

## ENTREVISTA REALIZADA EL DIA 10 DE ABRIL DE 2003 AL Dr. PABLO JACOVKIS, DECANO DE FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES DE LA UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

El nombre de Pablo Jakovkis se asocia naturalmente a su conocida gestión como Decano de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires. Durante la amable conversación que mantuvimos, Química Viva se interesó sobre otra faceta de su trayectoria: su carrera académico-científica.

### **QV- ¿Qué estudios universitarios ha realizado?**

**PJ-** Soy Licenciado en Matemáticas de esta Facultad, egresado en 1967; años más tarde alcancé el grado de Doctor en Matemáticas también en Exactas.

### **QV- ¿Cuál fue el tema de su Tesis Doctoral y quién fue su director?**

**PJ-** Yo me doctoré varios años después de obtener la licenciatura, porque después de un tiempo de recibirme comencé a trabajar en una consultora privada para poder hacer así matemática aplicada. Cuando, años más tarde, me puse de nuevo en contacto con el ambiente académico universitario, me di cuenta de que, si bien las tareas de consultoría me interesaban, también me gustaba la investigación e iniciar una carrera académica. Y para poder lograrlo uno tiene que doctorarse. Por ello, siempre les recomiendo a los estudiantes que cuanto más jóvenes completen la tesis mejor, porque de grande uno es demasiado autocrítico y la tarea de doctorarse se prolonga más de lo deseado. Mi director de tesis fue el Dr. Milaszewicz y el tema fue la aplicación de modelos matemáticos en ingeniería hidráulica, concretamente: "Modelos numéricos en redes fluviales". Fue una tesis de naturaleza aplicada basada en desarrollos que había realizado en la consultoría privada.

### **QV. ¿Cómo transcurrieron su desarrollo profesional y su carrera política?**

**PJ-** Después de obtener la licenciatura tuve una beca en Italia, en la ciudad de Pisa, donde trabajé sobre análisis complejo, un tema muy teórico para mi gusto, ya que siempre me he inclinado por la matemática aplicada. Más tarde, trabajé en la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata como Jefe de Trabajos Prácticos con dedicación parcial hasta 1975, cuando renuncié. Fue la época de la misión Ivanishevich. Mi trabajo principal cuando hacía docencia con dedicación parcial era en consultoría. Entre 1976 y 1977 trabajé unos meses en la Universidad Central de Venezuela. De regreso al país volví a la actividad privada, en la que me desempeñé con dedicación exclusiva hasta 1984. La consultora se dedicaba a la formulación de modelos matemáticos en ingeniería hidráulica, de modo que compartía el trabajo fundamentalmente con ingenieros. Era un grupo multidisciplinario de mi agrado ya que siempre me gustó trabajar con gente de otras profesiones (había también físicos, computadores, meteorólogos y un geólogo). Hacíamos desarrollos originales, para clientes que realmente los necesitaban, teníamos la sensación de hacer cosas creativas y útiles; tanto es así que fueron comprados fundamentalmente por el Estado y también por empresas privadas.

### **QV-¿Qué tipo de modelos realizaban?**

**PJ-** Hicimos trabajos para la Dirección Nacional de Vialidad, para la Dirección Nacional de Construcciones Portuarias y Vías Navegables, para Agua y Energía Eléctrica, para Hidronor, para la Comisión Técnica Mixta de Salto Grande, y para muchos otros clientes. Desarrollamos, entre otros, un modelo matemático pronosticador de caudales, un modelo hidrodinámico global para Salto Grande, un modelo de optimización de aprovechamientos hídricos, o sea de qué manera uno puede diseñar un conjunto de represas para que el beneficio sea el máximo teniendo en cuenta que el mismo puede estar dado por distintos factores. Por ejemplo, por la generación de energía eléctrica, por la capacidad de riego, por garantizar la navegación aguas abajo de la represa, o sea hay un montón de factores intervinientes. Entonces, uno puede decidir de qué manera maximizar una variable bajo restricciones de las demás. Por otra parte, hay que satisfacer ciertos requisitos mínimos o no superar ciertos requisitos. También hicimos algunos trabajos de ingeniería económica, modelos de operación de embalse y numerosos modelos hidrodinámicos e hidráulicos.

Cuando volvió la democracia en el año 1983, yo tenía relación con muchos ingenieros y, como dije antes,

siempre me gustó el trabajo interdisciplinario. Para mí es importante entender la mentalidad y lenguaje de disciplinas diferentes, ya que cada disciplina tiene su propia mentalidad y lenguaje y muchas veces cada una está aislada de las demás. Me ofrecieron la dirección del Departamento de Matemática de la Facultad de Ingeniería de la UBA a principios de 1984. Entonces volví a la Universidad, que había abandonado. Sentía que podía ser útil. La dirección del Departamento la ejercí durante un tiempo hasta que un grupo de extrema derecha tomó el control de la Facultad de Ingeniería en 1988 y me echaron. Yo no suelo ser una persona muy conflictiva, el problema que se suscitó fue referido a la óptica científica que me había llevado nuevamente al sector académico. Contrariamente a mi pensamiento, ese grupo de profesores consideraba que en la Facultad de Ingeniería no se tenía que investigar, sólo había que dar clases.

Debido a ese conflicto ese año 1988 pasé a trabajar en la Facultad de Ciencias Exactas de la UBA, con un cargo de Profesor Asociado interino en el Departamento de Computación, gracias a las gestiones del Dr. Héctor Torres, entonces Decano de la Facultad, de Oscar Shuberoff, Rector de la UBA, que proveyó un cargo para mí que la Facultad no tenía y, sobre todo, gracias al apoyo entusiasta que recibí de un grupo muy valioso de estudiantes y graduados. Debo agradecer también la velocidad con la que el Consejo Directivo aprobó mi designación. Poco después fui designado Director "Reconstructor" del Instituto de Cálculo que había fundado el profesor Manuel Sadosky y como tal permanecí hasta que fui Decano. Durante su segundo decanato, el Dr. Eduardo Recondo me pidió que fuera Secretario Académico, cargo que acepté y desempeñé hasta mediados de 1996; en las siguientes elecciones resulté electo Decano para el periodo 1998-2002.

**QV ¿Cuál es su cargo actual?**

**PJ.** Mi cargo actual es Profesor Titular regular del Departamento de Computación en el área de Métodos Numéricos.

**QV- ¿Qué temas de investigación está desarrollando?**

**PJ-** Fundamentalmente los temas se refieren a modelos matemáticos; reitero que me gusta el trabajo interdisciplinario, y así es como participo con grupos de trabajo acá, en Exactas, y también en la Facultad de Ingeniería. En Ingeniería trabajo con un joven profesor, que se doctoró conmigo, en el tema de flujo con obstáculos, en particular, sobre hidroturbinas de eje vertical que usan sólo energía cinética. También dirijo a un doctorando en problemas de sensibilidad de modelos hidrodinámicos a distintos tipos de parámetros.

En nuestra Facultad, con integrantes del Departamento de Ciencias de la Atmósfera, trabajo en modelos atmosféricos, que tienen un cierto parecido con los modelos hidráulicos de aguas poco profundas (la atmósfera, a escala conveniente, es "poco profunda"), y hemos trabajado en análisis de régimen de ríos andinos. Y estamos iniciando una línea de investigación en geología.

**QV- ¿Entonces sus trabajos son siempre interdisciplinarios?**

**PJ-** Sí, con geólogos, físicos, meteorólogos e ingenieros.

**QV. ¿Con qué tipo de subsidios cuenta para trabajar?**

**PJ.** En este momento participo, sin ser el responsable, de un subsidio de la Agencia y soy codirector de un subsidio de la UBA.

