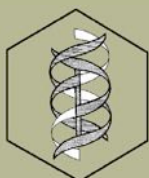


Revista de Educación Bioquímica

REB 2019



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



Asociación Mexicana de
Bioquímica, 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 38, Número 3, septiembre de 2019, 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 2019.
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 LÍNEA DE DEFENSA SE HA MOVIDO Rafael Camacho Carranza José Víctor Calderón Salinas.....	65
--	----

ARTÍCULOS

RESISTENCIA MICROBIANA A LOS ARSENICALES ORGÁNICOS Carlos Cervantes.....	67
--	----

EL PAPEL DE LA O-GLcNACILACIÓN EN EL ESTRÉS OXIDATIVO Y LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Berenice Fernández-Rojas, Jesús Hernández-Juárez, Itandehui Belem Gallego-Velasco, Luis Miguel García-Cruz y Pedro Antonio Hernández-Cruz.....	72
--	----

OTRAS COMUNICACIONES

CRUCIBIOQ MEMBRANAS Yolanda Saldaña Balmori.....	83
--	----

THE HIV EPIDEMIC IS NOT OVER Noel Cabañas.....	86
---	----

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ MEMBRANAS Yolanda Saldaña Balmori.....	88
--	----

INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....	89
---	----

EDITORIAL

LA LÍNEA DE DEFENSA SE HA MOVIDO

El desarrollo de resistencia bacteriana a los antibióticos (RBA) está, más que nunca, en el ojo del huracán en los sistemas de salud de los países desarrollados, mientras que en los países en vías de desarrollo apenas si nos estamos dando cuenta de su imperativa y urgente importancia por sus estragos en las impactantes y hasta escalofrantes cifras mostradas de los países desarrollados. En USA, el impacto por RBA en 2014 involucró a 2 millones de personas afectadas por infecciones nosocomiales de difícil tratamiento, resultando en 99,000 defunciones y una erogación de 20 mil millones de dólares en atención médica adicional al tratamiento estándar de un evento médico común, ligado con una pérdida en productividad calculada en 35 mil millones de dólares, debido a días de hospitalización y tratamiento especializado, incluyendo antibióticos de nueva generación, lo que representó un total de 55 mil millones de dólares [1, 2].

Siendo México un país con una economía, en números redondos, 18 veces menor a la de USA (datos del Fondo Monetario Internacional) y guardando una equivalente proporción, corregida al tamaño poblacional, el número de pacientes y su pérdida asociada de productividad nos arroja un cálculo conservador de 3 mil millones de dólares o 60 mil millones de pesos en pérdidas, equivalente al 150% del presupuesto de la UNAM en un año para un país que no se puede permitir la pérdida de recursos.

Los estudios indican que solamente la resistencia a las penicilinas y sus derivados, de las cepas Meticilina-resistentes de *Staphylococcus aureus* (MRSA), provoca la muerte de más estadounidenses que los fallecimientos debidos a la suma de los VIH/SIDA, la enfermedad de Parkinson, el enfisema y los homicidios.

La pregunta pertinente consiste en ¿cómo evitar la RBA? Para ello se requiere comprender cómo surge la resistencia a los antibióticos; lo cual tiene varias vertientes de análisis: por una parte los antibióticos son parte de un sistema de combate, de ataque y de defensa en una guerra territorial

en la que en un campo ecológico complejo, diversos microorganismos emplean moléculas de su metabolismo intermediario como armas naturales (antibióticos) para destruir a sus enemigos (competidores), ante los cuales, los enemigos, otros microorganismos, anteponen sistemas de defensa, consistentes en enzimas que inactivan el arsenal molecular del contrincante, cambios de permeabilidad en membranas para evitar el ingreso del metabolito tóxico (el antibiótico) o bombas de eflujo que expelen el compuesto tóxico de la célula atacada.

Los antibióticos no son invención humana, sólo los entendimos y aprendimos a usarlos, imitando estrategias para generar nuestro propio arsenal de ataque a los organismos patógenos. Si bien tenemos defensas naturales con enzimas, anticuerpos, complemento, leucocitos, macrófagos, barreras físicas y químicas, nichos fisicoquímicos, que no resultan ser suficientes para el bienestar poblacional, según las cifras indicadas.

Por su fuera poco, la plasticidad evolutiva de los organismos les permite acumular mutaciones aleatorias que, ante la presión de selección ejercida por el antibiótico, se seleccionan y acumulan en la población que "ha aprendido" "aprende" y "aprenderá a defenderse" lo cual provoca un momento de "aprendizaje" siempre latente que se incrementa ante la presión evolutiva a la que se somete.

Una segunda respuesta tiene que ver con las estrategias que los microorganismos emplean para difundir características genéticas y de expresión génica de las defensas, obtenidas en el desarrollo de este "conflicto bélico", entre los microorganismos que están en "zonas de paz", alejados del "frente de batalla". En este sentido tenemos que considerar los potentes mecanismos de Transferencia Génica Horizontal (TGH) presentes entre los microorganismos como son: la transducción generalizada, la transducción especializada o la transducción lateral recientemente descrita en bacteriófagos de *S. aureus* [3], en la cual la replicación tardía de lisógenos permite la encapsulación de material cromosómico, incluso con fagos de

transducción no generalizados; a esto sumemos la TGH con plásmidos por transformación o conjugación, así como los eventos de recombinación plasmídica vía secuencias de inserción [4], todos ellos mecanismos de defensa de última generación que avanzan a pasos agigantados y para los cuales la investigación, el descubrimiento, la aplicación, la adecuada utilización de nuevos antibióticos parecen fuera de tiempo y de aplicación, con respecto al avance de la línea de ataque y los métodos de defensa.

Sólo el estudio de los mecanismos del origen de la RBA (como en el caso de MRSA), de las bases que subyacen a los procesos de TGH, o de la comprensión de los procesos ecológicos en los que tiene su base natural la RBA, pueden darnos nuevas pistas para frenar la avalancha que nos viene encima por la RBA, parece que estamos en desventaja. Debemos de trabajar para identificar nuevos blancos terapéuticos o de lo contrario la línea de defensa se continuará moviendo y nos alcanzará desarmados, y el desarrollo de nuevos antibióticos no parece estar en un horizonte próximo en la investigación básica o en la farmacéutica, lo cual avizora un futuro incierto en el tratamiento de infecciones, la pregunta es: ¿Quién ganará la batalla?

1. Ventola, C.L. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T* 40, 277-283.
2. Ventola, C.L. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 2: management strategies and new agents. *P T* 40, 344-352.
3. Chen, J., Quiles-Puchalt, N., Chiang, Y.N., Baciagalupe, R., Fillol-Salom, A., Chee, M.S.J., Fitzgerald, J.R., and Penadés, J.R. (2018). Genome hypermobility by lateral transduction. *Science* 362, 207-212.
4. MacLean, R.C., and San Millan, A. (2019). The evolution of antibiotic resistance. *Science* 365, 1082-1083.

Rafael Camacho Carranza
Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental.
Instituto de Investigaciones Biomédicas. UNAM

José Víctor Calderón Salinas
Departamento de Bioquímica
Centro de Investigación y Estudios Avanzados, IPN

RESISTENCIA MICROBIANA A LOS ARSENICALES ORGÁNICOS*

Carlos Cervantes

Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Edificio B-3, Ciudad Universitaria. Morelia, Mich.
Correo E: cvega1999@yahoo.com

RESUMEN

Los derivados del arsénico se encuentran ampliamente distribuidos en los ambientes naturales y la elevada toxicidad de estos compuestos, tanto inorgánicos como orgánicos, ha hecho que su prevalencia represente un serio problema de salud pública a nivel global. Se ha demostrado que los microorganismos juegan un papel relevante en el geociclo en el que participan el arsénico y sus derivados. La exposición continua a estos compuestos ha influido para que los microorganismos desarrollen variados mecanismos de tolerancia al arsénico. Para los derivados inorgánicos del arsénico, las estrategias microbianas de resistencia se basan comúnmente en sistemas de transporte que expulsan a los compuestos tóxicos del citoplasma celular. Estos sistemas se encuentran codificados en los ampliamente difundidos operones *ars*. Recientemente se han descubierto novedosos mecanismos que se relacionan con la tolerancia microbiana hacia los derivados orgánicos del arsénico. Estos sistemas incluyen las enzimas ArsM, ArsH y ArsI y el transportador ArsP, todos ellos capaces de detoxificar a los organoarsenicales. En esta revisión se resume brevemente la información acerca del funcionamiento y la distribución de los sistemas de resistencia a arsenicales orgánicos en organismos procarióticos.

PALABRAS

CLAVE:

Arsénico,
bacterias,
organo-
arsenicales.

ABSTRACT

"Microbial Resistance to Organoarsenicals"

Arsenic derivatives are widely distributed in natural environments and the high toxicity of these compounds, both inorganic and organic, has converted their prevalence in a serious public health problem to a global level. It has been demonstrated that microorganisms play a relevant role in the geocycle in which participate arsenic and its derivatives. Continuous exposure to arsenic compounds has influenced for microorganisms to develop varied arsenic tolerance mechanisms. For inorganic arsenic derivatives, the microbial resistance strategies are commonly based on transport systems that extrude the toxic compounds from the cell cytoplasm. These systems are encoded in the widely distributed *ars* operons. More recently, novel mechanisms related to the microbial tolerance towards organic arsenic compounds have been discovered. These systems include the enzymes ArsM, ArsH and ArsI and the ArsP transporter, all of them able to detoxify the organoarsenicals. This review briefly summarizes the information on the function and distribution of the systems of resistance to organoarsenicals in prokaryotes.

KEY WORDS:

Arsenic,
bacteria,
organoarsenicals.

Introducción

Los metaloides [Boro (B), Silicio (Si), Germanio (Ge), Arsénico (As), Antimonio (Sb) y Telurio (Te)] se ubican en una parte intermedia de la Tabla Periódica que separa a los metales de los no metales. El arsénico (^{33}As) es un elemento presente de forma natural en ambientes acuáticos y terrestres. El arsénico es catalogado como un carcinógeno en humanos y se considera el agente tóxico ambiental más prevalente del planeta (19). Las formas químicas inorgánicas más abundantes del arsénico en el ambiente son las especies trivalente As(III) y pentavalente As(V) . Los sistemas microbianos de resistencia a las formas inorgánicas del arsénico generalmente se relacionan con los llamados operones *ars* (2). Las características químicas y de toxicidad de las especies inorgánicas del arsénico y la información sobre la estructura, el funcionamiento y la distribución de los operones *ars* se revisaron

recientemente (6, 10). En este escrito se resume la información relacionada con los sistemas microbianos de resistencia a los arsenicales orgánicos (6).

Transformaciones microbianas de organoarsenicales

Las transformaciones microbianas de arsenicales orgánicos, principalmente la metilación/desmetilación bacteriana de derivados del arsénico, se conocen desde hace décadas (revisado por [1]), pero los detalles bioquímicos y genéticos de estos procesos sólo se comenzaron a revelar recientemente, en gran parte por la secuenciación de genomas completos y por los análisis moleculares de los genes involucrados. La metilación es una parte importante del geociclo global del arsénico y los microorganismos tienen una participación relevante en este proceso (7) (Fig. 1).

