mayor parte de la etiología y los mecanismos que conectan el entorno intrauterino, el crecimiento fetal y la enfermedad metabólica de la vida futura son desconocidas; sin embargo, la demostración de que la administración de una dieta inadecuada a animales sanos durante la gestación y la lactancia apuntan a que no depende tanto del bagaje genético sino de efectos epigenéticos relacionados con la expresión de genes (43).

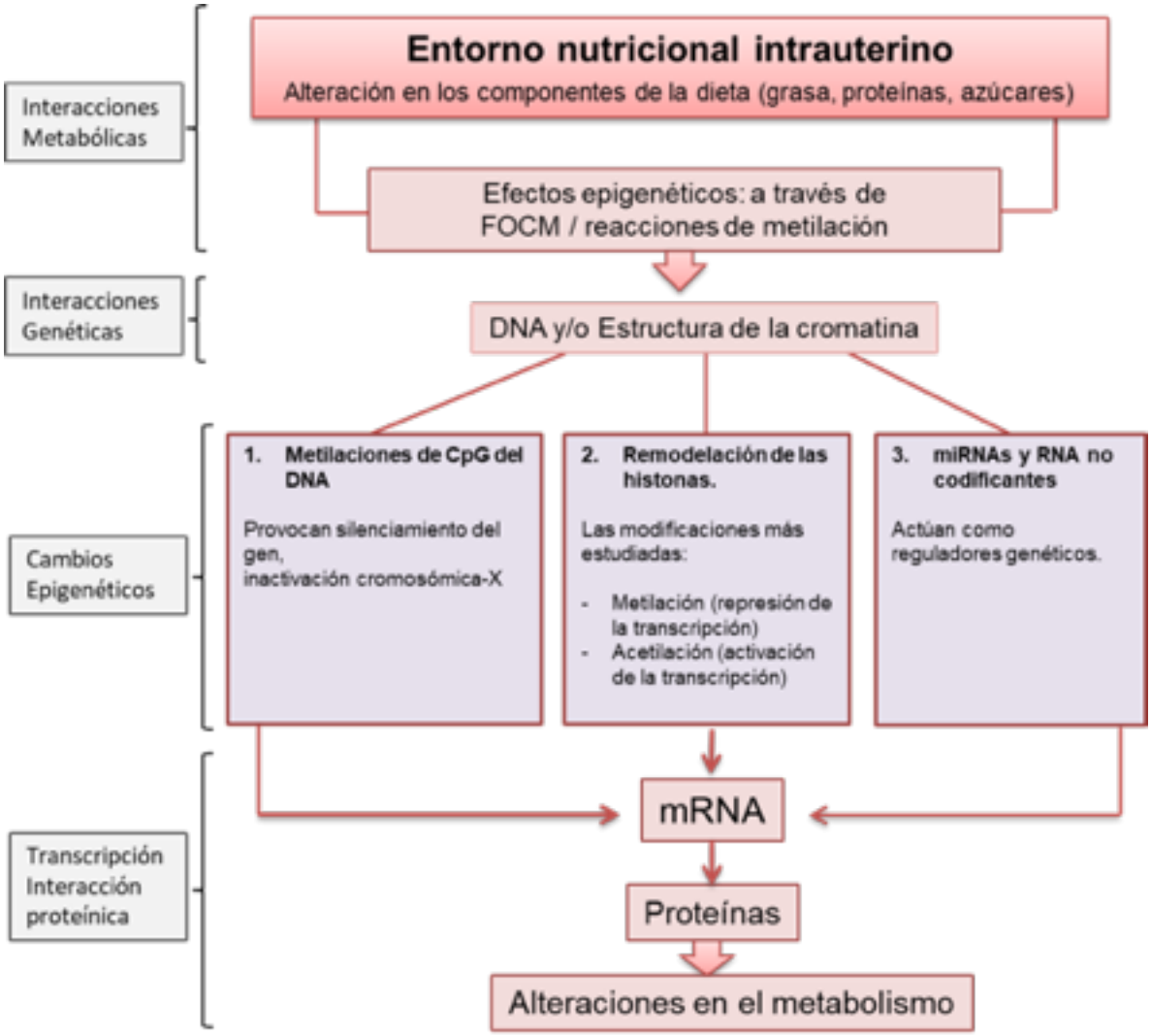


Figura 1. *Mecanismos de la programación metabólica. La alteración nutricional materna provoca efectos epigenéticos en las crías a través de la vía del Metabolismo de un Carbono Relacionado con el Folato (FOCM) y por reacciones de metilación. Modificado de las referencias (46, 52).*

La regulación epigenética incluye procesos como la metilación del DNA, modificaciones de histonas y RNA no codificantes, que dan como resultado cambios de la expresión de genes que no alteran la secuencia del DNA (44) (Fig. 2).

Un primer tipo de regulación epigenética es la metilación del DNA dado por la adición de un grupo metilo a una citosina, predominantemente en la posición C5 de una citosina. La metilación del DNA en promotores o regiones CpG están asociados con la represión genética, sin embargo, este no es siempre el caso (45).

En el segundo tipo de regulación epigenética participan modificaciones provocadas en las histonas por procesos de metilación, acetilación y fosforilación, los cuales ocurren en los residuos de lisina, arginina y serina dentro de la porción amino de las histonas. En general, los cambios más comunes involucran la acetilación y la metilación de residuos de lisina en las histonas H3 y H4 que de esta manera regulan la estructura de la cromatina modificando la transcripción del DNA (46).