**QV. ¿En relación a la docencia, ¿qué materias ha dictado?**

**PJ-** Modelos Computacionales en Hidráulica, Métodos Numéricos y, en este momento, estoy dictando una materia de simulación estocástica que es "Modelos y Sistemas".

**QV-¿Qué aspecto particular de la docencia lo atrae?**

**PJ-** Me gusta estar en contacto con la gente joven. De golpe cuando un chico me hace una pregunta yo me quedo deslumbrado, porque nunca se me había ocurrido, me maravilla que algunos jóvenes sean tan inteligentes. Es una situación que me dispara dos tipos de sensaciones, por una parte el placer de tener alumnos tan inteligentes y, por otra, cierta envidia al pensar: " Pero yo no era tan inteligente de joven".

***QV- En vista a las próximas elecciones y dada su experiencia académica y de gestión ¿cómo ve usted el futuro en el campo de la ciencia y de la educación?***

**PJ-** La educación, y la ciencia y tecnología, son dos cosas que están relacionadas pero no son exactamente lo mismo. Mi visión histórica es que el único proyecto nacional viable y razonablemente exitoso que tuvo la Argentina fue el proyecto de Sarmiento, Alberdi y la generación del 80. Fue un proyecto basado en la educación pública.

Cuando leo el discurso deslumbrante de Sarmiento al inaugurar el observatorio astronómico de Córdoba, pienso: “ésa es la clase dirigente que teníamos, no es la clase dirigente que tenemos ahora”. Sarmiento creó el observatorio de Córdoba en una ciudad de provincia de menos de 30.000 habitantes en un país de dos millones de habitantes - la mayoría analfabetos - que acababa de salir de una guerra espantosa con Paraguay, y se trajo un astrónomo norteamericano para que lo dirigiera. Es una acción inconcebible para la época.

Cuando murió Darwin, también pronunció un discurso en su homenaje, cuando en nuestro país, salvo unos pocos, no se tenía idea de quién era Darwin. Teníamos una clase dirigente que hizo un proyecto que lamentablemente quedó trunco. El hecho que, todavía hoy, una secretaria de oficina argentina tenga más nivel, en promedio, que las de otro país de Latinoamérica excepto Uruguay se debe a los restos supervivientes del sistema educativo basado en la educación pública.

La educación pública es fundamental. A mi juicio, la Ley Federal de Educación en la práctica lo que ha provocado es un deterioro de la educación. Yo no soy un experto en educación pero cada vez se estudia menos ciencia, entonces es muy difícil que un país progrese cuando hay menos interesados en las ciencias. Los chicos no están interesados en aprender ciencias porque nadie se las explica. En el secundario no se ve geología, cada vez se ve menos matemática, física y química. Mientras no hagamos una re-reforma del sistema educativo del secundario vamos a andar mal.

***QV-¿Cómo ve usted en base a la falta de propuestas de los candidatos a sólo semanas de las elecciones nacionales el futuro cercano de la Universidad?***

**PJ-** Yo creo que estamos en un momento muy complicado, la Universidad y la educación en general necesitan más presupuesto, y un presupuesto que sea mejor utilizado. Siempre digo que aunque la palabra neoliberalismo le parezca horrorosa a la Universidad, en realidad se está ejecutando una política neoliberal. Existe un mercado que son los estudiantes, entonces todo tiene que girar alrededor de los estudiantes. Si ellos deciden un año seguir la carrera X se sale corriendo a buscar docentes para la carrera X aunque esos docentes no existan y se apoya a la carrera X aunque no sea desde el punto de vista nacional una carrera prioritaria. Yo creo que la universidad debe volver a la planificación. Fomentar la carreras que se necesiten, que se trate un proyecto nacional. Yo creo que debe haber más alumnos en Exactas, Ingeniería, Agronomía y Veterinaria.

***QV- Respecto a las carreras de nuestra Facultad ¿no deberíamos cambiar de óptica y crear carreras con salida laboral?***

**PJ-** Cuando el Dr. Recondo era decano, formé parte de la comisión de reforma general del plan de estudios. Hicimos una propuesta de un tronco común, que en este momento no existe, para todas la carreras para que después se fueran separando paulatinamente; así, por ejemplo, matemáticas se separaba antes de química que de física. Yo creo que, si bien esta Facultad de Ciencias no es exactamente una confederación de departamentos, tiene muy poca integración. Por lo que, desde mi punto de vista, el plan de estudios tiene menos integración que la que debería tener. Esta propuesta no ha avanzado. Hace cinco años que soy decano y mis secretarios académicos actuales y los anteriores son partidarios de esta propuesta pero la reforma no avanza.

***QV-¿Por qué no avanza?***

**PJ-** Mi opinión es que de alguna manera los departamentos no se ponen de acuerdo, pues un tronco común a todas la carreras tiene ventajas pero implica que todos los departamentos tienen que ceder algo. Yo no puedo decir quién es el malo de la película. Tiene que existir un programa de 4 o 5 años con 20 materias intensas o de 25 materias con algunas materias más cortas. Pero en este contexto hay materias que dejarían de ser obligatorias, si no la carrera duraría 10 años. Como el estudio integrado de las ciencias despierta un mecanismo mental que permite la comprensión de la interdisciplinaridad habría un beneficio

para los alumnos que les permitiría una interacción y, en caso de indecisiones, un cambio de carrera.

Este tema me provoca una gran frustración, si bien no estoy abatido pues durante mi decanato se creó la carrera de Paleontología, algunas Maestrías y las carreras de alimentos (compartidas con otras Facultades), estas creaciones se realizaron en gran medida por el entusiasmo que pusimos. Afortunadamente, hay un montón de emprendimientos que salieron bien, como el mejor aprovechamiento de los recursos. A pesar de la crisis hemos logramos cambiar unas cuantas cosas. Pero con la reforma no pudimos, si los departamentos no la quieren no la podemos implementar con una resolución *de facto*, preferimos el consenso.

**QV- ¿Esta reforma es parte de la que en un principio fue propuesta por la UBA?**

**PJ-** No, es nuestra. Con la UBA hay otros proyectos que queremos hacer, y podemos llegar a hacer como programas comunes de matemáticas, física y química con Ingeniería. Otra de mis propuestas, que fue aprobada hace dos años en el Consejo Superior, fue el traslado de la Facultad de Ingeniería al pabellón IV de la Ciudad Universitaria, del cual existen las fundaciones y el proyecto. Para lograrlo hace falta plata por razones financieras, pero no por razones económicas, ya que vendiendo las sedes de Paseo Colón y Las Heras se puede construir acá. Si se lograra concretar esta propuesta, que fue una idea personal mía y que cuenta con el apoyo de ambos decanos, va a significar la creación en la Ciudad Universitaria del polo científico-tecnológico más importante de la Argentina. Yo lo pienso como interacción entre Exactas e Ingeniería, el decano de Arquitectura (que también está entusiasmado) lo piensa como interacción entre Arquitectura e Ingeniería.

Un arquitecto me hizo notar un aspecto muy simbólico, que está en relación con lo que yo pienso sobre esta Universidad, que se trata de una confederación de Facultades: Arquitectura y Exactas se dan la espalda, sus entradas no están enfrentadas.

**QV- ¿La reforma no contempla la creación de carreras nuevas?**

**PJ-** Se puede implementar una reforma y además crear carreras nuevas.

**QV- ¿No cree usted que la falta de acuerdo para llevar a cabo la reforma se deba a que la secretaría académica de esta facultad le falta la pujanza que muestra la secretaría de investigaciones, para llevar adelante proyectos? ¿No debería ser más convocante?**

**PJ-** Es más fácil realizar proyectos con la secretaría de investigaciones. La secretaria académica se esfuerza mucho por trabajar, pero es muy difícil hacer cosas si no se concilia con los departamentos. La reforma sólo se puede hacer con consenso de los departamentos. La secretaría académica trata de acordar con los departamentos. Pero los departamentos son todavía muy independientes.