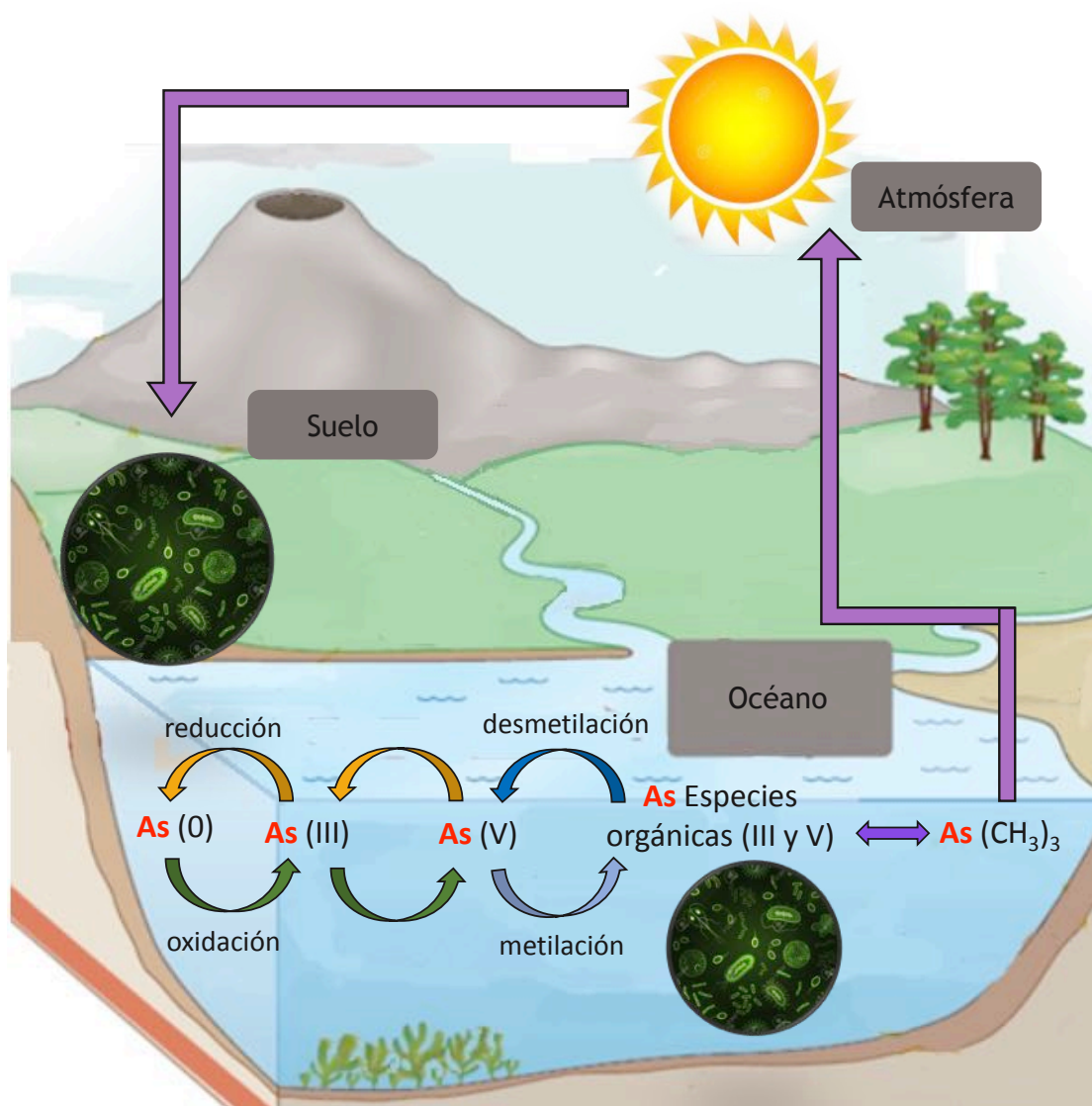


Figura 1. Transformaciones microbianas del arsénico.

Se esquematizan las distintas modificaciones químicas que sufren los derivados del arsénico en el ambiente. Los microorganismos tienen una participación relevante en dichos procesos, que incluyen las transformaciones de las especies inorgánicas a las formas orgánicas metiladas. Figura adaptada de Zhu et al. (19).

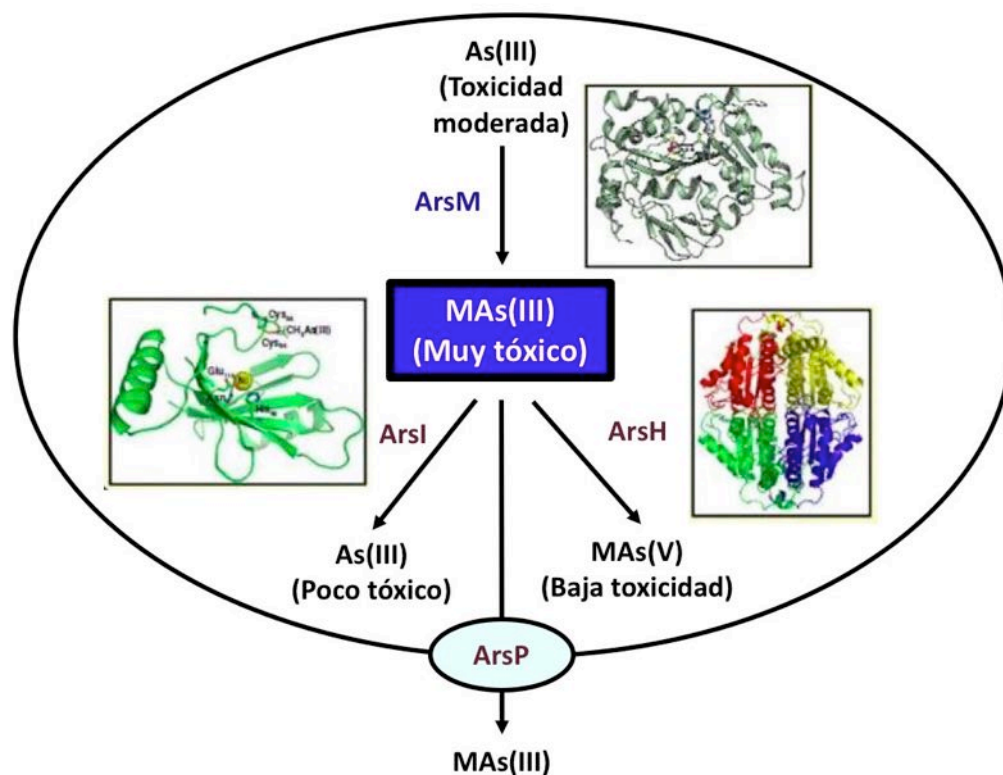


Figura 2. Sistemas microbianos de resistencia a arsenicales orgánicos. El esquema representa una bacteria que muestra las transformaciones llevadas a cabo por las enzimas *ArsM*, *ArsH* y *ArsI* sobre los distintos compuestos derivados del arsénico. También se indica la participación de la bomba de expulsión *ArsP* en la membrana celular. Todos estos sistemas conducen a la destoxificación de los arsenicales orgánicos, como se describe en el texto. Se presentan también las estructuras tridimensionales predichas para las enzimas. Figura modificada de Ben Fekih et al. (1).

Los ciclos de metilación/desmetilación del arsénico afectan la toxicidad y la disponibilidad del metaloide en el ambiente (Fig. 1). La metilación del arsénico se ha reportado como un mecanismo de destoxificación (15, 19), aunque no todos los productos metilados son menos tóxicos que las formas inorgánicas del arsénico. Por ejemplo, el arsenical aromático pentavalente roxarsona [Rox(V)] no es tóxico para las bacterias, pero la forma reducida Rox(III) es muy tóxica (5); también, los derivados trimetil As(III) son más tóxicos que el arsenito inorgánico (9). Recientemente se caracterizó un sistema genético de metilación relacionado con la resistencia a arsénico (15). Este sistema incluye genes que codifican mecanismos de destoxificación para arsenicales orgánicos, como las enzimas *ArsM*, *ArsH* y *ArsI* y el transportador *ArsP*. A continuación se describirán los genes, y sus correspondientes productos, involucrados en tales sistemas de resistencia

ArsM es una enzima capaz de metilar al arsenito

El gen *arsM* codifica la enzima *ArsM*, una As(III) S-adenosilmetionina metil transferasa identificada inicialmente en un plásmido de la arquea resistente a arsénico *Halobacterium* sp. NRC-1 (12); *arsM* se encuentra ubicado en un operón *ars* y la resistencia a arsenito se pierde cuando se elimina este gen. La actividad de la enzima *ArsM* consiste en trans-

formar al arsenito a su derivado altamente tóxico metil arsenito [MAs(III)] (Fig. 2). Este fenotipo se acompaña de la producción del gas trimetil arsina [TMAs(III)] lo que sugiere que la elevada volatilidad de los arsenicales metilados supera la alta toxicidad de los intermediarios (18). La estrategia microbiana consiste en generar un compuesto más tóxico, pero que puede eliminarse del medio por su volatilidad.

En una búsqueda en las bases de datos genómicas, Zhu et al. (19) encontraron que el gen *arsM* está ampliamente distribuido en las bacterias, lo que indica que los genes relacionados con las biotransformaciones del arsénico surgieron en etapas tempranas de la Tierra; estos autores también propusieron que la enzima *ArsM* pudiera tener un papel más amplio en la destoxificación del arsénico, probablemente participando en la transformación de otros organoarsenicales.

ArsH es una oxidasa de organoarsenicales

El gen *arsH* se reportó por primera vez en el operón *ars* del plásmido de virulencia pYV de aislados de bacterias enteropatógenas del género *Yersinia* (8). En este trabajo se encontró que el operón *arsHRBC* forma parte de los transposones Tn2502 (*Y. enterocolitica*) y Tn2503 (*Y. pestis*), lo que sugiere que los genes *ars* de estas bacterias pueden transferirse de manera horizontal.

La enzima ArsH se identificó como una oxidasa de organoarsenicales que confiere resistencia a derivados metilados de As(III), tanto en la proteobacteria del suelo *Pseudomonas putida* KT2440 como en la bacteria simbiótica de leguminosas *Sinorhizobium meliloti* (3). ArsH oxida los organoarsenicales trivalentes [MAs(III)] a sus derivados pentavalentes [MAs(V)] menos tóxicos y así, junto con la enzima ArsM, amplía el espectro de resistencia microbiana de los operones *ars*, de arsenicales inorgánicos a compuestos orgánicos (Fig. 2).

Los ejemplos de la presencia de genes *arsH* incluyen a los operones *ars* de los cromosomas de las bacterias *Thiobacillus ferrooxidans*, *Acidithiobacillus ferrooxidans*, *Synechocystis sp.*, *S. meliloti*, *Rhodopseudomonas palustris*, *Herminiimonas arsenicoxydans*, *Ochrobactrum tritici*, *P. putida* y *Pseudomonas aeruginosa* (revisado en [10]). Es interesante que los genomas de las bacterias resistentes a arsénico *H. arsenicoxydans* y *P. putida* tienen cuatro y dos copias de genes *arsH*, respectivamente. Homólogos de ArsH se identificaron en plásmidos de la enterobacteria *Serratia marcescens* y de la bacteria fijadora de nitrógeno *Sinorhizobium sp.*, lo que indica el potencial de transferencia de los genes *arsH* a otras bacterias. El gen *arsH* también se ha localizado en los genomas de arqueas, hongos, plantas y animales (3), lo cual sugiere un origen ancestral de la enzima ArsH.

ArsI es una liasa que rompe enlaces Carbono-Arsénico

Los organoarsenicales se han utilizado ampliamente como herbicidas o pesticidas para el mantenimiento de canchas deportivas, así como para otros procedimientos agrícolas, veterinarios, e incluso con fines bélicos (15). La enzima ArsI se identificó por primera vez en la bacteria Gram-positiva *Bacillus sp.* MD1, aislada del suelo de un campo de golf (17); ArsI es capaz de romper enlaces carbono-arsénico en derivados metilados As(III), lo que causa la desmetilación de estos compuestos y la liberación del As(III) inorgánico (Fig. 2). Esta enzima es una desoxigenasa no-hémica dependiente de hierro con actividad liasa de enlaces C-As; la expresión del gen *arsI* de *Bacillus* en *Escherichia coli* le confiere a esta bacteria resistencia a derivados MAs(III) (17), lo que indica que la desmetilación constituye un proceso de destoxificación.

Los genes *arsI* están ampliamente distribuidos en bacterias aeróbicas, donde se encuentran siempre asociados con operones *ars* (17); por su ubicuidad, estos autores han propuesto que la actividad de

ArsI juega un importante papel en el geociclo global del arsénico. Otro homólogo de ArsI se caracterizó en la cianobacteria *Nostoc sp.* PCC 7120 (14); esta enzima también confiere resistencia a derivados MAs(III) y es capaz de desmetilar compuestos tanto de As(III) como de As(V).

ArsP es un transportador que expulsa derivados orgánicos de As(III)

Wang et al. (13) identificaron un gen que codifica un probable transportador de membrana, la permeasa ArsP, en el operón *ars* de la bacteria patógena *Campylobacter jejuni*. La expulsión de MAs(III) y de Rox(III) por ArsP se demostró experimentalmente mediante la expresión del gen *arsP* de *C. jejuni* en *E. coli* (4); este transportador no expulsa arsenito inorgánico ni arsenicales orgánicos pentavalentes. ArsP fue el primer sistema bacteriano de expulsión reportado para la destoxificación de organoarsenicales trivalentes (Fig. 2); recientemente se reportó en la bacteria del suelo *Agrobacterium tumefaciens* el transportador ArsK, que expulsa tanto As(III) y Sb(III) como arsenicales orgánicos (11a).

Los genes para los transportadores Acr3 y ArsP coexisten en el operón *ars* de *C. jejuni*, donde participan en la expulsión de arsenicales inorgánicos y orgánicos, respectivamente (11). En una búsqueda en secuencias genómicas, los genes que codifican a ArsP se encontraron ampliamente distribuidos en los genomas bacterianos, sólo superados por los genes para los transportadores de arsenito Acr3 y ArsB (16); también se encontraron homólogos de ArsP en los genomas de arqueas y de algunos eucariotes, sugiriendo un origen ancestral del gen *arsP*.