Utilizando el modelo de la ligación de la arteria intrauterina y el de la restricción proteínica en la dieta materna se observó una disminución en la expresión de genes que participan en el desarrollo del páncreas como resultado de un incremento en la metilación de dichos genes (47, 48).

Otra modificación epigenética se trata del RNA no codificante. Estos pueden ser cortos o microRNAs, que pueden silenciar genes, lo que resulta en la degradación del RNAm y/o la inhibición de

su traducción a proteínas. En roedores se ha observado que una restricción proteínica materna incrementa la expresión de miR483 en el tejido adiposo, lo cual limita su capacidad de almacenamiento de lípidos, aumenta la deposición de lípidos ectópicos y consecuentemente incrementa el desarrollo de resistencia a la insulina. En humanos se ha demostrado que el bajo peso al nacer está asociado con un incremento en la expresión de miR483 (44). Por otro lado, la obesidad materna inducida por la dieta incrementa la expresión de miR126 la cual disminuye la expresión de IRS-1 y conlleva al desarrollo de resistencia a la insulina en el adulto (49). Los RNA no codificantes también interactúan con la metilación del DNA y las modificaciones de las histonas, dando como resultado una compleja regulación de la expresión génica (50). Se ha reportado que la desnutrición materna durante la gestación puede inducir cambios en la expresión de microRNAs en la descendencia, lo que parece jugar un papel en el desarrollo de la resistencia a la insulina en etapas posteriores de la vida (51).

CONCLUSIÓN

La diabetes es un problema de salud pública que va en aumento. En la actualidad tanto la diabetes, la obesidad y la desnutrición son problemas que coexisten en la población mundial. La evidencia de que las condiciones de nutrición fetal y neonatal influyen en la etiología de la diabetes nos sirve para comprender sus orígenes y de esta manera intentar prevenir su desarrollo desde etapas tempranas.

REFERENCIAS

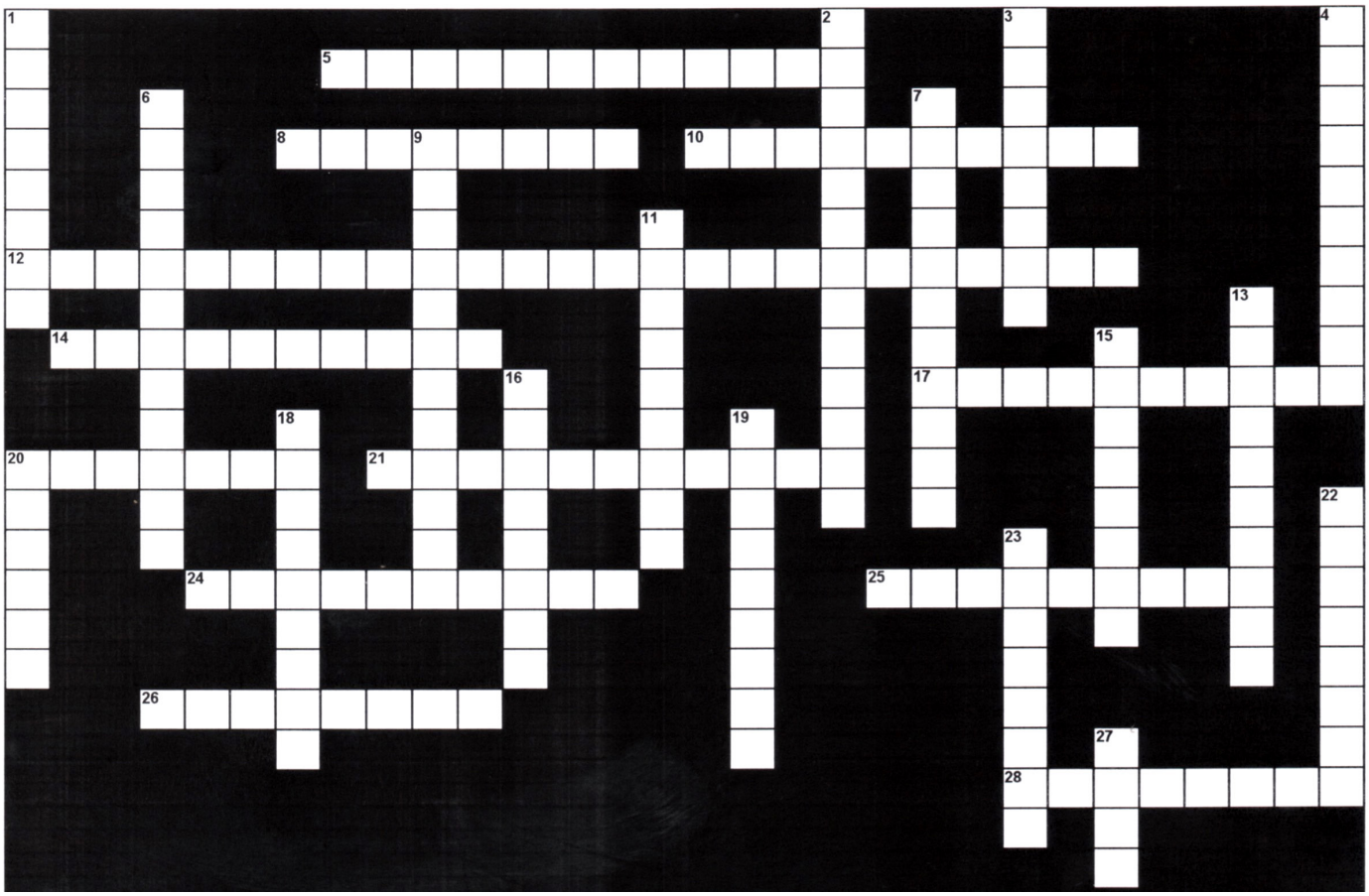
1. DeFronzo R A, Ferrannini E, Zimmet P, & Alberti G (Eds.) (2015) International textbook of diabetes mellitus, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. p1228
2. International Diabetes Federation (2017) IDF Diabetes Atlas 8th Edition. 8th. [online] https://www.idf.org/our-activities/advocacy-awareness/resources-and-tools/134:idf-diabetes-atlas-8th-edition.html
3. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, y Koplan JP (2001) The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. JAMA. 286: 1195–200
4. WHO | Obesity y overweight (2018) WHO. [online] http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/
5. Ximena Raimann T (2011) Obesidad y sus complicaciones. Rev. Médica Clínica Las Condes. 22: 20–26
6. Rinaudo P, y Wang E (2012) Fetal programming and metabolic syndrome. Annu. Rev. Physiol. 74: 107–30
7. Barker DJ (1995) Fetal origins of coronary heart disease. BMJ. 311: 171–4
8. Barker DJ (1998) In utero programming of chronic disease. Clin. Sci. (Lond). 95: 115–28
9. Morley R y Dwyer T. (2001) Fetal origins of adult disease? Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 28: 962–6
10. Yang Z y Huffman SL (2013) Nutrition in pregnancy and early childhood and associations with obesity in developing countries. Matern. Child Nutr. 9: 105–119
11. Gluckman PD y Hanson MA (2004) The developmental origins of the metabolic syndrome. Trends Endocrinol. Metab. 15: 183–7
12. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, y Robinson JS (1993) Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. Lancet (London, England). 341: 938–41
13. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C y Winter PD (1991) Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. BMJ. 303: 1019–22
14. Roseboom TJ, Painter RC, van Abeelen AF M, Veenendaal MVE y de Rooij SR (2011) Hungry in the womb: what are the consequences? Lessons from the Dutch famine. Maturitas. 70: 141–5
15. Ravelli AC, van Der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ y Bleker OP (1999) Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. Am. J. Clin. Nutr. 70: 811–6
16. Stanner SA y Yudkin JS (2001) Fetal programming and the Leningrad Siege study. Twin Res. 4: 287–92
17. Yudkin JS y Stanner S (1998) Prenatal exposure to famine and health in later life. Lancet. 351: 1361–1362
18. Branca F, Piwoz E, Schultink W y Sullivan LM (2015) Nutrition and health in women, children, and adolescent girls. BMJ. 351: h4173