En la reforma se plantea un bloque de materias obligatorias y un bloque de materias optativas que otorgarían la especialización del título. Aquí hay que solucionar el problema de las incumbencias profesionales, la reforma debe tener en cuenta las necesidades académicas y profesionales.

**QV- Cambiando de tema y a partir de su paso por la dirección de CONICET ¿cuáles serían a su juicio las principales debilidades del sistema? ¿Cómo podrían resolverse?**

**PJ-** En relación al ingreso al CONICET, los chicos entran muy tarde, el sistema está pensado para una época anterior, cuando el investigador asistente tenía que probar si estaba en condiciones de trabajar en forma independiente porque recién estaba doctorado. Hoy, los investigadores asistentes ya hicieron un posdoctorado, deberían ser directamente adjuntos, no tienen que probar nada, tienen muchos antecedentes. La categoría asistente no tiene razón de ser. En cuanto al número de ingresantes, deberían existir más ingresos, hay muy pocas plazas, por eso respaldo la gestión del Dr. Eduardo Charreau que se animó a ampliar el cupo.

**QV. ¿Qué opina del sistema de evaluación que se aplica para el ingreso a la Carrera?**

**PJ.** Las entradas al CONICET son rigurosas y las evaluaciones objetivas, no hay amiguismos. No creo que las evaluaciones sean arbitrarias. Lo que sí tal vez es permisivo es la aprobación de informes, debería ser un poco más estricto.

### ***QV-¿ Cómo se generó el plan Caputo?***

**PJ-** No sé quién asesoró a Caputo, el que lo hizo fue muy torpe. Tengo la sensación de que no hay interés ni noción de la importancia del CONICET. Como hecho positivo, el CONICET da garantía de calidad a sus investigadores. No estoy de acuerdo con las críticas sobre que los investigadores no desean ejercer la docencia, lo que ocurre es que en algunas universidades del interior hay docentes que no tienen el menor interés en que los investigadores estén en la universidad, y de algún modo impiden el ingreso de los mismos a los puestos de profesor. Lo que es una pena, porque no hay dudas que ser investigador de CONICET garantiza su idoneidad.

[www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar](http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar)

---

 **Química Viva**

ISSN 1666-7948

[www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar](http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar)

Revista **Química Viva**

Vol.2, número 1, 2003.

[quimicaviva@qb.fcen.uba.ar](mailto:quimicaviva@qb.fcen.uba.ar)

---

## Una nota sobre Dolly

por *Daniel Salamone*

Recibido 3 de marzo de 2003 / Aceptado 30 de marzo de 2003



La muerte reciente de la oveja Dolly suscitó en los legos muchas preguntas acerca de la clonación y, más allá de las discusiones éticas sobre la clonación humana, nos preguntamos **¿qué se aprendió y qué preguntas quedaron planteadas a partir de la experiencia de clonación de Dolly? ¿la salud y la muerte de la oveja están relacionadas con la técnica de clonación?**

Para contestar algunos de estos interrogantes, desde **Química Viva** consultamos al **Dr Daniel Salamone**, Investigador y Profesor de la Facultad de Agronomía de la Universidad de Buenos Aires. El Dr Salamone realizó posgrados en Japón, Canadá y Estados Unidos, trabaja actualmente en el Departamento de Producción Animal de dicha Facultad y se especializa en el desarrollo de nuevas biotecnologías aplicadas a la reproducción animal. Produjo en 1994 los primeros terneros por fertilización *in vitro* nacidos en Argentina, el primer animal clonado y recientemente más de diez terneros clonados transgénicos.

### ¿Qué se aprendió y qué preguntas quedaron planteadas a partir de la experiencia de clonación de Dolly?

Como comentario general podría decir que Dolly **fue un paso fundamental para romper con el dogma que clonar a partir de una célula adulta era imposible**. Incluso mi profesor Jim Robl en la Universidad de Massachusetts, el primero en clonar un bovino de células embrionaria ya en 1986, a pesar de haber producido embriones avanzados (blastocistos) a partir de células adultas en 1992, no insistió en intentar producir nacimientos, porque no creyó que esos embriones progresarían.

Se creía que cada tejido adulto había recibido un cambio fundamental que impedía que su material genético pudiera libremente comandar un cambio para transformarse en otro tipo celular radicalmente diferente del que le había sido instituido. **Dolly estimuló a pensar que la diferenciación celular no era tan rotunda como se había pensado** y abundan hoy trabajos que, sin usar clonación, demuestran claramente que es factible la transdiferenciación de células provenientes de adulto entre tipos celulares aparentemente distantes.

Una de las observaciones que me impacta de los terneros que hemos clonado es que, a pesar de que todos ellos han crecido en un ambiente semejante y tienen el mismo ADN, son llamativamente diferentes.

Recientemente hemos recibido con alegría el desciframiento de la mayor parte del genoma humano. Sin embargo deberíamos llamarnos a la modestia, tal vez conocemos una parte muy pequeña de la historia. Por ejemplo, creo que hemos subvaluado la epigenética, aquellas diferencias en la metilación del ADN y las sutiles modificaciones en las proteínas ligadas al mismo. Quizás sean más importantes de lo que pensábamos y la epigenómica sea la siguiente frontera.

### ¿Las enfermedades y la muerte de la oveja son resultados de la técnica de clonación?

Si bien Dolly presentaba tumores y artritis, **es difícil determinar si estos dos problemas fueron inducidos por la clonación**. La muerte de Dolly fue provocada con una sobredosis de barbitúricos, es decir que el animal se sacrificó dado que padecía una enfermedad pulmonar de origen viral que también afectó a otros animales. Por lo tanto, aparentemente las causas de la muerte no son producto de la clonación.

Pero más allá de estas especulaciones y lecciones dentro de la biología básica -no soy el más idóneo para discutir las-, como veterinario práctico me sorprenden las enormes posibilidades que tiene la clonación para facilitar la transgénesis de animales de granja. En poco tiempo y en medio de una de las mayores crisis en nuestro país, hemos producido una gran cantidad de terneras transgénicas a un costo relativamente bajo, algo que antes de Dolly era ciencia-ficción.

<http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar/>

---

 **Química Viva**

ISSN 1666-7948

[www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar](http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar)

Revista **Química Viva**

Vol.2, número 1, abril de 2003

[quimicaviva@qb.fcen.uba.ar](mailto:quimicaviva@qb.fcen.uba.ar)

---

## **ALUMINIO: ¿CULPABLE O INOCENTE?**

**Alcira Nesse, Graciela Garbossa, Gladys Pérez, Daniela Vittori, Nicolás Pregi.**

Laboratorio de Análisis Biológicos, Departamento de Química Biológica, facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires.

Recibido 15 de marzo 2003 / Aceptado 2 de abril de 2003

El aluminio fue considerado, durante mucho tiempo, virtualmente inocuo para los seres humanos. Sin embargo, su impacto sobre los sistemas biológicos ha sido objeto de mucha controversia en las décadas pasadas y una profusa investigación ha demostrado que puede producir efectos adversos en plantas, animales acuáticos y seres humanos.