Consideraciones finales

Los sistemas microbianos de resistencia a arsénico más estudiados son los relacionados con los derivados inorgánicos del metaloide, dentro de los cuales resaltan los codificados en los operones *ars*. Sin embargo, recientemente se han identificado varios sistemas microbianos de tolerancia dirigidos a los derivados orgánicos del arsénico. Estos sistemas incluyen tanto enzimas (ArsM, ArsH y ArsI) como el transportador ArsP, todos ellos capaces de destoxificar a los organoarsenicales. La acción concertada de estos sistemas constituye una estrategia microbiana eficiente para la tolerancia a los derivados orgánicos del arsénico. Las estructuras tridimensionales de ArsM, ArsH y ArsI mostradas en la Fig. 2 enfatizan el nivel de estudio a que han sido sometidas dichas enzimas.

La amplia distribución de los genes relacionados con la resistencia a los organoarsenicales sugiere que se trata de sistemas ancestrales, seleccionados en los genomas microbianos ante la exposición ambiental continua de los microorganismos a estos

compuestos. El estudio más detallado de los sistemas de tolerancia conducirá sin duda a entender con mayor profundidad las interacciones de los microorganismos con los organoarsenicales tóxicos presentes en el ambiente de forma ubicua.



REFERENCIAS

1. Ben Fekih I, Zhang C, Li YP, Zhao Y, Alwathnani HA, Saquib Q, Rensing C, Cervantes C (2018) Distribution of arsenic resistance genes in prokaryotes. *Front Microbiol* 9:2473.
2. Bentley R, Chasteen TG (2002) Microbial methylation of metalloids: Arsenic, antimony, and bismuth. *Microbiol Mol Biol Rev* 66:250-271.
3. Cervantes C, Ji G, Ramírez JL, Silver S (1994) Resistance to arsenic compounds in microorganisms. *FEMS Microbiol Rev* 15:355-367.
4. Chen J, Bhattacharjee H, Rosen BP (2015) ArsH is an organoarsenical oxidase that confers resistance to trivalent forms of the herbicide monosodium methylarsenate and the poultry growth promoter roxarsone. *Mol Microbiol* 96:1042-1052.
5. Chen J, Madegowda M, Bhattacharjee H, Rosen BP (2015) ArsP: a methylarsenite efflux permease. *Mol Microbiol* 98: 625-635.
6. Chen J, Sun S, Li CZ, Zhu YG, Rosen BP (2014) Biosensor for organoarsenical herbicides and growth promoters. *Environ Sci Technol* 48:1141-1147.
7. Mukhopadhyay R, Rosen BP, Phung LT, Silver S (2002) Microbial arsenic: from geocycles to genes and enzymes. *FEMS Microbiol Rev* 26:311-325.
8. Neyt C, Iriarte M, Thi VH, Cornelis GR (1997) Virulence and arsenic resistance in *Yersinia*. *J Bacteriol* 179:612-619.
9. Petrick JS, Ayala-Fierro F, Cullen WR, Carter DE, Aposhian HV (2000) Monomethylarsonous acid (MMA(III)) is more toxic than arsenite in Chang human hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 163:203-207.
10. Serrato-Gamiño N, Cervantes C (2017) Diversidad de genes de resistencia a arsénico en procariotas. *Ciencia Nicolaita* 70:80-93.
11. Shen Z, Luangtongkum T, Qiang Z, Jeon B, Wang L, Zhang Q (2014) Identification of a novel membrane transporter mediating resistance to organic arsenic in *Campylobacter jejuni*. *Antimicrob Agents Chemother* 58:2021-2029.
- 11a. Shi, K, Li C, Dai X, Fan X, Wang G (2018) A novel efflux transporter, ArsK, is responsible for bacterial resistance to arsenite, antimonite, trivalent roxarsone and methylarsenite. *Appl Environ Microbiol* doi: 10.1128/AEM.01842-18.
12. Wang G, Kennedy SP, Fasiludeen S, Rensing C, DasSarma S (2004) Arsenic resistance in *Halobacterium* sp. strain NRC-1 examined by using an improved gene knockout system. *J Bacteriol* 186:3187-3194.
13. Wang L, Jeon B, Sahin O, Zhang Q (2009) Identification of an arsenic resistance and arsenic-sensing system in *Campylobacter jejuni*. *Appl Environ Microbiol* 75:5064-5073.
14. Yan Y, Ye J, Xue XM, Zhu YG (2015) Arsenic demethylation by a C-As lyase in cyanobacterium *Nostoc* sp. PCC 7120. *Environ Sci Technol* 49:14350-14358.
15. Yang HC, Rosen BP (2016) New mechanisms of bacterial arsenic resistance. *Biomed J* 39:5-13.
16. Yang Y, Wu S, Lilley RM, Zhang R (2015) The diversity of membrane transporters encoded in bacterial arsenic-resistance operons. *Peer J* 3:e943.
17. Yoshinaga M, Rosen BP (2014) A C-As lyase for degradation of environmental organoarsenical herbicides and animal husbandry growth promoters. *Proc Natl Acad Sci USA* 111:7701-7706.
18. Yuan C, Lu X, Qin J, Rosen BP, Le XC (2008) Volatile arsenic species released from *Escherichia coli* expressing the AsIII S-adenosylmethionine methyltransferase gene. *Environ Sci Technol* 42:3201-3206.
19. Zhu YG, Yoshinaga M, Zhao FJ, Rosen BP (2014) Earth abides arsenic biotransformations. *Annu Rev Earth Planet Sci* 42:443-467.

EL PAPEL DE LA O-GLcNACILACIÓN EN EL ESTRÉS OXIDATIVO Y LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL*

Berenice Fernández-Rojas, Jesús Hernández-Juárez, Itandehui Belem Gallego-Velasco, Luis Miguel García-Cruz y Pedro Antonio Hernández-Cruz*

¹Laboratorio de Genómica, Proteómica y Glicobiología del Cáncer. Centro de Investigación, Facultad de Medicina UABJO-UNAM. Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca, Oaxaca de Juárez, Oaxaca, México

*Autor de correspondencia correo E: fuegoblanc186@yahoo.com.m

RESUMEN

La unión a O N-acetil- β -D-glucosamina-glicosilación u O-GlcNacilación (O-GlcNAc) es una modificación postraducciona que consiste en la adición de N-acetil- β -D-glucosamina (GlcNAc) a residuos de serinas y treoninas en las proteínas. Sus efectos en las células son duales, sin embargo, cuando esta modificación de proteínas se expresa crónicamente, como sucede en respuesta a la hiperglucemia de los pacientes con diabetes mellitus, sus efectos tienden a ser adversos, siendo uno de sus blancos las células endoteliales. Debido a que la disfunción endotelial es causada tanto por la O-GlcNAc como por el estrés oxidativo, se ha llegado hipotetizar que ambos procesos están interrelacionados, y que probablemente, sea la O-GlcNAc la responsable de los efectos adversos del estrés oxidativo en el endotelio. Nrf2 podría ser una pieza clave en la relación O-GlcNAc – estrés oxidativo en la disfunción endotelial, ya que en primer lugar, este factor de transcripción controla la expresión basal e inducción de enzimas antioxidantes, y recientemente, se ha demostrado que su actividad podría estar regulada por la O-GlcNAc. Por lo tanto, esta revisión describe las investigaciones más recientes sobre la función de la O-GlcNAc en el endotelio y propone a la inactivación de Nrf2 como un factor importante en el desarrollo de la disfunción endotelial.

ABSTRACT

O-linked N-acetyl- β -D-glucosamine glycosylation or O-GlcNacylation (O-GlcNAc) is a post-translational modification consisting on the addition of N-acetyl- β -D-glucosamine (GlcNAc) to serine and threonine residues in proteins. Its effects on cells are dual, however, when this modification is expressed chronically, as happens in response to hyperglycemia in patients with diabetes mellitus, its effects tend to be adverse, one of its targets being endothelial cells. Because endothelial dysfunction is caused by both O-GlcNAc and oxidative stress, it has been hypothesized that both processes are interrelated, and that O-GlcNAc is probably responsible for the adverse effects of oxidative stress in endothelium. Nrf2 could be a key piece in the O-GlcNAc-oxidative stress relationship in endothelial dysfunction, since, in the first place, this transcription factor controls the basal expression and induction of antioxidant enzymes, and recently, it has been demonstrated that its activity could be regulated by O-GlcNAc. Therefore, this review describes the most recent investigations on the role of O-GlcNAc in the endothelium and proposes the inactivation of Nrf2 as an important factor in the development of endothelial dysfunction.

PALABRAS

CLAVE:

O-GlcNAc, Estrés oxidativo, Nrf2, Endotelio.

KEY WORDS:

O-GlcNAc, Oxidative stress, Nrf2, Endothelium.

O-GLcNACILACIÓN

La O-acetilglucosaminilación (O-GlcNacilación), es una modificación reversible post-traducciona de proteínas, donde el carbohidrato N-Acetil glucosamina (GlcNac), proveniente de la vía biosintética de las hexosaminas (VBH), se adiciona a los residuos hidroxilo de serinas y treoninas de diversas proteínas citoplasmáticas, nucleares, mitocondriales y de membrana plasmática (1, 2). La UDP-GlcNac es el producto del flujo de nutrientes a través de la VBH que integra a la glucosa, la glutamina y al acetil CoA que puede provenir del metabolismo de los ácidos grasos y el uridin trifosfato (UTP). Se ha propuesto que la UDP-GlcNac funciona como un sensor de nutrientes y de estrés que regula procesos celulares de transcripción, transducción de señales, modificaciones epigenéticas y el metabolismo (2).

La UDP-GlcNac es un sustrato para la enzima O-GlcNac transferasa (OGT), que cataliza la transferencia de residuos de GlcNac a los grupos hidroxilos de residuos de serinas y treoninas, mientras

que la enzima O-GlcNacasa (OGA) que cataliza la hidrólisis del azúcar que se ha unido a las proteínas (Fig. 1) además, sirve de adaptador de la enzima OGT para formar el complejo O-GlcNac-enzima (2, 3). Se ha propuesto que la disponibilidad de nutrientes no solo regula los niveles de O-GlcNac sino que también modula los niveles de las enzimas OGT y OGA (2). Incluso se cree que ambas enzimas auto modulan su actividad y estabilidad.

La O-GlcNacilación es análoga a la fosforilación ya que puede regular la actividad, controlar la estabilidad, interacción y función de la proteína diana. La O-GlcNacilación de un aminoácido puede facilitar o impedir la fosforilación de otro. Además puede existir una competencia, ya que el mismo aminoácido puede ser fosforilado u O-GlcNacilado.

La O-GlcNacilación puede regular la respuesta celular a hormonas como la insulina, iniciar la respuesta contra el estrés, modular la capacidad de una célula para crecer y dividirse; es esencial para la viabilidad celular, el desarrollo embrionario, el transporte celular y para la transcripción génica, entre otras (4, 5).

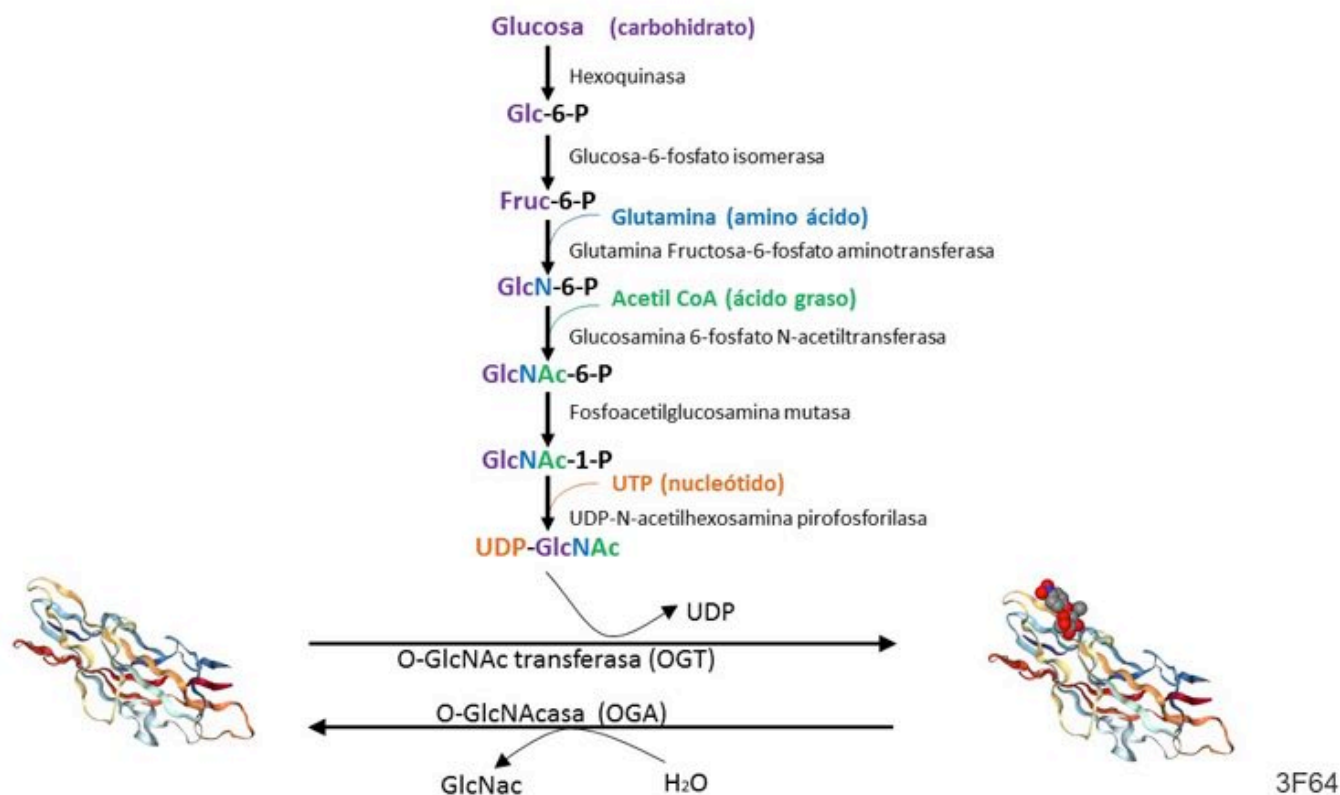


Figura 1. La vía biosintética de las hexosaminas. Esta vía involucra el metabolismo de diferentes biomoléculas, como aminoácidos (en azul), ácidos grasos (en verde) y nucleótidos (anaranjado) que culminan en la producción de UDP-GlcNac el cual es el sustrato donador para la O-GlcNacilación. El ciclo lo realizan dos enzimas, la OGT (O-GlcNac transferasa) que adiciona el GlcNac al UDP-GlcNac a los residuos de serinas y treoninas de las proteínas, la otra enzima, la OGA (O-GlcNacasa) hidroliza la adición del azúcar. La proteína O-GlcNacilada que se coloca en la figura, es el dominio de lectina unido a GlcNac tomado del banco de datos de proteínas (PDB ID:3F64)(47).