19. Fernandez-Twinn DS y Ozanne SE (2006) Mechanisms by which poor early growth programs type-2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. Physiol. Behav. 88: 234–243
20. Boloker J, Gertz SJ y Simmons RA (2002) Gestational diabetes leads to the development of diabetes in adulthood in the rat. Diabetes. 51: 1499–506
21. Vuguin PM (2007) Animal Models for Small for Gestational Age and Fetal Programing of Adult Disease. Horm. Res. Paediatr. 68: 113–123
22. Dahri, S., Snoeck, A., Reusens-Billen, B., Remacle, C., and Hoet, J. J. (1991) Islet function in offspring of mothers on low-protein diet during gestation. Diabetes. 40 Suppl 2: 115–20
23. Snoeck A, Remacle C, Reusens B y Hoet J J (1990) Effect of a low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas. Biol. Neonate. 57: 107–18
24. Garofano A, Czernichow P y Bréant B (1997) In utero undernutrition impairs rat beta-cell development. Diabetologia. 40: 1231–4
25. Kwon EJ y Kim YJ (2017) What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. Obstet. Gynecol. Sci. 60: 506–519
26. Rathmann W y Giani G (2004) Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 27: 2568–9; author reply 2569
27. Zimmet PZ, McCarty DJ y de Courten MP. The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome. J. Diabetes Complications. 11: 60–8
28. Baier LJ y Hanson RL (2004) Genetic studies of the etiology of type 2 diabetes in Pima Indians: hunting for pieces to a complicated puzzle. Diabetes. 53: 1181–6
29. Narro J, Secretario R, Salud D, Antonio P, Morales K, De Prevención S, De Y P, Salud L, Guillermina M, González V, De Administración S, Finanzas Y, Mondragón M, Kalb Y, Ancer Rodríguez J, Ruiz-Palacios GM, Santos Y, Sánchez JS, Tépoz Y, O ' GJ, Cuevas S, Hugo M, De R, Guerrero C, Del P, De C, Comisión L y De Bioética N (2016) Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC2016). [online] http://fmdiabetes.org/wp-content/uploads/2017/04/ENSANUT2016-mc.pdf
30. Barquera S, Tovar-Guzmán V, Campos-Nonato I, González-Villalpando C y Rivera-Dommarco J (2003) Geography of diabetes mellitus mortality in Mexico: an epidemiologic transition analysis. Arch. Med. Res. 34: 407–414
31. Mohd-Shukri N, Duncan A, Denison F, Forbes S, Walker B, Norman J y Reynolds R (2015) Health Behaviours during Pregnancy in Women with Very Severe Obesity. Nutrients. 7: 8431–8443
32. Gunatilake RP y Perlow JH (2011) Obesity and pregnancy: clinical management of the obese gravida. Am. J. Obstet. Gynecol. 204: 106–119
33. Phelan S, Hart C, Phipps M, Abrams B, Schaffner A, Adams A y Wing, R. (2011) Maternal Behaviors during Pregnancy Impact Offspring Obesity Risk. Exp. Diabetes Res. 2011: 1–9
34. Buckley AJ, Keserü B, Briody J, Thompson M, Ozanne SE y Thompson CH (2005) Altered body composition and metabolism in the male offspring of high fat-fed rats. Metabolism. 54: 500–7
35. Cerf ME, Muller CJ, Du Toit DF, Louw J y Wolfe-Coote SA (2006) Hyperglycaemia and reduced glucokinase expression in weanling offspring from dams maintained on a high-fat diet. Br. J. Nutr. 95: 391–6
36. Cerf ME, Williams K, Chapman CS y Louw J (2007) Compromised beta-cell development and beta-cell dysfunction in weanling offspring from dams maintained on a high-fat diet during gestation. Pancreas. 34: 347–53
37. Cerf ME (2015) High fat programming of beta cell compensation, exhaustion, death and dysfunction. Pediatr. Diabetes. 16: 71–8
38. Buchanan TA, Xiang AH y Page KA (2012) Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. Nat. Rev. Endocrinol. 8: 639–649
39. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR y Cho NH (2014) Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. Diabetes Res. Clin. Pract. 103: 176–185
40. Pettitt DJ, Knowler WC, Bennett PH, Aleck KA y Baird HR. Obesity in offspring of diabetic Pima Indian women despite normal birth weight. Diabetes Care. 10: 76–80
41. Gillman MW, Rifas-Shiman S, Berkey CS, Field AE y Colditz GA (2003) Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity. Pediatrics. 111: e221-6
42. Farrar D, Fairley L, Santorelli G, Tuffnell D, Sheldon TA, Wright J, van Overveld L y Lawlor DA (2015) Association between hyperglycaemia and adverse perinatal outcomes in south Asian and white British women: analysis of data from the Born in Bradford cohort. lancet. Diabetes Endocrinol. 3: 795–804