### **BREVE HISTORIA**

El arte de la elaboración de la cerámica fue desarrollado en Asia Menor hace más de 6000 años y la arcilla empleada para producir el bizcocho de mejor calidad consistía, en gran parte, de silicato hidratado de aluminio. Algunos compuestos de aluminio fueron utilizados extensamente en Egipto y Babilonia desde 2000 años AC en tintes vegetales y con propósitos medicinales, pero era conocido en el mundo antiguo como "el metal de la arcilla". Por miles de años la separación de sus aleaciones fue tan costosa que era considerado un metal precioso. El elemento, designado aluminio (Al) por Davy en 1807 no fue aislado en forma reconocible hasta que Öersted y luego Wohler, lograron producir pequeñas muestras del metal en el laboratorio. Fue recién hacia fines del siglo XIX que comenzó "la era del Al", cuando se logró un procedimiento más sencillo y económico para su obtención. Durante el siglo XX, la química moderna de los compuestos organometálicos enfocó su atención en el empleo de reactivos de Al como catalizadores y en la preparación de materiales. De esta manera, el elemento estructural más abundante y más versátil para ser usado por el hombre, quedó liberado al mundo.

### **¿DÓNDE ESTÁ, PARA QUÉ SE USA?**

El Al se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza. Una proporción natural de 8% de la superficie terrestre lo ubica en el primer lugar de abundancia relativa entre los metales y el tercero entre todos los elementos de la corteza. La combinación de su disponibilidad con propiedades mecánicas y eléctricas únicas, aseguran a la química del Al un

futuro brillante y en constante expansión.

Se obtiene principalmente de la bauxita, un mineral muy abundante, que fue descubierto en Le Baux, Francia, en el siglo XIX.

El Al es liviano, fuerte en aleación con otros metales y muy dúctil y maleable, tanto, que puede ser estirado hasta su transformación en alambre o ser extendido hasta constituir una lámina extraordinariamente delgada. Estas propiedades lo convierten en un elemento con numerosas aplicaciones industriales. Una industria que lo ha adoptado es la aeronáutica, en la cual el Al o sus aleaciones constituyen el material más adecuado para la construcción de aeróstatos, fuselajes, alas o aviones de estructura íntegramente metálica. Un dato curioso es que aproximadamente el 70% del peso de un avión corresponde a Al y a sus aleaciones ¡sin contar el motor, por supuesto!

Tiene una elevada conductividad eléctrica (conduce la misma cantidad de corriente eléctrica que el cobre con la mitad del peso) lo que lo hace apto para la fabricación de conductores para líneas de baja, media y alta tensión.

Es resistente a la corrosión atmosférica y química debido a que forma rápidamente una capa fina, densa, dura y translúcida de su óxido que impide el ataque posterior por el oxígeno. La industria náutica lo emplea en la construcción de cascos de barcos y botes. También es usado en silos, electrodomésticos, antenas de televisión, radares y radios.

El 14 % de la producción mundial se destina a la fabricación de utensilios de cocina y envases para contener alimentos.

Es también cada vez más utilizado en arquitectura, tanto con propósitos estructurales como ornamentales, en paredes, columnas, plataformas, ventanas, puertas, marquesinas, cerramientos, pasamanos, tanques, cañerías, muebles, etc.

La industria pesada lo emplea en la producción y montaje de maquinarias, trenes y vagones de carga y la industria automotriz en casas rodantes, armadura externa de motores, acoplados y semi remolques.

Las aplicaciones del aluminio son muy diversas. El espectro de industrias que lo incorporan a procesos productivos abarca desde la simpleza de la elaboración de un papel decorativo o una hoja de papel para envolver un regalo, hasta la complejidad tecnológica necesaria para construir espejos reflectores para proyectores y telescopios, sin descuidar aplicaciones tan desarrolladas como la manufactura de envases industriales, equipos deportivos, armaduras de bobinas, materiales refractarios o el empleo como catalizador.

## **FUENTES DE EXPOSICION**

### **Exposición ambiental**

El Al natural se encuentra en el suelo formando parte de la estructura química de los aluminosilicatos presentes en muchos minerales y rocas. Estos compuestos son muy estables y, por lo tanto, insolubles en el medio ambiente natural.

La acción combinada de factores atmosféricos promueve cambios físicos y químicos que suscitan la ruptura de las rocas superficiales. Así se originan minerales arcillosos que luego se transforman en óxidos e hidróxidos de aluminio, más solubles. Por otra parte, debe considerarse que, debido a la acción del hombre, el Al puede existir en altas concentraciones en los alrededores de los sitios donde se desechan residuos de ciertas industrias, refinerías,

fundiciones, canteras y minas. Se ha calculado que un 70% de las tierras cultivables tienen suficiente acidez como para ocasionar problemas de toxicidad originada por la solubilización de Al.

El polvo desprendido de los minerales y materiales rocosos es la fuente más grande de partículas portadoras de Al en la atmósfera. Por el contrario, las concentraciones en el agua natural no presentan variaciones importantes, con excepción de aquellas zonas en las que las lluvias ácidas modifican el pH de lagos y aguas subterráneas, provocando aumento en la concentración de Al.

La lluvia ácida constituye un aporte significativo de Al al medio ambiente, principalmente, en vastas zonas de América del Norte, Alemania y países escandinavos. En nuestro país, este efecto está atenuado por varios factores: a) la circulación de los vientos en el hemisferio norte, de oeste a este, impide que la densa contaminación de esa zona se desplace hacia el sur, b) el petróleo utilizado tiene bajo contenido de azufre lo que disminuye la formación de especies ácidas contaminantes y c) la naturaleza calcárea del suelo tiene efecto neutralizante.

En términos de contaminación ambiental, es importante resaltar que, desechar una lata, significa generar un residuo por 500 años. En cambio, el proceso de reciclado del metal reduce en un 95% la contaminación ambiental generada durante su fabricación y requiere menos del 10% del consumo eléctrico necesario para obtener la misma cantidad de Al a partir de bauxita.

### **Exposición por la dieta**

Muchos vegetales incorporan Al del suelo en el que son cultivados. Cuando el pH del suelo es menor que 5, este metal es solubilizado en el agua y absorbido por las raíces de las plantas.

El contenido de Al en los comestibles es altamente variable debido a su empleo generalizado no sólo en la manufactura sino también durante el almacenamiento en latas y envoltorios. Los alimentos que contribuyen en mayor proporción al Al dietario son cereales, quesos procesados y sal, ya que contienen compuestos de Al agregados como aditivos.

Durante el procesamiento industrial de conservas de frutas y cerveza se agregan ciertas sales de Al, las que también son componentes habituales de polvos de hornear, conservantes, aditivos y agentes emulsionantes. Las hojas de té tienen, en general, un elevado contenido de Al. La incorporación al organismo es mayor en los individuos acostumbrados a beber infusiones con limón, ya que el anión citrato favorece la absorción intestinal de Al.

Las latas de bebida y los utensilios de cocina constituyen fuentes adicionales de Al en la dieta. Afortunadamente, la mayoría de los alimentos no disuelve cantidades importantes del catión pero tanto el calor suministrado durante la cocción como la adición de soluciones ácidas y salinas, aumentan considerablemente su disolución.

Los estudios dietarios muestran gran variabilidad con respecto a las cantidades de Al que pueden ser incorporadas a través de comidas y bebidas: entre 3 y 100 mg Al/día.

La presencia de Al en el agua de bebida deriva de su fuente natural y de los métodos empleados para la potabilización que incluyen una etapa de clarificación química con aluminato de sodio, aluminato de amonio o sulfato de Al. La cantidad del metal que permanece en solución en el agua de la red urbana depende no sólo de la concentración residual sino también de otras variables regionales como el pH y la coexistencia de otras sustancias. A pesar de que,

en comparación con otras, esta fuente de exposición representa una pequeña proporción de la ingesta diaria de Al, la presencia de un porcentaje elevado de especies solubles del metal, de bajo peso molecular, químicamente reactivas y, posiblemente, más fácilmente absorbibles, sería responsable de la mayor disponibilidad del catión en ese medio.