Existe evidencia de que el incremento de los niveles de O-GlcNAcilación protege del daño celular y mejora la supervivencia celular (6). Ejemplos de ello son los que se describen brevemente a continuación. La presencia de mutaciones en queratina 8 y 18 (K8 y K18) predisponen a los individuos a padecer enfermedad hepática al proteger a los hepatocitos de la apoptosis. En relación a esto, se ha demostrado que la O-GlcNAcilación de K18 en tres residuos de serina (30/31/49) es trascendental para el funcionamiento hepático ya que promueve la fosforilación y activación de cinasas de supervivencia celular. En un modelo experimental con ratones transgénicos, los cuales fueron suprimidos de la glicosilación en los sitios antes mencionados, se pudo comprobar que bajo estas condiciones los animales son más susceptibles a desarrollar daño hepático y pancreático, así como apoptosis en comparación con ratones utilizados como control (8). Otros investigadores han demostrado que la O-GlcNAcilación protege contra la pérdida de células neuronales, ya que en ratones transgénicos JNPL3 tau homocigotos tratados con un inhibidor de la enzima que remueve los residuos de GlcNAc de las proteínas, la O-GlcNAcase (OGA), se incrementa la O-GlcNAcilación de tau (proteína asociada a patologías neurodegenerativas), lo que previene la formación de agregados de tau y disminuye la muerte de células neuronales (8). Otro ejemplo fue el realizado en ratas macho sometidas a laparotomía de la línea media. Las ratas fueron sangradas hasta una presión arterial de 40 mmHg por 90 min y posteriormente fueron resucitadas con lactato de Ringer. La administración de glucosamina (GlcN), durante la resucitación, mejoró el gasto cardíaco al doble en comparación al grupo control. La administración de GlcN promovió la O-GlcNAc de proteínas de riñón y cerebro, mejorando el flujo sanguíneo de ambos órganos. Por lo tanto, la O-GlcNAc mejora la recuperación de la función cardíaca, la perfusión de órganos y en la regulación de los niveles de citocinas inflamatorias (9, 10).

El incremento en los niveles de O-GlcNAcilación de proteínas, puede ser inducido adicionando GlcN exógena, la cual entra a la célula y se incorpora a la VBH. La GlcN posee propiedades anti-inflamatorias en varios modelos *in vivo* de artritis reumatoide, también protege del daño a arterias por angioplastias y del daño cardíaco por isquemia-reperfusión (11).

Paradójicamente, otros estudios han sugerido que el incremento de O-GlcNAc está asociada a diferentes enfermedades como el cáncer, diabetes, resistencia a la insulina, glucotoxicidad, enfermedades neurodegenerativas, disfunciones cardia-

cas asociadas al estrés oxidante y la inflamación (12–14).

Los mecanismos de los efectos protectores o dañinos del incremento de la O-GlcNAcilación aún no han sido descritos. Sin embargo, algunos autores sugieren que el tiempo de exposición es el factor clave. La O-GlcNAcilación de proteínas aguda, presenta efectos aparentemente benéficos, sin embargo cuando se convierte en crónica, puede conllevar a problemas en la salud.

ENDOTELIO

El endotelio es la capa celular que recubre internamente los vasos sanguíneos. Las células endoteliales forman una monocapa que tapiza todo el sistema vascular. Se caracterizan por una morfología alargada (30 μm de largo, 12 μm de ancho y 0.3 μm de alto) y una polaridad apical-basal, que se traduce en una distribución asimétrica de sus funciones. Ello les permite secretar distintas proteínas y mediadores químicos hacia la matriz extracelular (exterior de los vasos) y hacia el torrente sanguíneo (interior de los vasos). Desarrolla múltiples funciones que no solo incluyen servir de conducto para la sangre, sino que participa arduamente con el sistema inmunológico y la homeostasia, así como en la regulación del tono vascular. El endotelio sintetiza vasodilatadores como el NO (óxido nítrico) y prostaciclina (PGI_2), moléculas que además funcionan como agentes antiplaquetarios. Pero también sintetiza sustancias vasoconstrictoras como la endotelina 1 y la angiotensina II cuando el organismo así lo requiere (15). Su contribución a la homeostasia se da por la síntesis de sustancias procoagulantes y anticoagulantes. En condiciones normales, el endotelio posee un fenotipo anticoagulante que mantiene en todo momento la sangre líquida en el interior de los vasos sanguíneos, el cual está dado por la expresión de antitrombina, trombomodulina, receptor de la proteína C anticoagulante y del activador tisular del plasminógeno 1 (PAI-1). La liberación del NO y la PGI_2 del endotelio también forma parte de este fenotipo. De forma opuesta, el endotelio se torna procoagulante cuando este es activado o es disfuncional. La disfunción endotelial se define como la pérdida de las funciones normales endoteliales que causan vasoconstricción, trombosis y aumento en la secreción de citocinas y quimiocinas, así como en la adherencia leucocitaria (16).

El estudio de la disfunción endotelial requiere de la cuantificación de diversos marcadores. Aunque se reconocen diversas moléculas para este fin, éstos no son exclusivos del endotelio, además de que sus niveles no sólo reflejan la disfunción de las células

endoteliales, sino que también su activación o la presencia de una lesión celular. Entre estos marcadores se encuentran : el factor de von Willebrand (VWF), PAI-1, molécula de adhesión endotelial de leucocitos tipo 1 (ELAM-1), molécula de adhesión de células vasculares tipo 1 (VCAM-1), molécula de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1), molécula de adhesión celular de plaquetas al endotelio tipo 1 (PECAM-1), P-selectina, factor tisular (TF), trombomodulina (TM), interleucina 6, interleucina 8, NO, entre otras (17). Recientemente, se ha descrito que la O-GlcNAcilación y la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) contribuyen a la disfunción endotelial (18).

ESTRÉS OXIDATIVO

Se define como el desequilibrio entre el sistema antioxidante y la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO) y radicales libres (RL). Este desequilibrio puede ser provocado por un aumento en la producción de estos o bien, a la reducción de la actividad o transcripción de enzimas antioxidantes, o una combinación de estos factores.

Las ERO pueden producirse durante la reducción univalente del oxígeno, se forman tras la adición de un electrón a una molécula de oxígeno produciendo a su vez especies parcialmente reducidas que pueden reaccionar para producir otras ERO (Fig. 2). Este término involucra no solo a los RL derivados del oxígeno como el radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$), hidroxilo ($OH^{\bullet}$), peróxido ($ROO^{\bullet}$) o alcoxilo ($RO^{\bullet}$), sino también a los que no son radicales libres como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el ozono (O_3). La producción excesiva de ERO y RL conlleva al daño a biomoléculas como el ADN, bases nitrogenadas, proteínas y lípidos que en conjunto ocasionan daño celular y/o tisular (19, 20). Se ha asociado el estrés oxidativo a enfermedades como Alzheimer, diabetes, cáncer, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, entre otras (21).

Las principales fuentes de producción de especies reactivas del oxígeno son: la cadena de transporte de electrones en la mitocondria, enzimas como la NADPH oxidasa (Nox), NADH oxidasa, óxido nítrico sintasa (NOS), xantina oxidasa, factores ambientales, humo de cigarro, fármacos, radiaciones, luz solar, entre muchas otras (22).

Para protegerse de los daños de las ERO, las células poseen un sistema antioxidante para contrarrestar estos efectos. Como las enzimas antioxidantes: superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GPx), o antioxidantes no enzimáticos como el glutatión (GSH), los flavonoides, las vitaminas o factores de transcripción. Esto permite mantener un balance oxidativo o un estado redox entre los agentes oxidantes y los antioxidantes. El regulador maestro de la respuesta antioxidante es el factor de transcripción relacionado al factor nuclear eritroide 2 (Nrf2).

NRF2

Es un factor de transcripción que se encuentra en la mayoría de los tejidos, siendo más abundante en el cerebro, hígado, riñón, piel y tracto gastrointestinal (23). Nrf2 induce la transcripción de genes citoprotectores de fase 2 que inducen proteínas asociadas a la eliminación de compuestos tóxicos y a algunas enzimas que promueven o tienen actividad antioxidante. Como en el caso de las enzimas γ -glutamato cisteína ligasa, glutatión reductasa, GPx, CAT, SOD y otras.

De manera general, en condiciones basales, la proteína keap1 (rica en residuos de cisteínas) y culina 3 (cul3) forman un complejo reprimiendo a Nrf2 en el citoplasma, adicionándole ubiquitina para su degradación por vía proteosomal, con una vida media de 20 minutos, resultando niveles bajos de Nrf2 en diversas células (24) (Fig. 3). En condiciones oxidantes, agentes electrófilos u otros inductores que desestabilizan y modifican los residuos

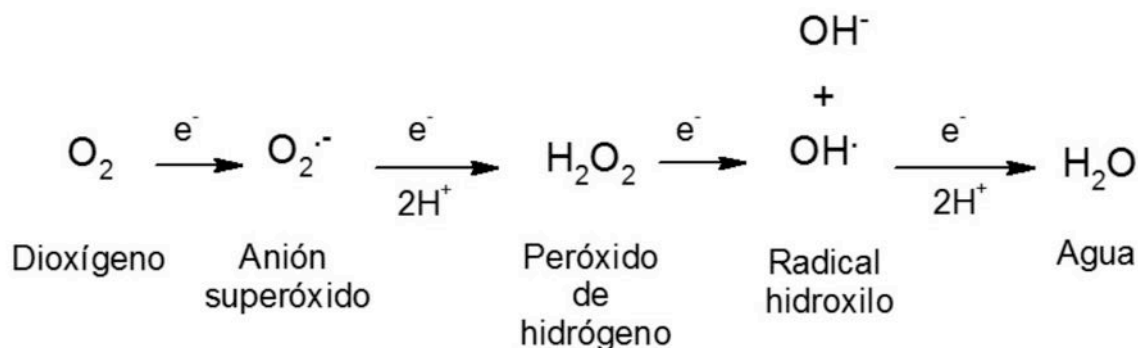


Figura 2. Formación de especies reactivas del oxígeno (ERO) por la reducción univalente del oxígeno.