43. Yaghootkar H y Freathy RM (2012) Genetic origins of low birth weight. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 15: 258–264
44. Bianco-Miotto T, Craig JM, Gasser YP, van Dijk SJ y Ozanne SE (2017) Epigenetics and DOHaD: from basics to birth and beyond. J. Dev. Orig. Health Dis. 8: 513–519
45. Jang HS, Shin WJ, Lee JE y Do JT (2017) CpG and Non-CpG Methylation in Epigenetic Gene Regulation and Brain Function. Genes (Basel). 8: 148
46. Simmons RA (2007) Developmental origins of diabetes: the role of epigenetic mechanisms. Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 14: 13–16
47. Park JH, Stoffers DA, Nicholls RD y Simmons RA (2008) Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1. J. Clin. Invest. 118: 2316–24
48. Sandovici I, Smith NH, Nitert MD, Ackers-Johnson M, Uribe-Lewis S, Ito Y, Jones RH, Marquez VE, Cairns W, Tadayyon M, O'Neill LP, Murrell A, Ling C, Constância M y Ozanne SE (2011) Maternal diet and aging alter the epigenetic control of a promoter-enhancer interaction at the Hnf4a gene in rat pancreatic islets. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 108: 5449–54
49. Alfaradhi MZ, Kusinski LC, Fernandez-Twinn DS, Pantaleão LC, Carr SK, Ferland-Mccollough D, Yeo GS H, Bushell M y Ozanne SE. Maternal Obesity in Pregnancy Developmentally Programs Adipose Tissue Inflammation in Young, Lean Male Mice Offspring. 10.1210/en.2016-1314
50. Cora' D, Re A, Caselle M y Bussolino F (2017) MicroRNA-mediated regulatory circuits: outlook and perspectives. Phys. Biol. 14: 45001
51. Lie S, Morrison JL, Williams-Wyss O, Suter C M, Humphreys DT, Ozanne SE, Zhang S, MacLaughlin SM, Kleemann DO, Walker S K, Roberts CT y McMillen IC (2014) Periconceptional Undernutrition Programs Changes in Insulin-Signaling Molecules and MicroRNAs in Skeletal Muscle in Singleton and Twin Fetal Sheep1. Biol. Reprod. 90: 5
52. Chango A y Pogribny IP (2015) Considering maternal dietary modulators for epigenetic regulation and programming of the fetal epigenome. Nutrients. 7: 2748–70

CRUCIBIOQ®
DEGRADACIÓN DE AMINOÁCIDOS ESENCIALES

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



HORIZONTALES

5 El primer paso de la degradación de este aminoácido está mediado por una hidroxilasa específica y sintetiza a la tirosina, el defecto genético de esta enzima ocasiona la acumulación del aminoácido; cuando esto ocurre, participa otra vía de degradación que por transaminación da lugar al fenilpiruvato, al acumularse tanto éste como el aminoácido en sangre y tejidos, se excretan en orina, dan lugar a la fenilcetonuria.