### **Exposición iatrogénica**

En los pacientes en estadio terminal de enfermedad renal, tanto la ingestión de compuestos de Al, prescritos para contrarrestar la hiperfosfatemia, como la hemodiálisis utilizando agua con elevado contenido del metal, han sido asociadas con alteraciones óseas y con la aparición de signos de anemia y demencia. Si bien en la actualidad se tiende a disminuir la concentración de Al en los líquidos de diálisis a través del tratamiento del agua por ósmosis reversa, numerosos pacientes manifiestan aún síntomas de "demencia aluminica". Asimismo, el Al continúa siendo uno de los mayores agentes causantes de alteraciones óseas en esos pacientes.

Por otra parte, el riesgo de toxicidad por Al no está limitado a los pacientes con enfermedad renal terminal, ya que otros pacientes con función renal normal, y aún individuos sanos, están expuestos al metal. El motivo principal de esta exposición se halla en el extenso uso del elemento en medicina, en la industria farmacéutica, en la elaboración de vacunas, soluciones nutritivas, etc.

Entre los medicamentos que contienen Al figuran antiácidos, aspirinas tamponadas, suplementos de calcio, productos antidiarreicos y antihemorroidales, muchos de ellos de venta libre, los cuales son comúnmente usados y pueden contribuir a la severidad de la exposición al metal.

El acetilsalicilato de Al es el analgésico y antipirético de elección por aquellos individuos a quienes la aspirina ocasiona irritación de la mucosa gástrica. Los antiácidos contienen dihidroxi-glicinato, dihidroxi-alantoinato o hidróxido de aluminio y su ingestión cotidiana constituye una de las mayores fuentes del metal. Las dosis frecuentemente prescritas a consumidores regulares de antiácidos, según distintos autores, oscilan entre 0,5 y 13 mmol Al/kg peso corporal. Ello implica un consumo diario que puede alcanzar el orden de gramos del catión.

Las vacunas que proveen inmunidad contra difteria, tétanos, hepatitis, rabia y ántrax contienen como adyuvante compuestos de aluminio.

Como contaminante, el catión se encuentra, frecuentemente, en soluciones intravenosas y parenterales. Las víctimas más vulnerables de la intoxicación aguda con el metal se hallan entre los neonatos prematuros alimentados por vía intravenosa y los pacientes que han sufrido graves quemaduras sometidos a nutrición parenteral.

Aunque mucho se ha avanzado en la identificación del impacto del Al sobre la salud humana, lo concreto es que se desconocen los límites de seguridad para la ingestión oral o administración endovenosa de compuestos de Al, y la circunstancia más preocupante es que tampoco existen pautas indicativas del control del metal en las diferentes fuentes de exposición.

### **Exposición ocupacional**

La exposición a Al es inevitable debido al incremento de su uso en la vida diaria y en las industrias. El riesgo es potencialmente mayor entre ciertos grupos ocupacionales como, por ejemplo, trabajadores de refinerías, fundiciones,

canteras, minas, imprentas, concesionarias de automotores, estaciones de servicio y personal involucrado en la fabricación de productos metálicos. La exposición se produce en estos casos por el ingreso del metal a través de la piel o por inhalación de polvos, vapores y humos.

### **Otras fuentes de exposición**

La exposición a Al también puede ser el resultado del uso de compuestos del metal en la manufactura de cosméticos y productos de higiene personal. El lactato de Al es utilizado en cremas dentales para dientes sensibles. El clorhidrato de Al, ampliamente usado en la composición de antitranspirantes, actúa suprimiendo el sudor por formación de un precipitado de hidróxido o desnaturalizando queratina en la capa córnea que rodea los ductos de las glándulas. A pesar de que ninguno de estos mecanismos provoca una absorción significativa, no debería ser ignorada la posibilidad de que el metal contenido en estos productos afecte la salud, ya que se ha comprobado que los compuestos pueden atravesar la barrera de la piel.

### **ALTERACIONES PATOFISIOLOGICAS INDUCIDAS POR ALUMINIO**

Debido a la abundancia natural del Al y a su creciente utilización en la industria y en la vida moderna, es prácticamente improbable no encontrar trazas de Al en alguna célula de un ser vivo. Hasta ahora, no se ha demostrado un rol fisiológico para el metal, por lo que su presencia en el organismo constituye un riesgo de toxicidad.

La biodisponibilidad del metal y, en consecuencia, su toxicidad, se ven influenciadas por la identidad química de la especie reactiva (dependiente del pH del medio) y por la capacidad de otros ligandos para interferir en la esfera de hidratación del ion metálico. El pH fisiológico del entorno celular de los mamíferos oscila levemente alrededor de 7,4. Por lo tanto, los conceptos de biodisponibilidad y toxicidad potencial del Al sólo tienen sentido a la luz del conocimiento del comportamiento químico del metal en soluciones acuosas neutras.

En el medio extracelular, el Al forma complejos con especies de bajo peso molecular que poseen átomos de oxígeno donantes de electrones, entre ellas, citrato, hidróxido, fosfato, ADP y ATP. Estos ligandos mantienen en estado soluble al catión en suficiente cantidad y por el tiempo necesario para producir una respuesta tóxica, a nivel celular primero y en todo el organismo luego.

Si bien la toxicidad del Al ha sido bien documentada, los mecanismos por los cuales actúa todavía no han sido totalmente esclarecidos. Se han demostrado acciones perjudiciales del catión en sistemas celulares y sobre distintos órganos tales como cerebro, hígado, hueso, músculo esquelético, corazón y médula ósea. A título de ejemplo, en este artículo, sólo serán mencionados algunos de los efectos demostrados sobre los sistemas eritropoyético y nervioso.

### **Aluminio y sistema eritropoyético**

Las primeras observaciones que permitieron asociar la sobrecarga de Al con el desarrollo de anemia fueron detectadas en pacientes con encefalopatía dialítica.

La anemia fue inducida experimentalmente mediante la administración de compuestos de Al. Cuando ratas y ratones,

sin carencia de hierro, fueron sobrecargados oralmente con citrato de Al en forma crónica, los animales mostraron inhibición del desarrollo de células progenitoras eritroides de médula ósea (más detalles en la referencia Vittori y col. 1999). La observación de que el metal se deposita en el tejido óseo sustenta la hipótesis de un efecto citotóxico local lento sobre células progenitoras eritroides en su nicho habitual de la médula ósea.

Los efectos perjudiciales del Al sobre el sistema eritropoyético trascienden su acción sobre las células inmaduras, manifestándose también en eritrocitos maduros de sangre periférica. Ya en 1929, se reportaron cambios morfológicos en glóbulos rojos de conejos que habían sido sobrecargados con el catión y, recientemente hemos observado por microscopía electrónica de barrido, las alteraciones inducidas por el metal en glóbulos rojos de ratas tratadas crónicamente, a las cuales se les administró citrato de Al en forma oral, así como en glóbulos rojos humanos sometidos a un proceso de envejecimiento *in vitro* en presencia de compuestos de Al (referencias Vittori y col. 1999 y 2002) ([ver FOTOS](#)).

En vista de las alteraciones hematológicas detectadas, diseñamos experimentos para determinar los mecanismos mediante los cuales el metal ejerce su toxicidad. Hemos observado una asociación entre alteraciones de la integridad de proteínas de la membrana eritrocitaria y la aparición de anomalías morfológicas (ver referencia Vittori y col. 2002). Por otra parte, hemos demostrado que el Al, el cual comparte con el hierro la proteína de transporte transferrina, interfiere con los mecanismos celulares de captación de hierro y con la síntesis de hemoglobina (ver referencias Pérez y col. 1999 y 2001) ([ver FIGURA](#)).