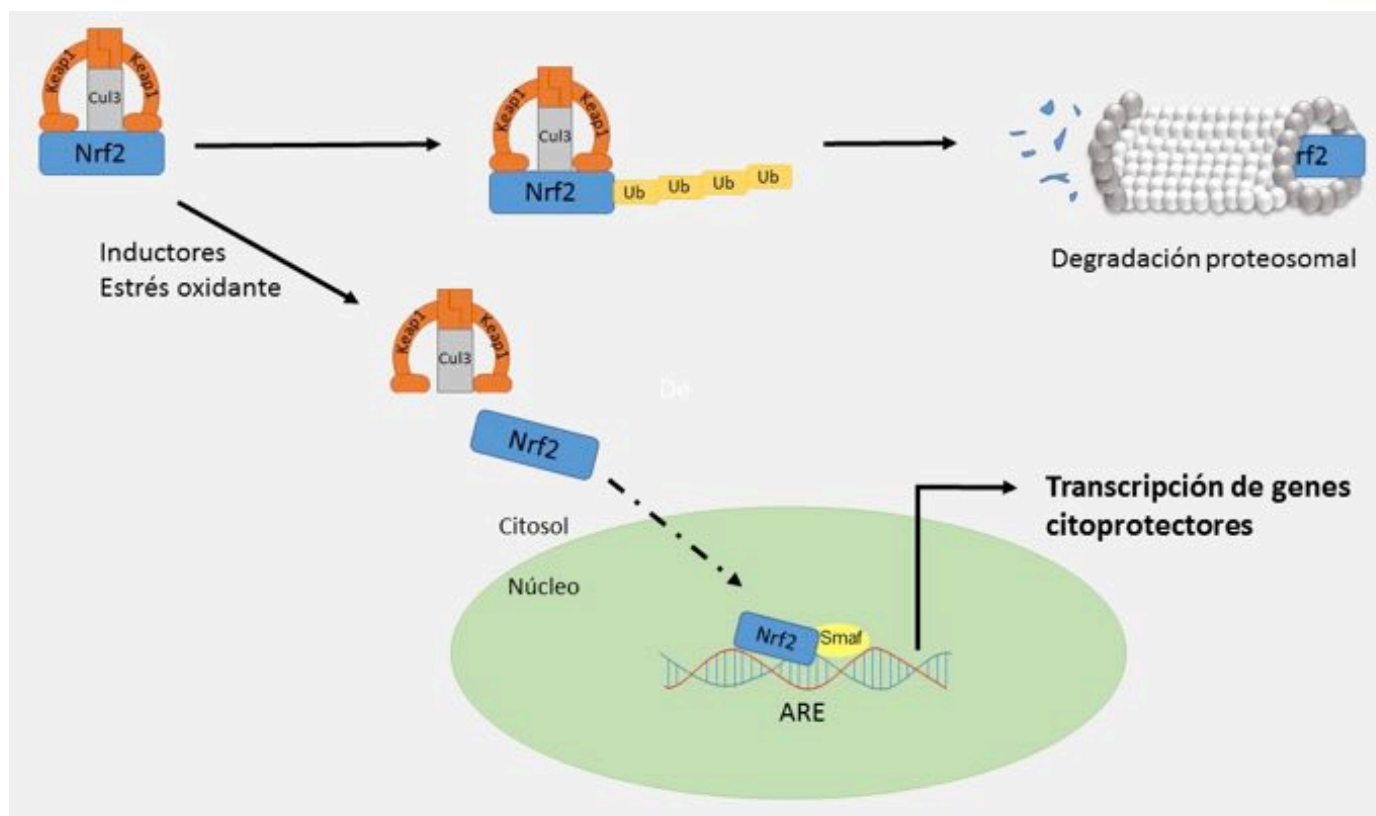


Figura 3. Mecanismo de acción de Nrf2. En condiciones basales, el factor de transcripción Nrf2 se encuentra en el citoplasma con su represor Keap 1 y Cul 3, lo que permite que se ubiquitine y posteriormente se degrade proteosomalmente. Bajo situación de estrés o inductores, Nrf2 se separa de su represor Keap 1 y se transloca al núcleo, uniéndose a la secuencia elementos de respuesta antioxidante (ARE) que permiten la transcripción de genes citoprotectores.

de cisteína de Keap1 liberan a Nrf2 de su represor. Permitiendo que Nrf2 se transloque y acumule en el núcleo, uniéndose a la secuencia de elementos de respuesta antioxidante (ARE), secuencia río arriba de la región promotora de ciertos genes citoprotectores activando la transcripción de genes responsables de la detoxificación, actividad antioxidante y metabolismo (23). A la vez, Nrf2 inhibe la activación de la expresión de genes pro-oxidantes.

Nrf2 es una señal de supervivencia celular ya que su activación confiere protección contra diversos agentes dañinos reestableciendo la homeostasis intracelular redox (25, 26). En este sentido, la activación de Nrf2 podría ser importante en el tratamiento o prevención de enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares, complicaciones pulmonares y cáncer, donde el estrés oxidativo tiene un papel importante en su desarrollo.

O-GLcNACILACION DE PROTEINAS Y EL ESTRÉS OXIDATIVO EN CÉLULAS ENDOTELIALES

La hiperglucemia y la GlcN aumentan la generación de ERO induciendo estrés oxidante y disminuyendo

la expresión de enzimas antioxidantes (27, 28). A pesar de estos antecedentes, son escasos los estudios que han abordado la relación existente entre la O-GlcNAc, la producción de ERO y el estrés oxidante en células endoteliales, (Tabla 1).

La hiperglucemia y la GlcN incrementan la producción de $O_2^{\bullet-}$ mitocondrial y la O-GlcNAcilación de NOS endotelial (eNOS) lo que conlleva a la disminución del 67% de su actividad en células endoteliales de aorta bovina (BAEC) (28). Estos resultados sugieren que la O-GlcNAcilación podría generar disfunción endotelial al disminuir la producción de NO.

La GlcN también modula la activación endotelial, al incrementar la producción de ERO y al suprimir la activación celular endotelial determinada por la proteína-1 quimioatrayente de monocitos (MCP1) e ICAM-1 inducidos por TNF (factor de necrosis tumoral)- α en células endoteliales de venas umbilicales humanas (HUVEC) (14, 29). En otro estudio, la GlcN incrementa de manera concentrada los niveles de expresión de PAI-1, la activación de p-38 en células HUVEC y en segmentos de aorta incrementa la producción del radical

TABLA 1
Resumen de los estudios *in vitro* de O-GlcNAc y la producción de ERO en el endotelio

Línea celular	Tratamiento	Principales hallazgos	Referencia
BAEC	Glucosa 5 y 30 mM, GlcN 5 o 10 mM en presencia o ausencia de oligonucleótidos de GFAT.	La hiperglucemia y la GlcN: • inhiben la actividad de eNOS (67%). • Incrementan la producción de $O_2^{\bullet-}$. • ↑ O-GlcNAcilación al doble (solo la glucosa).	(28)
HUVEC	Pre-incubación por 2 h con GlcN 0.1-10 mM, o GlcNAc 1 y 10 mM y se estimularon con TNF- α 0.5 ng/ml durante 24 h. Alternativamente, las células se pre-incubaron por 2 h con SB203580 (5-20 μ M) y BMS-345541 (1-4 μ M) y posterior estimulación con TNF- α .	La GlcN suprime: • Expresión de ICAM-1 y MCP-1 inducida por TNF-α. • Mediante p38MAPK y NF-κB por modificaciones O-GlcNAc.	(29)
HUVEC	Pre-incubación con 0.1 o 0.5 mmol/L de GlcN por cuatro días y posterior con GlcN con FBS (1%) durante 5 h y posterior estimulación con TNF- α (1 ng/ml) por 24 h adicionales.	La GlcN: • Inhibe la expresión de ICAM-1. • induce la generación de $O_2^{\bullet-}$. El incremento de O-GlcNAc ejerce ciertos efectos antiinflamatorios acompañados de propiedades pro oxidativas.	(14)
HUVEC	GlcN 5 mmol/L y TNF- α 1 ng/ml por 24 h o pre-incubadas 1 h con PD98059, inhibidor de MEK; SB203580, inhibidor de p38 o SP600125, inhibidor de JNK.	• GlcN ↑PAI-1. • GlcN+TNF-α ↑↑↑PAI-1. • Activación transitoria de p38. • La estimulación de PAI-1 se inhibe únicamente por SB203580.	(30)
HRECs	Glucosa (5 mM) o con PUGNAc (200 μ M) por 12 h y posterior co-incubación con glioxal (500 μ M) por 24 h. Además de utilizar ARN de interferencia para OGT.	• El aumento de O-GlcNAc tuvo efectos citoprotectores • ↑ERO al ↑ la expresión de genes antioxidantes. • Evita la disipación del potencial de membrana mitocondrial. • Previene la apoptosis.	(31)
HUVEC	GlcN 15 mM en presencia o ausencia de quercetina 5, 10, 20 y 50 μ M por 24 h.	La quercetina previene: • La apoptosis inducida por GlcN. • La disfunción endotelial (ICAM-1 y ET-1). • La expresión de VCAM-1, CHOP, GRP78, pJNK, pERK y caspasa 3 inducidos por GlcN. Además • Mejora la viabilidad celular • Inhibe la expresión de factores pro-inflamatorios.	(32)
HUVEC	Glucosa (33 mM) por 24-48 h en presencia o ausencia de ácido ascórbico (100 μ M) o de quercetina sulfatada/glucorónido (100 nM, 300 mM y 1 μ M).	El sulfato de quercetina/glucurónido: • Inhibe la apoptosis inducida por la glucosa de manera dependiente de la concentración. • O el ácido ascórbico previenen la producción de H_2O_2, la inhibición de JNK y la actividad de la caspasa-3.	(33)
HUVEC	Glucosa 5 y 20 mmol/L o concentraciones alternadas cada 24 h en presencia o ausencia de inhibidores de la PKC (BIMI-I; 5 μ Mol/L), PKC- β específico (LY379196; 30 nmol/L) y cloruro de porfirina MnSOD mimético Mn (III) tetrakis (ácido 4-benzoico) (MnTBAP; 100 μ mol / l).	La glucosa: • ↑ nitrotirosina, 8-hidroxideoxiguanosina, apoptosis, Nox y PKC. La glucosa en altas concentraciones: • ↑↑↑ nitrotirosina, 8-hidroxideoxiguanosina, apoptosis, Nox y PKC. Se normaliza con el uso de los inhibidores y de MnTBAP	(34)

HUVEC	Glucosa 5 o 33 mM (1–48 h). En presencia o ausencia de vitamina C (100 μ M), SNP (10 μ M– 1 mM, donador de NO), L-NAME (100 μ M, inhibidor NOS), PDTC (10 μ M, inhibidor de NF- κ B), wortmannin (100 nM, inhibidor de PI3K) y LY 294002 (10 μ M, inhibidor de PI3K).	La glucosa en concentraciones altas: • Induce apoptosis la cual se incrementó con los inhibidores de PI3K, NOS y el oligonucleótido antisentido de eNOS. • Y PDTC y SNP reducen notablemente la apoptosis. • Activa NF-κB. • Y la Vitamina C evita la fosforilación transitoria de Akt. • Atenúa eNOS por los inhibidores de PI3K.	(35)
Cultivo primario de aorta y VSMCs	Vehículo (metanol) o PUGNAC 100 μ M, en presencia o ausencia de apocinina (100 μ M, inhibidor de Nox) o Tiron (100 μ M, atrapador de $O_2^{\bullet-}$) por 6, 12 o 24 h.	El tratamiento con PUGNAC: • $\uparrow$ O-GlcNAc. • $\uparrow$ la producción de ERO y de $O_2^{\bullet-}$ • $\uparrow$ Nox 1 y 4. • $\downarrow$ la relajación dependiente del endotelio.	(18)

Dónde: Akt: proteína quinasa B; EBP: proteína homóloga; eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial; ERO: especies reactivas de oxígeno; ERK1/2: quinasa regulada por señales extracelulares 1/2; FBS: suero bovino fetal; GFAT: glutamina fructosa-6- fosfato aminotransferasa; GlcN: glucosamina; VBH: vías de las hexosaminas; H_2O_2 : peróxido de hidrógeno; ICAM-1: molécula de adhesión intercelular 1; JNK: quinasas c-Jun N-terminal; L-NAME: N(ω)-nitro-L-arginina metil éster; MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos 1; MnSOD: manganeso superóxido dismutasa mitocondrial; MnTBAP: ácido 4-benzoico porfirina de manganeso; NADPH: Nicotinamida-Adenina-Dinucleótido-Fosfato; NF- κ B: factor de transcripción nuclear kappa B; Nox: NADPH oxidasa; OGT: O-GlcNAc transferasa; $O_2^{\bullet-}$: anión superóxido; PDTC: ditiocarbamato de pirrolidina; PI3K: fosfoinositol 3-quinasa; PKC: proteína quinasa C; PUGNAC: O- (2-acetamido-2-desoxi-D-glucopiranosilidenamino) N-fenilcarbamato, SNP: nitroprusiato de sodio; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; VCAM-1: molécula de citoadhesión vascular-1.

$O_2^{\bullet-}$ y disminuye la producción de NO inducido por TNF- α (30).

Otros investigadores se han dado la tarea de investigar la asociación entre la O-GlcNAcilación y ERO en células endoteliales de microvasculatura de retina humana (HRECs). En estas células el incremento de la O-GlcNAcilación presentó efectos citoprotectores al reducir la producción de ERO y al incrementar la expresión de las enzimas antioxidantes SOD y GPx. Además previene la disipación del potencial de membrana mitocondrial y la apoptosis. El entendimiento de los mecanismos involucrados en la O-GlcNAc y la producción de ERO en células HREC ayudaría a entender los efectos tempranos de la O-GlcNAcilación en el desarrollo de retinopatía diabética. Por lo tanto, la regulación de la O-GlcNAcilación podría ser una alternativa en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la hiperglucemia (31).