8 A este aminoácido se le considera como semi-esencial dado que se puede sintetizar por la vía del ciclo de la urea a partir de la hidrólisis de L-arginino-succinato, pero en las etapas críticas del desarrollo es insuficiente por lo que es importante consumirlo en la dieta.

10 La _____ de Harnup es autosómica, recesiva se expresa como una deficiencia en el transporte de aminoácidos como el triptófano e histidina en el intestino delgado y riñones; el triptófano no absorbido genera ácidos indólicos los que son detectables en la orina. El cuadro clínico que presenta el paciente es fotosensibilidad, falta de coordinación en movimientos y retraso mental entre otros; el tratamiento de elección es la administración altas dosis de proteínas y de nicotinamida ya que su vía de síntesis está deprimida.

12 Las plantas y la mayoría de los animales pueden sintetizar a esta entidad, así como a la que tiene un fosfato de más a partir del triptófano, siempre y cuando el organismo tenga satisfechos sus requerimientos de vitamina B_6, algunos intermediarios de esta vía sintética son la quinurenina y el ácido quinolínico.

14 Así se identifican a los aminoácidos que no pueden ser sintetizados por los vertebrados y que deben estar incluidos en la dieta del humano.

17 Aminoácido esencial, tiene una degradación semejante a la valina y a la leucina; por la acción de la aminotransferasa de cadena ramificada específica da lugar al cetoácido correspondiente, luego por la deshidrogenasa α-cetoácido de cadena ramificada en la que participan varios cofactores, sintetiza α-metilbutiril CoA y finalmente da lugar a acetil CoA y propionil CoA.

20 Este aminoácido al igual que la isoleucina y la valina se oxidan para ser combustible en tejidos adiposo y cerebral; además en músculo y riñón; la deficiencia del complejo de la deshidrogenasa α-cetoácido de cadena ramificada ocasiona que los valores plasmáticos y urinarios de estos 3 aminoácidos, así como los cetoácidos correspondientes se encuentren elevados en la patología identificada como la enfermedad del jarabe de arce.

21 La deficiencia de la lisil _____ da lugar al síndrome de Ehlers-Danlos en el que hay enlaces cruzados anormales de la tropoclolágena con la consecuente alteración en la colágena la que se expresa como una piel con gran elasticidad, articulaciones con hipermovilidad y una cierta facilidad para las luxaciones.

24 El humano es un individuo de este tipo ya que el amoniaco proveniente de la desaminación de los aminoácidos se transforma en urea en las mitocondrias hepáticas, de ahí pasa al torrente sanguíneo, al riñón y finalmente es excretada en la orina.

25 Aminoácido sintetizado por plantas y bacterias, no es muy abundante en las proteínas, su función fundamental es ceder su grupo metilo terminal al tetrahidrofolato para dar lugar a metil-tetrahidrofolato y homocisteína, este último es un aminoácido no proteico que por su desulfhidrasa específica libera SH_2, NH_2 y produce 2-ceto butirato que se incorpora al ciclo de los ácidos tricarboxílicos a la altura de succinil-CoA.

26 La 5-hidroxilisina se obtiene mediante una modificación postraduccional de residuos de lisina y participa en la estructura de la _____, la hidroxilasa específica requiere de ácido ascórbico y cuando es deficiente, hay un mal ensamblaje de las fibras de la proteína.

28 La proteína tiroglobulina está constituida por aproximadamente de 6,600 aminoácidos de los cuales de 110 a 120 son residuos de tirosina, algunos de ellos se producen por un mecanismo enzimático de yodación y mediante algunas reacciones posteriores dan lugar a esta hormona que estimula el metabolismo energético a través de receptores.

VERTICALES

1 La hidroxilación de la tirosina da lugar a la 3,4-dihidroxi-fenilalanina (DOPA) y su descarboxilación genera a este neurotransmisor precursor de las catecolaminas.

2 Con este término se identifican a los neurotransmisores noradrenalina y adrenalina las cuales regulan los estados de ánimo y son producidas en la médula suprarrenal mediante la hidroxilación de la dopamina la que a su vez se deriva de la tirosina.

3 La _____ metilmalónica es una enfermedad autosómica recesiva ocasionada por la inserción de un gen en el cromosoma 6, lo que da lugar a la presencia del ácido en sangre y orina debido a una dieta rica en proteínas, esto ocasiona que el recién nacido presente vómitos, letargo, convulsiones y en un extremo, coma y muerte. Si se detecta oportunamente el tratamiento de elección es alimentar con un hidrolizado proteínico en el que haya una disminución de isoleucina, metionina, treonina y valina.

4 Amina también conocida como 5-hidroxitriptamina que se obtiene por las reacciones de hidroxilación y descarboxilación del triptófano; es un neurotransmisor que está involucrado en el control del apetito, estados de sueño y vigilia, aprendizaje, memoria y función cardiovascular, entre otros.

6 Así se designan a los aminoácidos que se degradan a piruvato, α-cetoglutarato, succinil CoA, fumarato y oxalacetato ya que se pueden convertir en glucosa y glucógeno; los aminoácidos esenciales que están en este grupo son: fenilalanina, histidina, isoleucina, metionina, treonina, triptofano y valina.

7 El triptófano, la lisina y la metionina son tres _____ esenciales que además de tener su participación en las proteínas que los requieran

son precursores de diversas moléculas fundamentales, entre otras a la serotonina.