Nuestra línea actual de trabajo nos conduce a ensayar la hipótesis sobre la posible interferencia del Al con la función de la eritropoyetina, hormona responsable de la proliferación, diferenciación y supervivencia celular.

### **Aluminio y Sistema Nervioso**

Actualmente, se considera que el cerebro constituye un sitio importante de acumulación de Al, independientemente de la vía por la cual el mismo ingresa al organismo. Diversas manifestaciones neurológicas en el ser humano han sido atribuidas a la intoxicación por Al: pérdida de la memoria, temblores, depresión de la movilidad motora, pérdida de la curiosidad, ataxia y convulsiones generalizadas con estado epiléptico. Por esta razón, el Al es considerado un elemento neurotóxico. En niños pequeños, la neurotoxicidad se manifiesta por regresión de las aptitudes verbales y motoras. Numerosos estudios epidemiológicos y experimentales han sugerido una posible conexión entre la neurotoxicidad producida por Al y la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Aunque esta relación todavía es motivo de controversia, no se puede ignorar la participación de la intoxicación alumínica en el desarrollo de severas manifestaciones neurológicas.

### **¿Cuál es la perspectiva?**

En el caso particular de los seres humanos, dado el extraordinario incremento del uso del Al, es de esperar que la exposición al metal aumente a medida que se eleva el promedio de vida de la población. Debido a la creciente biodisponibilidad del metal y a sus efectos sobre los seres vivos (de los cuales sólo unos pocos han sido mostrados en

este artículo), surge la necesidad de investigar los mecanismos por los cuales el Al es incorporado a diferentes células, modificando su metabolismo y morfología, así como también determinar cuáles son las especies del catión involucradas en tales acciones. Los estudios podrían revelar, en los próximos años, importantes interacciones de este elemento no esencial para el organismo con mecanismos de organización y funcionamiento celular, permitiendo así conformar un panorama más completo de la actividad del Al en los seres vivos. Mientras tanto, conviene evitar o disminuir al mínimo la exposición al metal.

### Lecturas sugeridas

Atwood DA, Yearwood BC. *The future of aluminum chemistry*. J Organometallic Chem 600:186-197, 2000.

Crichton RR, Wilmet S, Leggsy R, Ward RJ. *Molecular and cellular mechanisms of iron homeostasis and toxicity in mammalian cells* (Focused Review). J Inorg Biochem 91:9-18, 2002.

Exley C (editor). *Aluminium and Alzheimer's Disease*. The Science that describes the Link. Elsevier Science B.V., Amsterdam, Holanda, 2001.

Goyer RA, Cherian MG (editores). *Toxicology of Metals. Biochemical Aspects*. Springer-Verlag, Barcelona, España, 1995.

Harris WR, Berthon G, Day JP, Exley C, Flaten TP, Forbes WF, Kiss T, Orvig C, Zatta PF. *Speciation of Aluminum in Biological Systems*. J Toxicol Environ Health 48:543-568, 1996.

Nayak P. *Aluminum: Impacts and Disease*. Environ Res 89:101-115, 2002.

Yokel RA, McNamara PJ. *Aluminium Toxicokinetics: an updated minireview*. Pharmacol Toxicol 88:159-167, 2001.

Williams RJP. *What is wrong with aluminium?* J Inorg Chem 76:81-88, 1999.

Journal of Inorganic Biochemistry 69 (3) 1998, 76 (2) 1999 y 87 (1-2) 2001. Números dedicados a trabajos discutidos en 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> Keele Meetings on Aluminium, Stoke-on-Trent, Gran Bretaña.

### Últimas publicaciones del laboratorio sobre el tema

Pérez G, Garbossa G, Sasseti B, Di Risio C, Nesse A. *Interference of aluminium on iron metabolism in erythroleukemia K562 cells*. J Inorg Biochem. 76:105-112, 1999.

Vittori D, Nesse A, Pérez G, Garbossa G. *Morphologic and functional alterations of erythroid cells induced by long term ingestion of aluminium*. J Inorg Biochem. 76:113-120, 1999.

Lauricella AM, Garbossa G, Nesse A. *Dissimilar behavior of lymph cells in response to the action of aluminum. In vitro and in vivo studies*. Int Immunopharmacol 1:1725-1732, 2001.

Pérez G, Garbossa G, Di Risio C, Vittori D, Nesse A. *Disturbance of cellular iron uptake and utilisation by aluminium*. J Inorg Biochem 87:21-27, 2001.

Nesse A, Garbossa G. *Aluminium toxicity in erythropoiesis. Mechanisms related to cellular dysfunction in Alzheimer's Disease*. En *Aluminium and Alzheimer's Disease. The Science that describes the Link*. C Exley (ed.), Elsevier, Amsterdam, cap. 13, pp.261-278, 2001.

Vittori D, Garbossa G, Lafourcade C, Pérez G, Nesse A. *Human erythroid cells are affected by aluminium. Alteration of membrane band 3 protein*. Biochim Biophys Acta 1558:142-150, 2002.

[www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar](http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar)



## El estrés oxidativo y el destino celular

por *María del C. Ríos de Molina*

*Profesora Adjunta, Departamento de Química Biológica, FCEyN, UBA.  
E-mail: [mcrios@qb.fcen.uba.ar](mailto:mcrios@qb.fcen.uba.ar)*

Recibido 4 de marzo de 2003/ Aceptado 22 de marzo de 2003

En la actualidad existe una amplia difusión acerca de productos farmacéuticos y/o cosmetológicos que exaltan los beneficios del uso de **antioxidantes** con fines muy diversos, tales como prevención o mejoría ante enfermedades, mejoría en la calidad de vida, tratamientos antienvjecimiento. En las propagandas de estos productos se utilizan y tratan de explicar (con mayor o menor grado de veracidad) términos tales como estrés oxidativo, radicales libres, antioxidantes, especies reactivas del Oxígeno, vitaminas antiestrés, etc.

¿Cuán veraces son esas aseveraciones? ¿Qué son los radicales libres? ¿Cómo y dónde se producen? ¿Se puede prevenir o revertir el estrés oxidativo con el empleo de antioxidantes? ¿Qué consecuencias puede tener para la célula y para un organismo viviente el estrés oxidativo? ¿El efecto de cualquier tipo de oxidante se contrarresta con cualquier tipo de antioxidante?

En el presente trabajo trataremos de dar algunas respuestas a estos interrogantes, aun a sabiendas de que surgirán muchos interrogantes más y que quizás por bastante tiempo no estaremos en condiciones de dar una respuesta integral y satisfactoria a todos ellos.

Día a día aumenta el número de enfermedades en cuya etiología estaría involucrado el estrés oxidativo que se produce cuando el ataque oxidativo supera las defensas antioxidantes. El tejido nervioso parece ser un blanco propicio para los compuestos prooxidantes, dada sus características químicas, tales como alto contenido en ácidos grasos poliinsaturados, altas concentraciones de hierro y bajo contenido en enzimas antioxidantes. Hay investigaciones que demuestran una clara intervención del estrés oxidativo en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, en Parkinson y en esclerosis lateral amiotrófica, entre otras enfermedades del sistema nervioso.

También se ha encontrado asociación entre estrés y envejecimiento y con numerosas enfermedades adquiridas por exposición a xenobióticos. Muchas investigaciones en marcha están tratando de explicar la participación de las especies reactivas de oxígeno (EROs) en el desarrollo y características clínicas de varias enfermedades, tales como diabetes, cirrosis alcohólica, hipertiroidismo, cáncer, etc. De los resultados obtenidos se trata de sugerir o encontrar nuevas estrategias para el tratamiento de estas enfermedades y/o recomendar el uso de antioxidantes como medicina preventiva o adicional al tratamiento específico de las mismas.