Por otra parte, también se han realizado estudios con compuestos antioxidantes. El flavonoide quercetina previene: la reducción de la viabilidad, muerte por apoptosis, el incremento en la concentración de marcadores de disfunción endotelial inducidos por concentraciones altas de GlcN en células HUVEC (32). Los resultados derivados de esa investigación sugieren que la quercetina previene la inflamación

y el estrés del retículo endoplásmico. Quizás el uso de flavonoides como la quercetina, podrían ser un auxiliar terapéutico contra la inflamación y la muerte por apoptosis inducida por la GlcN. Por otra parte, se ha demostrado que tanto quercetina sulfatada/glucoronido (el metabolito de quercetina tras metabolizarse) y el ácido ascórbico, previenen de la apoptosis y la producción de ERO inducida por concentraciones altas de glucosa en células HUVEC (33).

La exposición continua o discontinua de concentraciones altas de glucosa, también ha sido evaluada. La exposición intermitente estimula la sobre producción de ERO mediante la activación de Nox y la proteína cinasa C (PKC) induciendo la muerte celular por apoptosis y el incremento de marcadores de daño por estrés oxidativo en células HUVEC. En comparación con la exposición constante de glucosa, las exposiciones intermitentes resultaron más peligrosas, sugiriendo que los picos elevados de glucosa en diabéticos podrían generar daño endotelial (34).

Actualmente se conoce que en células HUVEC, el contenido alto de glucosa activa las vías de señalización PI3k/Akt/eNOS/NOS como protección a la apoptosis temprana. Además, la producción excesiva y/o prolongada de ERO induce la activación

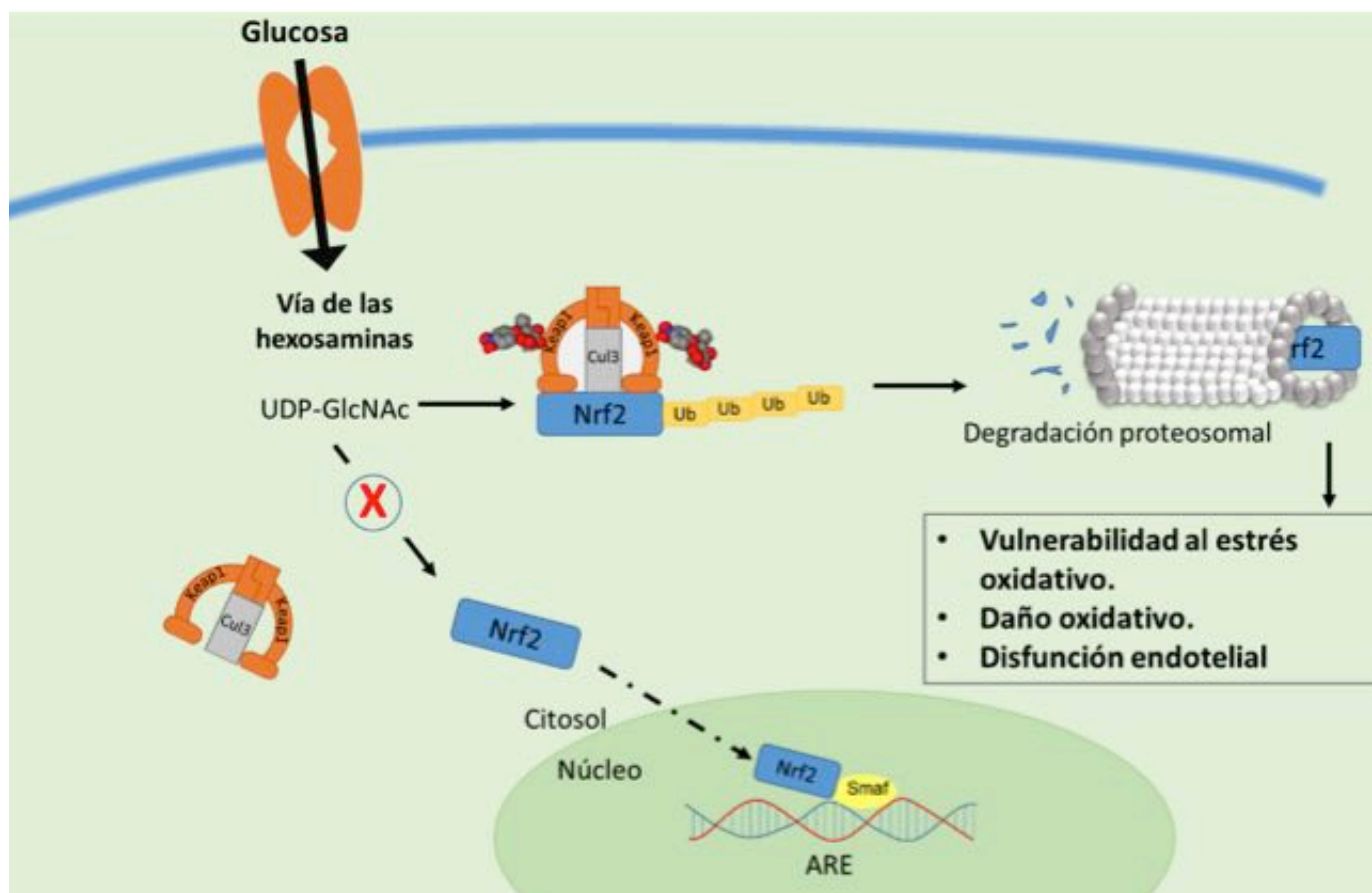


Figura 4. Mecanismo propuesto de Nrf2 en la O-GlcNAcilación. En condiciones de hiperglicemia o con el uso de N-acetilglucosamina, el factor de transcripción es O-GlcNAcilado, induciendo su degradación y evitando que su represor Keap 1, se transloque al núcleo, se una a la secuencia de elementos de respuesta antioxidante (ARE) y se transcriban genes citoprotectores. Ocasionando una mayor vulnerabilidad de las células endoteliales al daño oxidante induciendo disfunción endotelial.

de NF- κ B y la reducción de la activación de Akt que conllevan a la muerte por apoptosis (35). Estos datos sugieren que a tiempos cortos, la concentración alta de glucosa tiene efectos positivos y a tiempos prolongados, efectos negativos (35). Lo anterior concuerda con la hipótesis que la O-GlcNAcilación de manera crónica tiene efectos colaterales en la salud como en el caso de personas diabéticas, ya que el incremento de glucosa, incrementa el flujo en la VBH induciendo proteínas O-GlcNAciladas (10, 36).

Recientemente, se ha descrito que la O-GlcNAcilación contribuyen a la disfunción endotelial mediante la activación de Nox la cual induce la producción del radical $O_2^{\bullet-}$ ocasionando fallo en la función vascular (18). Por lo tanto la evaluación de estatus antioxidante está involucrado con la disfunción endotelial.

Se conoce poco de la relación de la O-GlcNAcilación y Nrf2. Chen y colaboradores describieron que Keap1 es un sustrato directo de OGT y que la

O-GlcNAcilación de Keap1 en la serina 104 es necesaria para la ubiquitinación y degradación de Nrf2 en células de cáncer de mama MDA-MB-231 (36).

PERSPECTIVAS

La O-GlcNAcilación forma parte de la etiología de la diabetes mellitus, su elevación contribuye al desarrollo de complicaciones de la enfermedad, como la cardiomiopatía, nefropatía y retinopatía diabética (37).

En células endoteliales, la O-GlcNAcilación incrementa la producción de ERO mediante la activación de Nox, NOS y la disfunción mitocondrial. A tiempos cortos, los efectos que presenta son positivos, mientras que a tiempos prolongados los efectos llegan a ser catastróficos. Aparentemente todo depende del tiempo de exposición. Otro de los mecanismos involucrados es su capacidad de regular la actividad de factores de transcripción claves en el balance redox, como el factor Nrf2.

La activación de Nrf2 permite a las células mantener el balance redox y remover las proteínas dañadas bajo condiciones de estrés oxidativo (38). Por lo tanto, su inactivación implicaría una baja respuesta antioxidante ante la producción de ERO y RL que consecuentemente, inducirían daño oxidante a biomoléculas. Algunos estudios demuestran que la O-GlcNAc modula la activación de Nrf2 en células de cardiomiocitos H9c2, de neuroblastoma SH-SY5Y y MDA-MB-23 (39–41). En células cancerígenas, la activación de Nrf2 está incrementada ocasionando un mayor crecimiento celular, resistencia a las ERO y tratamientos quimioterapéuticos (42). Sin embargo, la activación de Nrf2 en el endotelio por O-GlcNAcilación, es un tema que no se ha estudiado. Es posible que Keap1 también sea blanco de la

O-GlcNAcilación e inhiba la activación de Nrf2. Esto ocasionaría que las células endoteliales sean más vulnerables al estrés oxidante, incluso en pequeñas cantidades de ERO lo que ocasionaría la disfunción de estas células y subsecuentemente al desarrollo de aterosclerosis (43, 44). En la figura 4 hipotetizamos que la inactivación de Nrf2 en personas con diabetes explica, en parte, los efectos perjudiciales del estrés oxidativo en el endotelio, como la aterosclerosis acelerada y la trombosis (44–46). Ante este panorama el desarrollo de nuevos fármacos y el conocimiento de los mecanismos de regulación de la activación de Nrf2 podrían retrasar o incluso prevenir la aparición de las complicaciones vasculares en donde la O-GlcNAcilación se encuentre aumentada como en la diabetes mellitus. 