9 En los mamíferos, la fenilalanina por la acción de la fenilalanina monooxigenasa y en presencia de tetrahidrobiopterina como cofactor, da lugar a la tirosina, este proceso que es _____ en sentido contrario.

11 Su descarboxilación da lugar a la histamina que es un importante vasodilatador, cuando se libera en grandes cantidades genera una respuesta alérgica.

13 Si hay una gran cantidad de este aminoácido que llega al hígado vía portal, uno de los metabolitos intermedios de su degradación el quinolinato, inhibe a la fosfoenolpiruvato carboxicinasa, lo que conduce a inhibición de la gluconeogénesis.

15 Polímero presente en la piel, ojos, cabello y entre otros en la *sustantia nigra* del cerebro, fotoprotector muy eficiente de las radiaciones ultravioleta, se sintetiza a partir de la tirosina, inicialmente por la acción de la tirosinasa, la ausencia o disminución de la misma origina el albinismo.

16 Este aminoácido no esencial cuya producción está regulada por la demanda de las moléculas que dependen de ella, se obtiene a partir de la hidroxilación de la fenilalanina con la participación de la hidroxilasa específica; a su vez es precursor de DOPA, dopamina noradenalina, adrenalina melanina y tiroxina.

18 En hongos, _____ y plantas se realiza la síntesis del corismato, una estructura cíclica que es precursora de anillo aromático de dos aminoácidos esenciales el triptófano y la fenilalanina y a partir de este último se sintetiza la tirosina.

19 Molécula que participa en la transferencia de ácidos grasos al interior de las mitocondrias, su deficiencia se expresa como debilidad muscular e intolerancia al ejercicio físico ya que no hay suficiente ATP por una β-oxidación disminuida; su síntesis proviene de un residuo polipeptídico en donde la lisina es trimetilada en el amino terminal, finalmente se obtiene por reacciones de hidrólisis y oxidación.

20 Así como la leucina, este aminoácido es exclusivamente cetogénico ya que al degradarse ambos producen acetoacetil-CoA y por su ruptura generan acetil CoA que alimenta al ciclo de los ácidos tricarboxílicos y a la síntesis hepática de los cuerpos cetónicos.

22 Su estructura recuerda a la treosa -de ahí su nombre- es sintetizada en plantas y microorganismos a partir de ácido aspártico, tiene como intermediarios al aspartato β-semialdehído, homoserina y fosfohomoserina; entre otras funciones contribuye a metabolizar las grasas depositadas en órganos como el hígado.

23 Entre otras posibles vías este cetoácido se produce gracias a la acción de algunas bacterias por la ruptura del triptófano, al mismo tiempo que se libera al indol que es responsable en parte, del olor característico de las heces intestinales.

27 El nitrógeno de los α-aminoácidos por mecanismos de transaminación, da lugar a la glutamina que es transportada al hígado, ahí su desaminación libera amoniaco el cual es eliminado por vía urinaria en este metabolito no tóxico.

¿QUIÉN NECESITA RECEPTORES CUANDO EXISTEN BALSAS LIPÍDICAS?

María José Blanco Salazar

Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510, México D.F. Correo E: marijoblancos3@gmail.com

RESÚMEN

Los fosfolípidos pueden ordenarse en microdominios denominados balsas lipídicas, los cuales son altamente dinámicos y pueden servir, entre otras cosas, como plataformas para permitir la transducción de señales al albergar a receptores. sKL es el dominio extracelular de una proteína de membrana y es liberado en distintas condiciones celulares. Dalton y sus colaboradores en 2017 reportaron una función nunca antes descrita en señalización celular: la reorganización de las balsas lipídicas tras la unión de sKL a gangliósidos con ácido siálico formando un enlace glucosídico $\alpha 2 \rightarrow 3$. Dicha reorganización tiene consecuencias directas en una vía de transducción de señales PI3K/AKT.

PALABRAS CLAVE: Microdominios. Transducción de señales. Gangliósido. Ácido Siálico. Enlace glusosídico.

ABSTRACT

Phospholipids can get organized in microdomains known as lipid rafts, which are highly dynamic and can, among other functions, work as platforms of receptors to allow signal transduction. sKL is the extracellular domain of a membrane protein and is released under different cellular conditions. In 2017, Dalton and his collaborators reported a brand-new function in cellular signaling: the reorganization of lipid rafts caused by the union of sKL to gangliosides containing sialic acid with a glycosidic bond $\alpha 2 \rightarrow 3$.

KEY WORDS: Lipid Rafts. Signal transduction. Ganglioside. Sialic Acid. Glycosidic bond

---

La membrana plasmática celular es una bicapa de lípidos que rodea y protege a la célula. Los lípidos pueden ser variables en composición como glucolípidos, esfingolípidos y gangliósidos (formados por un ácido graso, una base esfingoide, una cabeza de polisacáridos neutros y una o más unidades de ácido siálico). Esta variación permite que varios fosfolípidos puedan ordenarse en pequeñas agrupaciones denominadas balsas lipídicas. Las balsas lipídicas intervienen en una variedad de funciones celulares, como en la dinámica de la membrana, comunicación célula-célula y en la supervivencia. Se sabe que las balsas lipídicas tienen un comportamiento altamente dinámico y sirven como plataformas para permitir la transducción de señales al albergar a receptores (1).