Por último, hay fuerte interés en conocer la asociación entre estrés oxidativo y actividad física. Varios trabajos demuestran que existe inducción de estrés oxidativo en individuos sujetos a intensa ejercitación física, pero al mismo tiempo se ha comprobado que en estos individuos aumentan las defensas antioxidantes tanto enzimáticas como mediadas por atrapantes de radicales libres de bajo peso molecular. Por otra parte, se ha comprobado que la actividad física conlleva una variación en la naturaleza de las lipoproteínas plasmáticas, favoreciendo el contenido del llamado colesterol bueno frente al malo, con la consiguiente disminución de riesgo coronario. Hay varios trabajos que demuestran la implicancia de la peroxidación lipídica de las fracciones proaterogénicas en el desarrollo de la aterosclerosis, la cual podría prevenirse, por lo tanto,

mediante un adecuado entrenamiento físico.

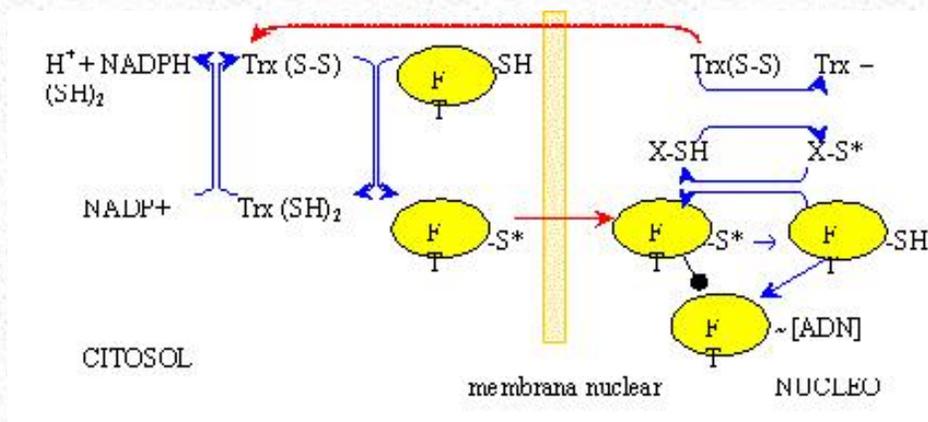
## El estrés oxidativo

El estrés oxidativo es un estado de la célula en la cual se encuentra alterada la homeostasis óxido-reducción intracelular, es decir el balance entre prooxidantes y antioxidantes. Este desbalance se produce a causa de una excesiva producción de especies reactivas de oxígeno (EROs) y/o por deficiencia en los mecanismos antioxidantes, conduciendo a daño celular.

En analogía al término “estrés oxidativo”, Hausladen y Stambler han denominado “estrés nitrosativo” a la excesiva o desregulada formación del radical óxido nítrico (NO·) y especies reactivas del Nitrógeno (ERNs) derivadas del mismo (1).

## Estado de óxido - reducción de la célula.

El estado de óxido - reducción de la célula está determinado por el equilibrio entre las contrapartes oxidadas y reducidas de los distintos compuestos biológicos presentes en ella, principalmente de aquellos que se encuentran en mayor proporción. El tripéptido glutation (GSH, g-L-glutamil-L-cisteinil-glicina), debido a su alta concentración intracelular (5-10 mM), se considera un regulador homeostático del estado de óxido- reducción celular. Este metabolito se encuentra presente en su forma oxidada en sólo un 1 % del total, es decir que predomina ampliamente su forma reducida (GSH) sobre la oxidada (GSSG). Esto trae como consecuencia que un ligero desplazamiento del equilibrio hacia la forma oxidada afecta drásticamente el estado de óxido-reducción general, debido a su participación en muchos equilibrios de óxido reducción acoplados. En particular esto es crítico para la regulación (*prendido o apagado*) de algunos factores de transcripción , cuya actividad depende del estado de óxido-reducción en el que se encuentren. El siguiente esquema representa los procesos que pueden ocurrir, relacionados al prendido y apagado de genes, bajo condiciones de estrés (-S\* grupo sulfhidriilo modificado):

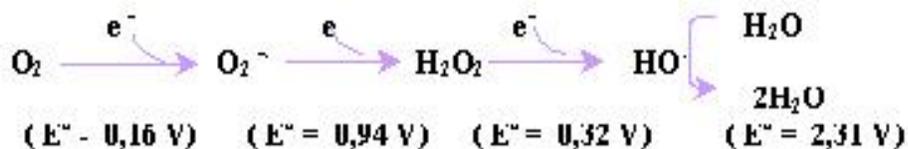


Cuando un grupo -SH crítico sufre una modificación oxidativa la proteína afectada puede perder su funcionalidad. La siguiente serie de reacciones muestra los distintos equilibrio en los que puede participar un residuo cisteína:

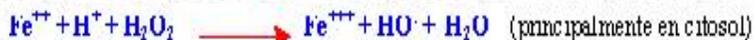


## Especies reactivas del Oxígeno (EROs)

Las principales especies reactivas del Oxígeno son: el radical superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), el peróxido de Hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y el radical oxidrilo ( $HO\cdot$ ). Una de las principales fuentes de EROs es la cadena respiratoria, donde pueden ocurrir las siguientes transferencias de electrones:



En ella aproximadamente un 3 % de los electrones provenientes de NADH, por la incompleta reducción del Oxígeno, se desvían hacia la formación de EROs. Las EROs son capaces de oxidar macromoléculas biológicas, tales como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos (2-4). Por otra parte, el  $H_2O_2$  puede reaccionar con metales divalentes (libres o unidos a proteínas) y producir  $HO\cdot$ , vía **reacción de Fenton**. El ejemplo tipo es la reacción con  $Fe^{++}$  libre, que ocurre según la siguiente reacción:



En forma similar, puede reaccionar también con el grupo prostético de metaloproteínas conteniendo hierro (ej. con la dihidroxiácido dehidrasa, la 6 fosfogluconato dehidrasa, las fumarasas A y B o la aconitasa), según la **reacción de Haber Weis**:



El  $HO\cdot$  puede reaccionar con distintas macromoléculas (proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, principalmente), en las que por cesión de un electrón produce otras especies reactivas, a través de mecanismos y de intermediarios aun desconocidos. En estos casos se dice que ha intervenido el radical oxidrilo, entendiendo como tal a un radical proveniente de oxidaciones univalentes, iniciadas por una reacción de tipo Fenton (5). En este tipo de reacciones la hidroxilación y la abstracción de Hidrógeno son las modificaciones más comunes que sufre el sustrato orgánico involucrado y se generan otros radicales libres orgánicos tales como: los radicales alcohoxilos ( $RO\cdot$ ), peroxilos ( $ROO\cdot$ ) y sulfoderivados.

La formación de radical superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) también puede ocurrir a nivel de la NADPH-oxidasa según la siguiente reacción:



con la participación de un complejo de proteínas, que por estrés oxidativo sufren modificaciones conformacionales, exponiendo distintos sitios de interacción proteica, que le permiten unirse a 2 ferroproteínas integrales de membrana. De esta manera queda formado un complejo proteico con actividad NADPH-oxidasa (6). La activación de este complejo está mediada por el sistema Ras.

Las proteínas Ras forman parte de una superfamilia de proteínas con afinidad por GTP (7). Cuando Ras se une a GTP, se activa su actividad GTPasa, se hidroliza un fosfato, Ras pierde afinidad por el nucleótido resultante (GDP), y luego por GAP (la proteína activante de su actividad GTPasa). La energía liberada durante este ciclo se usa para producir modificaciones conformacionales en distintos sistemas proteicos, que conducen a la activación de complejos enzimáticos. Un ejemplo de este complejo mecanismo es la activación de la NADPH oxidasa arriba mencionada, la cual se ha comprobado que, bajo condiciones de estrés oxidativo provocado por invasión por patógenos, se activa a través de un mecanismo regulado por Ras. En un medio aeróbico se desarrollarán las siguientes reacciones:



Existen otras dos EROs, con características especiales: el Oxígeno singulete ( $^1\text{O}_2$ ) y el hipoclorito (en su forma no protonada  $\text{ClO}^-$  o protonada, llamado también ácido hipocloroso).