REFERENCIAS

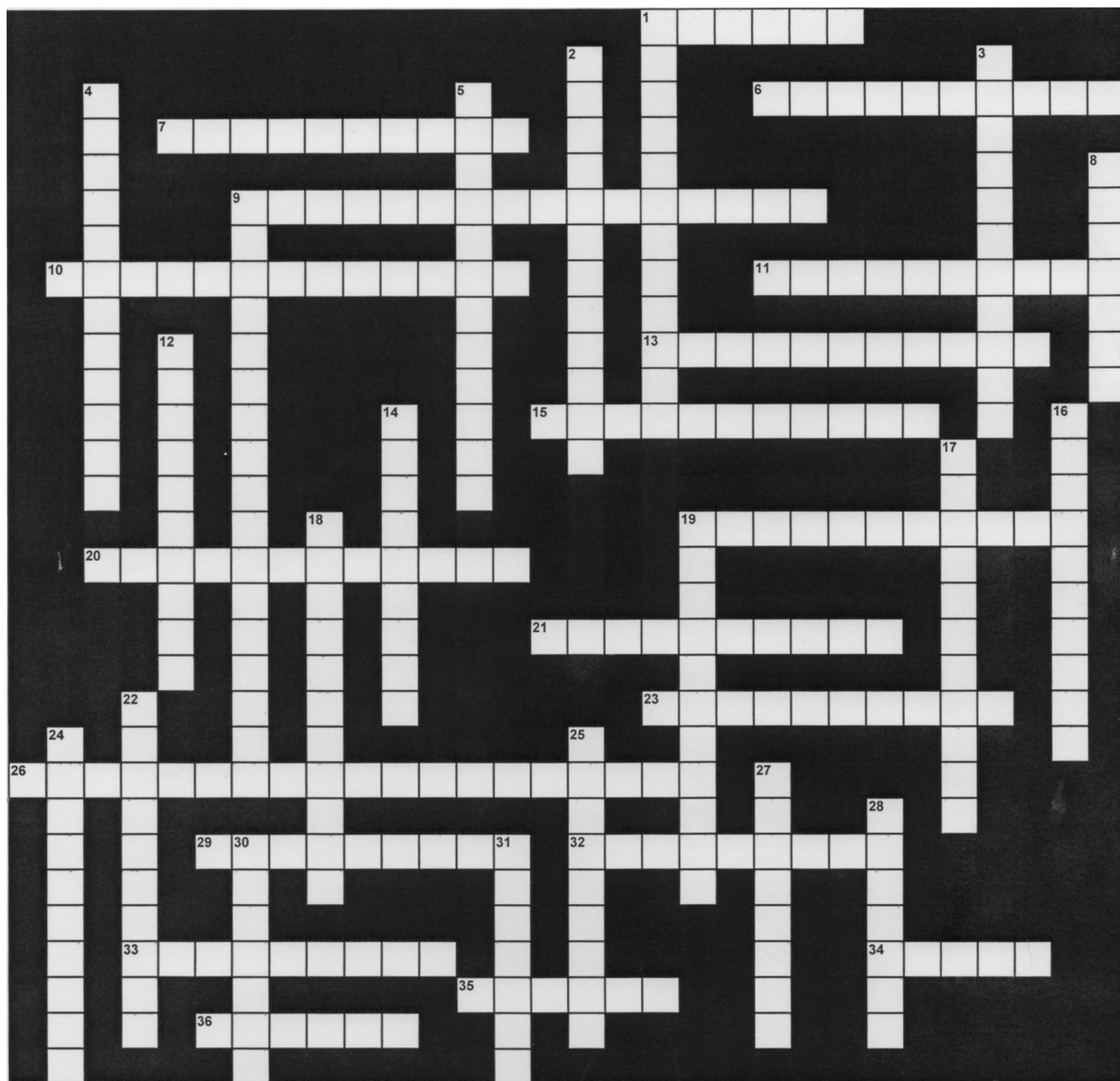
1. Lima VV, Spitler K, Choi H, Webb RC, Tostes, RC (2012). O-GlcNAcylation and oxidation of proteins: is signalling in the cardiovascular system becoming sweeter? *Clinical Science*, 123(8), 473–486.
2. Yang X, Qian K (2017). Protein O-GlcNAcylation: Emerging mechanisms and functions. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 18(7), 452–465.
3. Song H-L, Zhang X, Wang WZ, Liu RH, Zhao K, Liu MY, Gong WM, Ning B (2018). Neuroprotective mechanisms of rutin for spinal cord injury through anti-oxidation and anti-inflammation and inhibition of p38 mitogen activated protein kinase pathway. *Neural regeneration research*, 13(1), 128–134.
4. Slawson C, Housley MP, Hart GW (2006). O-GlcNAc cycling: How a single sugar post-translational modification is changing the way we think about signaling networks. *Journal of Cellular Biochemistry*, 97(1), 71–83.
5. Chen PH, Chi JT, Boyce M (2018). Functional crosstalk among oxidative stress and O-GlcNAc signaling pathways. *Glycobiology*, 28(8), 556–564.
6. Martinez MR, Dias TB, Natov PS, Zachara NE (2017). Stress-induced O-GlcNAcylation: an adaptive process of injured cells. *Biochemical Society Transactions*, 45(1), 237–249.
7. Nam-On K, Toivola DM, Strnad P, Omary B M (2010). Cytoskeletal keratin glycosylation protects from epithelial tissue injury. *Nature Chemical Biology*, 12(9), 876–885.
8. Yuzwa SA, Shan X, MacAuley MS, Clark T, Skorobogatko Y, Vosseller K, & Vocadlo DJ (2012). Increasing O-GlcNAc slows neurodegeneration and stabilizes tau against aggregation. *Nature Chemical Biology*, 8(4), 393–399.
9. Wright JN, Collins HE, Wende AR, Chatham JC (2017). O-GlcNAcylation and cardiovascular disease. *Biochemical Society Transactions*, 45(2), 545–553.
10. Yang S, Zou LY, Bounelis P, Chaudry I, Chatham JC, Marchase RB (2006). Glucosamine administration during resuscitation improves organ function after trauma hemorrhage. *Shock*, 25(6), 600–607.
11. Nagaoka I, Igarashi M, Hua J, Ju Y, Yomogida S, Sakamoto K (2011). Recent aspects of the anti-inflammatory actions of glucosamine. *Carbohydrate Polymers*, 84(2), 825–830.
12. Zhao L, Shah JA, Cai Y, Jin J (2018). 'O-GlcNAc Code' mediated biological functions of downstream proteins. *Molecules*, 23(8), 1–15.
13. Tarbet HJ, Toleman CA, Boyce M (2018). A Sweet Embrace: Control of Protein-Protein Interactions by O-Linked β -N-Acetylglucosamine. *Biochemistry*, 57(1), 13–21.
14. Rajapakse AG, Ming X-F, Carvas JM, Yang Z (2009). O-linked β -N-acetylglucosamine during hyperglycemia exerts both anti-inflammatory and pro-oxidative properties in the endothelial system. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2(3), 172–175.

15. Kaur R, Kaur M, Singh J (2018). Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1), 121.
16. Liao JK (2013). Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation. *Journal of Clinical Investigation*, 123(2), 540–541.
17. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ (2007). Endothelial Function and Dysfunction. *Circulation*, 115(10), 1285–1295.
18. Souza-Silva L, Alves-Lopes R, Silva Miguez J, Dela Justina V, Bianca Neves K, Leslie Mestriner F, Tostes RC, Giachini FR, Vitorino Lima V (2018). Glycosylation with O-linked β -N-acetylglucosamine induces vascular dysfunction via production of superoxide anion/ reactive oxygen species. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 96(3), 232–240.
19. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(1), 44–84.
20. Ďuračková Z, Gvozdjaková A (2008). Oxidants, antioxidants and oxidative stress. En Gvozdjaková A. (eds) *Mitochondrial Medicine*. Springer, Dordrecht (pp. 19–54).
21. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy reviews*, 4(8), 118–26.
22. Sies H, Berndt C, Jones DP (2017). Oxidative Stress. *Annual Review of Biochemistry*, 86, 715–748.
23. Vomund S, Schäfer A, Parnham MJ, Brüne B, Von Knethen A (2017). Nrf2, the master regulator of anti-oxidative responses. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12), 1–19.
24. Ma Q (2013). Supplemental Material Role of Nrf2 in Oxidative Stress and Toxicity. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 53(1), 401–426.
25. Vomund S, Schäfer A, Parnham MJ, Brüne B, Von Knethen A (2017). Nrf2, the master regulator of anti-oxidative responses. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12), 1–19.
26. Singh S, Vrishni S, Singh BK, Rahman I, Kakkar P (2010). Nrf2-ARE stress response mechanism: A control point in oxidative stress-mediated dysfunctions and chronic inflammatory diseases. *Free Radical Research*, 44(11), 1267–1288.
27. Yaribeygi H, Atkin SL, Sahebkar A (2019). A review of the molecular mechanisms of hyperglycemia-induced free radical generation leading to oxidative stress. *Journal of Cellular Physiology*, 234(2), 1300–1312.
28. Du XL, Edelstein D, Dimmeler S, Ju Q, Sui C, Brownlee M (2001). Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. *Journal of Clinical Investigation*, 108(9), 1341–1348.
29. Ju Y, Hua J, Sakamoto K, Ogawa H, Nagaoka I (2008). Modulation of TNF- α -induced endothelial cell activation by glucosamine, a naturally occurring amino monosaccharide. *International Journal of Molecular Medicine*, 22(6), 809–815.
30. Wu Z, Xiong Y, Gajanayake T, Ming X-F, Yang Z (2012). p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Is Required for Glucosamine-Induced Endothelial Nitric Oxide Synthase Uncoupling and Plasminogen-Activator Inhibitor Expression. *Circulation Journal*, 76(8), 2015–2022.
31. Liu GD, Xu C, Feng L, Wang F (2015). The augmentation of O-GlcNAcylation reduces glyoxal-induced cell injury by attenuating oxidative stress in human retinal microvascular endothelial cells. *International Journal of Molecular Medicine*, 36(4), 1019–1027.
32. Cai X, Bao L, Ding Y, Dai X, Zhang Z, Li Y (2017). Quercetin alleviates cell apoptosis and inflammation via the ER stress pathway in vascular endothelial cells cultured in high concentrations of glucosamine. *Molecular Medicine Reports*, 15(2), 825–832.
33. Chao CL, Hou YC, Lee Chao PD, Weng CS, Ho FM (2009). The antioxidant effects of quercetin metabolites on the prevention of high glucose-induced apoptosis of human umbilical vein endothelial cells. *British Journal of Nutrition*, 101(8), 1165–1170.
34. Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A (2003). Intermittent High Glucose Enhances Apoptosis related to Oxidative Stress in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. The role of protein kinase C and NAD(P)H-Oxidase Activation. *Diabetes*, 52(12), 2795–2804.
35. Ho FM, Lin WW, Chen BC, Chao CM, Yang C R, Lin LY, Lai CC, Liu SH, Liau CS (2006). High glucose-induced apoptosis in human vascular endothelial cells is mediated through NF- κ B and c-Jun NH2-terminal kinase pathway and prevented by PI3K/Akt/eNOS pathway. *Cellular Signalling*, 18(3), 391–399.

36. Chen P, Smith TJ, Wu J, Siesser PF, Bisnett BJ, Khan F, Hogue M, Soderblom E, Tang F, Marks JR, Major MB, Swarts BM, Boyce M, Chi J (2017). Glycosylation of KEAP1 links nutrient sensing to redox stress signaling. *The EMBO Journal*, 36(15), 2233–2250.
37. Banerjee PS, Lagerlöf O, Hart GW (2016). Roles of O-GlcNAc in chronic diseases of aging. *Molecular Aspects of Medicine*, 51, 1–15.
38. Kerr F, Sofola-Adesakin O, Ivanov DK, Gatliff J, Gomez Perez-Nievas B, Bertrand HC, Martinez P, Callard R, Snoeren I, Cochemé HM, Adcott J, Khericha M, Castillo-Quan JI, Wells G, Noble W, Thornton J, Partridge L (2017). Direct Keap1-Nrf2 disruption as a potential therapeutic target for Alzheimer's disease. *PLoS genetics*, 13(3), e1006593.
39. Dieter B, Johnson E, Medford H, Miller L, Vella C, Marsh S (2015). O-GlcNAc plays a role in Nrf2 regulation in the myocardium. *The FASEB Journal*, 29 (1 Supplement). Abstract 974.3.
40. Tan EP, Duncan FE, Slawson C (2017). The sweet side of the cell cycle. *Biochemical Society Transactions*, 45(2), 313–322.
41. Sun Z, Zhang S, Chan JY, Zhang DD (2007). Keap1 Controls Postinduction Repression of the Nrf2-Mediated Antioxidant Response by Escorting Nuclear Export of Nrf2. *Molecular and Cellular Biology*, 27(18), 6334–6349.
42. Chen PH, Chi JT, Boyce M (2017). KEAP1 has a sweet spot: A new connection between intracellular glycosylation and redox stress signaling in cancer cells. *Molecular and Cellular Oncology*, 4(6), 1–2.
43. Davignon J, Ganz P (2004). Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation*, 109(23 suppl III), III-27-III-32.
44. Gimbrone MA, García-Cardena G (2016). Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circulation Research*. 118(4), 620–636.
45. Katakami N (2018). Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 25(1), 27–39.
46. Goldberg IJ, Dansky HM (2006). Diabetic Vascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26(8), 1693–1701.
47. Lonardi E, Moonens K, Buts L, de Boer A, Olsson J, Weiss M, Fabre E, Guérardel Y, Deelder AM, Oscarson S, Wuhler M, Bouckaert J (2013). Structural Sampling of Glycan Interaction Profiles Reveals Mucosal Receptors for Fimbrial Adhesins of Enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Biology (Basel)*, 2(3), 894–917.

CRUCIBIOQ[®] MEMBRANAS

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



HORIZONTALES

- 1** Tipo de transporte a través de la membrana que requiere energía ya sea que provenga de una reacción de oxidación, de rotura de ATP, entre otras.
- 6** Proceso que consiste en la fusión de una vesícula intracelular con la membrana plasmática que permite expulsar parte del contenido de la vesícula al exterior de la célula.
- 7** Lípido presente en las membranas plasmáticas, participa en el control de su fluidez, el aumento de esta sustancia las torna rígidas.
- 9** Proceso en el que los lípidos, especialmente los de la membrana, pierden sus características, estructura y funcionalidad debido al daño ocasionado por el oxígeno, esta reacción puede conducir a aterosclerosis, enfermedades inflamatorias, cáncer, etc.
- 10** Complejo característico de la membrana plasmática que contiene oligosacáridos de que la protegen de enzimas proteolíticas.
- 11** Localizados en la membrana interna de los cloroplastos, poseen los pigmentos fotosintéticos y las enzimas necesarias para las reacciones luminosas.
- 13** Proceso mediante el cual por una invaginación de la membrana, ingresan a la célula polisacáridos, proteínas y polinucleótidos.
- 15** Proceso mediante el cual algunas células como macrófagos y granulocitos ingieren bacterias o virus.
- 19** Glucoproteína presente en la membrana plasmática de los eritrocitos, el 60% de su masa son polisacáridos unidos a residuos de 3 aminoácidos polares sin carga: serina, treonina y asparagina.
- 20** Membrana en la que se encuentra la ATP sintasa, un complejo enzimático que sintetiza ATP.
- 21** Proteínas fuertemente unidas a las membranas mediante interacciones hidrofóbicas.
- 23** Proteínas de la membrana mitocondrial con grupo hemo que son transportadores electrónicos en reacciones de oxido-reducción.
- 26** Pertenecen a este grupo de moléculas los determinantes antigénicos sanguíneos A, B y O.
- 29** Moléculas lipofílicas que se asocian a cationes, facilitando su transporte, un ejemplo es la valinomicina que transporta K^+ .
- 32** Tipo de fosforilación en la membrana mitocondrial, donde un flujo de electrones asociado con otros procesos conduce a la formación de ATP.
- 33** Pigmento visual que posee una proteína muy abundante en la membrana de los bastones de la retina, tiene la función de absorber luz.
- 34** Mecanismo de ruptura de la membrana plasmática.
- 35** Estructura formada por dos hileras de moléculas de lípidos, en donde las colas hidrocarbonadas se atraen entre sí.
- 36** Tipo de difusión mediante la cual pasan las moléculas a una región de menor concentración.