Por otra parte, la proteína de membrana α-klotho, se encuentra principalmente en células epiteliales y posee un dominio extracelular conocido como sKL, que es liberado en distintas condiciones celulares como un factor endócrino/paracrino el cual se ha asociado a protección cardiaca, homeostasis de fosfato, aumento de la edad e inhibición de tumores. Se desconoce un receptor de membrana para sKL, así como su mecanismo de acción a nivel celular (2).

Recientemente el grupo de trabajo estadounidense de Dalton y sus colaboradores (2) reportaron una función nunca antes descrita en señalización celular: la reorganización de los microdominios lipídicos por sKL. Considero que es un descubrimiento de alta importancia ya que contrario a lo que se sabía de que una molécula extracelular sirve como señal y que necesita un receptor proteico en la membrana de la célula para producir un cambio (como una cascada de fosforilación), la publicación de Dalton es novedosa y muy interesante debido a que identifican a una proteína que no señaliza a través de un receptor, sino que aprovecha la existencia de las balsas lipídicas en la membrana, es decir, señaliza a través de su unión a gangliósidos con ácido siálico y la reorganización de los microdominios lipídicos en los que éstos se encuentran.

Mediante experimentos en células expuestas con un inhibidor de síntesis de gangliósidos, Dalton y sus colaboradores demostraron que la falta tanto de gangliósidos como de ácido siálico en éstos inhibe la actividad de sKL y que es recuperada al tratar a

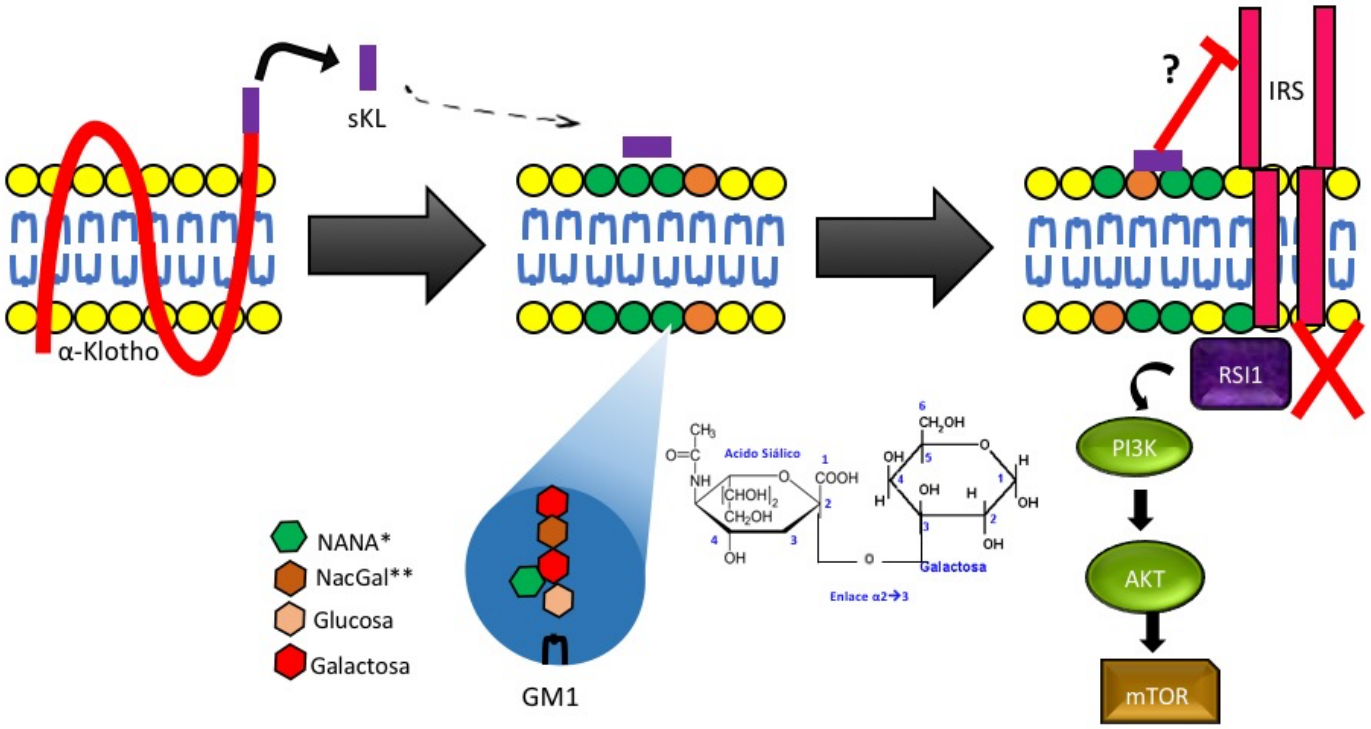


Figura 1. *sKL es liberado a partir de la proteína transmembranal α-Klotho y se une específicamente a balsas lipídicas de gangliósidos con ácido siálico unidos a un azúcar mediante un enlace α2→3, como GM1 (NANA*: ácido N-acetil neuramínico= ácido siálico, NacGal**=N-acetilgalactosamina.). Esta unión causa el rearreglo de la balsa lipídica, inhibiendo por un mecanismo no conocido al receptor IRS y a la vía PI3K/AKT.*

las células con un gangliósido rico en ácido siálico. Observaron que de manera específica la actividad es recuperada únicamente con gangliósidos con ácido siálico unido con un enlace α2→3. Bajo esta misma noción, el nivel de accesibilidad que presentan dichas uniones de ácido siálico dentro del microdominio lipídico es crítico para la unión de sKL (Fig. 1).

Por último, este cambio producido en la reorganización de los microdominios lipídicos tras la unión de sKL trae una consecuencia a nivel señalización: la inhibición de la vía IRS/PI3K/AKT (Fig.1). Esta desregulación es sumamente importante ya que se ha demostrado que contribuye a cardioprotección e inhibición de proliferación de tumores. Sin embargo, aún quedan dudas por elucidar sobre cómo exactamente se desregula dicha vía.

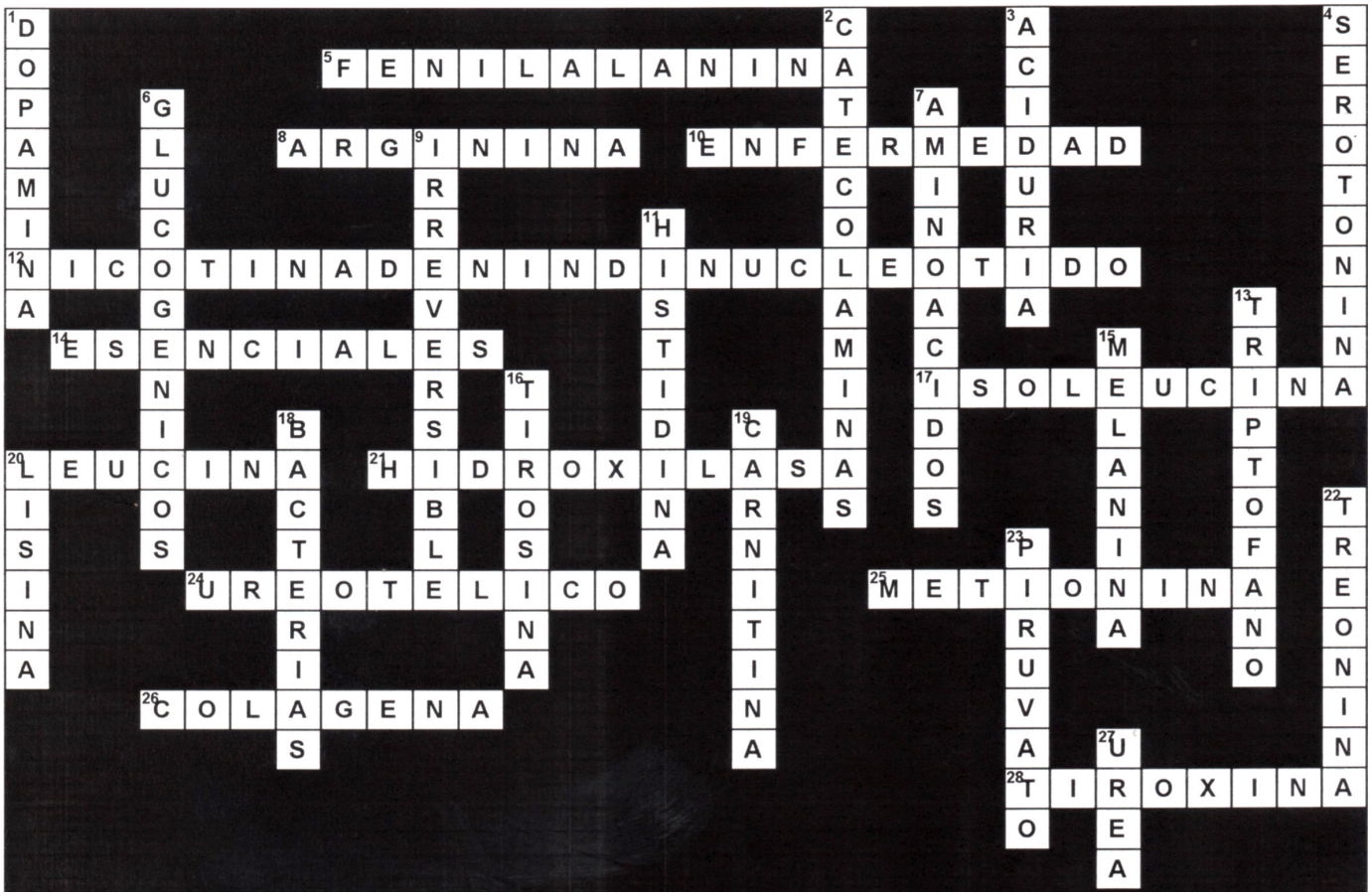
Referencias

1. Pallavi V, Vikas Y, Neeru S (2016) Lipid rafts in immune signalling: current progress and future perspective. Immunology 149(1): 13–24.

2. Dalton G, An S, Al-Juboori SI, Nischan N, Yoon J, Dobrinskikh E, Hilgemann D, Xie J, Phelps K, Kohler JJ, Birnbaumer L, Huang C (2016) Soluble klotho binds monosialoganglioside to regulate membrane microdomains and growth factor signaling. PNAS 114(4): 752–757

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ®
DEGRADACIÓN DE AMINOÁCIDOS ESENCIALES

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



Revista de Educación Bioquímica (REB) *37*(2): 62-63, 2018

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, definirlas 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 incorporé 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.