VERTICALES

- 1** El cotransporte de este tipo, permite el paso de dos sustancias en sentido contrario a través de las membranas.
- 2** Característica de la membrana que le permite tener cambios de forma y en ocasiones desplazarse.
- 3** Principal componente lipídico que participa en la bicapa de la membrana, puede tener en su estructura serina, inositol, colina o etanolamina.
- 4** Sistema reticular de dobles membranas en la célula eucariótica, tiene canales secretores y en su borde se instalan los ribosomas.
- 5** Es el paso simultáneo de dos sustancias a través de la membrana y puede ser en el mismo sentido o contrario.
- 8** Presentes en la membrana interna mitocondrial, permiten que haya mayor gran superficie; lugar donde se encuentran las enzimas necesarias para la fosforilación oxidativa.
- 9** Complejos presentes en las membranas de las bacterias gram-negativas; en algunas infecciones la porción lipídica es responsable de la disminución en la presión sanguínea en humanos.
- 12** Tipo de difusión por la cual una sustancia polar atraviesa la membrana ayudada de una proteína.
- 14** Constituidas por una bicapa lipídica y proteínas globulares colocadas irregularmente, delimitan los espacios interno y externo de los compartimentos y regulan el tránsito de moléculas.
- 16** Debido a ellas hay alteración en alguna proteína con función de receptor, transportador o estructural, situación que se expresa con la presencia de algunas enfermedades.
- 17** Compartimentos celulares rodeados de membrana, tienen la función de degradar sustancias que pueden dañar a la célula por ejemplo el peróxido de hidrógeno por la acción de la catalasa lo transforman en agua y oxígeno.

- 18** Así se denominan a los lípidos de la membrana por tener regiones hidrofílicas e hidrofóbicas.
- 19** La falta de hexosaminidasa A, propicia su acumulación de este compuesto en membranas de células de cerebro y bazo, ocasionando la enfermedad de Tay-Sachs.
- 22** Son proteínas de superficie con sitios de unión para moléculas extracelulares (ligando), cuando esto ocurre, la proteína transduce una información en el interior de la célula.
- 24** Así se llama a la membrana exterior de una célula.
- 25** Presentes en las células animales, son vesículas esféricas rodeadas de membrana simple, poseen enzimas digestivas en el interior de la membrana mismas que digieren a los polisacáridos, proteínas y lípidos que penetran a la célula por endocitosis
- 27** Un ejemplo de este tipo de proteína es la bacteriorrodopsina, tiene 7 secuencias muy hidrofóbicas que van de lado a lado de la membrana, es una bomba de protones que es accionada por la luz.
- 28** Formados por proteínas transmembranales que son selectivas para el transporte de iones los cuales puede ser Na^+ , K^+ , Ca^{++} , o Cl^- .
- 30** Flujo de agua través de una membrana semi-permeable.
- 31** Ácido que es componente de las glucoproteínas de la membrana del eritrocito, cuando se elimina experimentalmente, la vida media de esta célula disminuye a unas pocas horas.

The HIV epidemic is not over

Noel Cabañas

Instituto de Investigaciones Biomédicas
Universidad Nacional Autónoma de México, Cd. Universitaria, 04510, Cd. Mx., México

In recent days I read some papers about HIV and by coincidence and causality I heard at least five more times about HIV as a matter of conversation. In another occasion, my peers and I were discussing random subjects, and someone asked about clinical laboratory procedures, and for some reason we finished discussing about HIV. The particular question was, is there any treatment for people that has contact with a needle used in an HIV patient? My rapid answer was not, but someone else exclaimed "I do not believe you". A reasonable respond, since in science there are not absolute truths and we must always be open to rethink and challenge the veracity of the knowledge. Later the same day, I heard a distinguished professor to mention that he was informed about several HIV patients in the university in a period of just a week, so he was concerned about the disinformation that our society has about the subject, even in an university community with access to a great amount of open information.

To answer the question, I have to say that there are some recommended procedures to follow for people who is in risk of exposure to HIV. These are divided in two groups: pre-exposure prophylaxis, which included the ingest of some drugs mainly antiretrovirals to reduce the risks of infection when a person is exposed to patients with HIV. For example, in couples who have sexual contact these treatments might reduce the risk of contagious. The second group is the post-exposure prophylaxis, this is used to reduce the risk of HIV infection after the contact with HIV patients, fluids or contact with objects like syringes, yet the cases have to be evaluated before recommending initiating the treatment. For example, it can be used for cases of sexual violations, contact with a needle potentially infected during the use of drugs, but must be avoided after 72 hours post contact, or when the risk of infection is low. These methods of prophylaxis are correlated with the reduction of HIV infection on animal trials and some human meta-analyses, but there is paucity of their total effectiveness. Some reasons can be that HIV is still

a taboo in our actual societies, so many data are not reported or recorded, another reason could be that many of the studies are difficult to follow and maintain since they can be long and expensive.

It is clear that the scientific community is worried about the impact that HIV has in the world population, so is frequent to see articles about HIV in the most recognized scientific journals. For example, the article about a second case of a patient cured from HIV recently came to light. This is a significant study that will undoubtedly guide to new treatments, but it is not a current treatment to cure HIV. This second and the first patient as well that claim to be cured of HIV were under a peculiar dangerous procedure. The patients had a type of blood cancer, thus they needed a transplant of hematopoietic stem-cells, but instead of use any healthy donor, the physicians used a donor that have a double mutation of the CCR5 gen that provide resistance to HIV. Although, the first cured patient remains still without signs of the virus infection, it is unclear whether the infection can reappear. Patients, under current medical HIV treatments are able to have a life expectancy even equal as a non-infected person, so does the procedure is really worth it? Should an HIV patient risk his life?...

With contemporary advances in technology and communications, people have become more aware about the social problems and is able to make decisions based in evidence. Nevertheless, it is as well more frequent to see news titles such as "End to Aids in sight as huge study finds drugs stop HIV transmission" or "Scientists made a huge leap towards eliminating HIV after an 8-year drug study found 'effectively zero' risk of transmitting the virus", which I think are used for some people to attract the reader's attention, although I do not think that justify the overinterpretation of an study. We have access to a great amount of information but at the same time we suffer with a lack of capacity to asses between real and fake information, which make us vulnerable to fall out in quackery.

There is an increasing believe that HIV can be cured, or that we have alternatives of treatments that can help us to get rid of the virus. There are not such alternatives, and even the effectiveness of the prophylaxis methods are not totally proved or efficient. So, we have to maintain educating the new generations about it and inform them about the alternatives, causes and consequences of this pandemic that every day takes the life of many people.

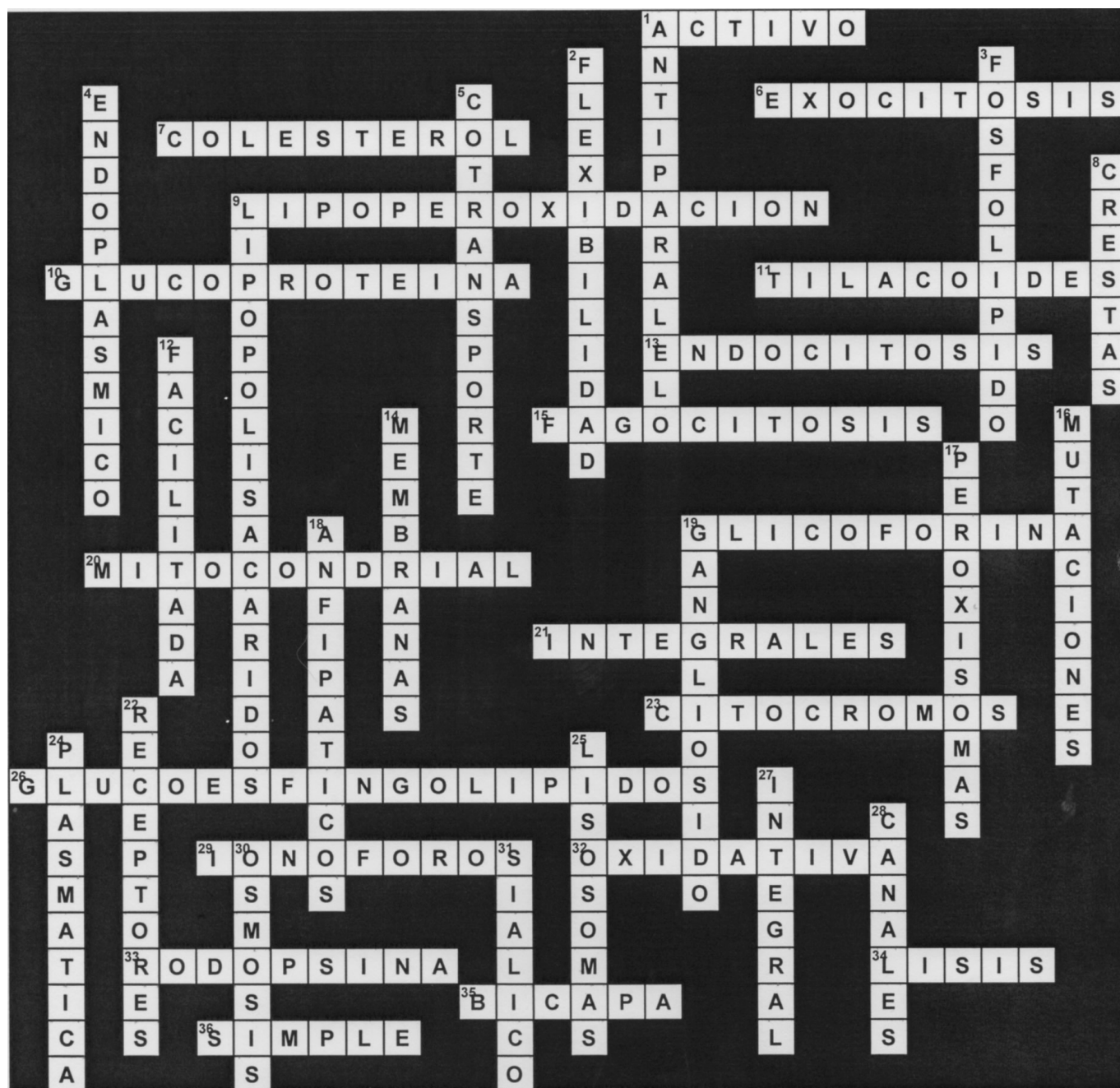
Referencias

1. Becerra, J. C., Bildstein, L. S., & Gach, J. S. (2016). Recent Insights into the HIV/AIDS Pandemic. *Microb Cell*, 3(9), 451-475. doi:10.15698/mic2016.09.529
2. Beekmann, S. E., & Henderson, D. K. (2014). Prevention of human immunodeficiency virus and AIDS: postexposure prophylaxis (including health care workers). *Infect Dis Clin North Am*, 28(4), 601-613. doi:10.1016/j.idc.2014.08.005
3. Cohen, M. S., Chen, Y. Q., McCauley, M., Gamble, T., Hosseinipour, M. C., Kumarasamy, N., . . . Team, H. S. (2011). Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 365(6), 493-505. doi:10.1056/NEJMoa1105243
4. Diprose, P., Deakin, C. D., & Smedley, J. (2000). Ignorance of post-exposure prophylaxis guidelines following HIV needlestick injury may increase the risk of seroconversion. *Br J Anaesth*, 84(6), 767-770. doi:10.1093/oxfordjournals.bja.a013591
5. Gupta, R. K., Abdul-Jawad, S., McCoy, L. E., Mok, H. P., Peppas, D., Salgado, M., . . . Olavarria, E. (2019). HIV-1 remission following CCR5Delta32/Delta32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature*, 568(7751), 244-248. doi:10.1038/s41586-019-1027-4
6. Jain, S., Oldenburg, C. E., Mimiaga, M. J., & Mayer, K. H. (2015). Subsequent HIV infection among men who have sex with men who used non-occupational post-exposure prophylaxis at a Boston community health center: 1997-2013. *AIDS Patient Care STDS*, 29(1), 20-25. doi:10.1089/apc.2014.0154
7. Krakower, D. S., Jain, S., & Mayer, K. H. (2015). Antiretrovirals for primary HIV prevention: the current status of pre- and post-exposure prophylaxis. *Curr HIV/AIDS Rep*, 12(1), 127-138. doi:10.1007/s11904-014-0253-5
8. Kurth, A. E., Celum, C., Baeten, J. M., Vermund, S. H., & Wasserheit, J. N. (2011). Combination HIV prevention: significance, challenges, and opportunities. *Curr HIV/AIDS Rep*, 8(1), 62-72. doi:10.1007/s11904-010-0063-3
9. Rodger, A. J., Cambiano, V., Bruun, T., Vernazza, P., Collins, S., Degen, O., . . . Group, P. S. (2019). Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(19)30418-0

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ[®]

MEMBRANAS

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.