El  $^1\text{O}_2$  es una forma excitada de la molécula de Oxígeno diatómico (tripleto):



Esta especie reactiva tiene gran tendencia a reaccionar con moléculas orgánicas ya que, al tener un momento de espín igual a cero, comparte con éstas el estado singulete. El  $^1\text{O}_2$  puede originarse por transferencia de energía desde otra molécula reactiva, por reacciones fotoquímicas o por reacciones en ausencia de Oxígeno. Las siguientes ecuaciones representan su formación en esta última situación, que ocurre especialmente en neutrófilos, ricos en cloroperoxidasas (que aceleran la primera reacción) y en  $\text{H}_2\text{O}_2$  (el cosustrato en la segunda reacción):



La producción fotoquímica de  $^1\text{O}_2$ , puede ocurrir a partir de fotosensibilizadores endógenos (porfirinas, flavinas, quinonas) o exógenos (Rosa de Bengala, Azul de Metileno) y por radiación visible o UV. También puede generarse en procesos inflamatorios o por excitación química con carbonilos excitados, proceso que puede ocurrir aun en oscuridad. La irradiación tópica de tejidos tumorales preexpuestos a sensibilizadores, lleva a la necrosis por producción fotodinámica fundamentalmente del  $^1\text{O}_2$  (8).

### Efectos de las EROs

Se ha demostrado que el  $^1\text{O}_2$  es un mediador de los efectos citotóxicos inducidos por la radiación UVA, produciendo activación del factor de transcripción AP-2, activa la cascada de señales que involucra otros factores de la cascada de señales tales como las quinasas de la región N terminal de c-Jun (JNK, p38-MAPK y NF-kB), participando en el sistema de transducción de señales, que lleva a apoptosis o a recuperación de la célula, dependiendo del estado inicial de la misma. Entre los daños a macromoléculas que puede ejercer el  $^1\text{O}_2$ , está el daño al ADN, debido a la oxidación de residuos guanina a 7-hidro-8-oxo deoxiguanosina (8 oxo-Gu). Este nucleótido lleva luego a la transversión de G:C a T:A, provocando así mutaciones que pueden llevar a la muerte celular.

Las proteínas cuya traducción se ha reportado que es inducida por  $^1\text{O}_2$  son, entre otras: la hemooxigenasa 1 (HO-1), la colagenasa intersticial (metaloproteinasa 1, de la matriz o MMP-1), las interleuquinas IL-1 a/b e IL-6, la molécula de adhesión intercelular ICAM-1 y el ligando Fas.

La HO (que se induce también por radiación UVA y por  $H_2O_2$  y está modulada por niveles de GSH) cataliza la primera de las siguientes reacciones, que llevan a la producción de dos especies antioxidantes, la bilirrubina y la biliverdina:



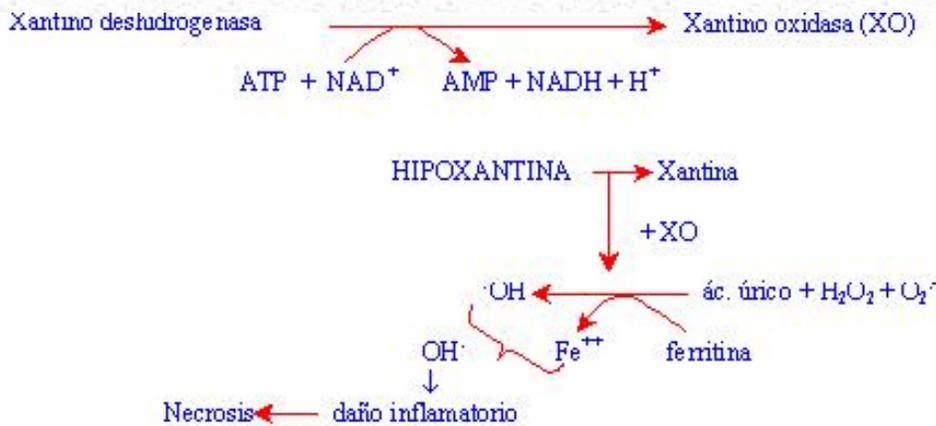
El átomo de Fe que se libera en la conversión del hemo a biliverdina, se transporta a la médula ósea por medio de una b- globina, llamada transferrina, por lo que la mayor parte de este Fe se recupera en lugar de excretarse. Una parte pasa, en el hígado, a la ferritina, almacenándose en un hueco de aproximadamente 12 nm de diámetro, donde se pueden alojar cerca de 4000 iones férricos/molécula de enzima. Es evidente que la cantidad de hierro libre en la célula es muy baja, constituyendo estas proteínas (la ferritina y la transferrina) un importante mecanismo de defensa antioxidante, ya que al secuestrar al hierro impiden que participe en la reacción de Fenton y se inicie la cadena de radicales libres arriba comentada.

### Respuesta adaptativa al estrés oxidativo

Se ha comprobado que el promotor de la hemooxigenasa 1 (HO-1) contiene sitios de unión a factores de transcripción AP-1, AP-2 y NF- $\kappa$ B, que también se activan por estrés oxidativo, resultando en la síntesis de numerosas proteínas, que se conocen como enzimas respondedoras al estrés. La inducción de la HO-1 se considera una "respuesta adaptativa" al estrés oxidativo. La respuesta adaptativa u horesis es el fenómeno celular por el cual la exposición a un agente tóxico (en concentraciones subletales) provoca una respuesta celular que protegerá posteriormente a la célula contra los efectos deletereos del mismo tóxico a concentraciones letales, dicho en otras palabras, es un efecto benéfico desencadenado con bajo nivel de exposición a un agente que es dañino a altos niveles. Este efecto es muy importante en casos de estrés oxidativo. Así, se ha comprobado que la exposición a bajos niveles de radiación o a  $O_2$  hiperbárico aumenta las defensas antioxidantes. La terapia con  $O_2$  hiperbárico al hombre (100%  $O_2$  a 2,5 atmósferas), por ejemplo, induce cambios significativos en el daño oxidativo al ADN, en células sanguíneas periféricas, pero luego el daño se estabiliza, en tanto que las defensas antioxidantes suben. El resultado es una bajada en la línea de base del daño celular total, específicamente a nivel de daño oxidativo al ADN, desencadenado inicialmente por el tratamiento. Pretratamientos de este tipo se suelen utilizar en pacientes que deben ser sometidos a una intervención quirúrgica, para minimizar los daños laterales provocados por el estrés oxidativo. Por otra parte (9), se ha comprobado que con tratamientos que provocan bajos niveles de oxidación y en condición normales de reparación, las células toleran cierta carga de aductos oxidados que contribuyen a la velocidad de mutación espontánea y muerte de células extremadamente dañadas, lo cual puede resultar benéfico para el sistema total (órgano y/o tejido) bajo determinadas condiciones.

### Otras fuentes de EROs

Otra fuente de EROs está relacionada a la cupla xantino/xantino oxidasa (oxidasas catabólicas, presentes en los peroxisomas) (10). La acumulación de hipoxantina y xantina, bajo condiciones anaeróbicas, de isquemia/reperfusión (deficiencia en la irrigación sanguínea -que empobrece la llegada de sangre y, por consiguiente, de Oxígeno a un tejido- con posterior reflujo sanguíneo y consecuente afluencia de Oxígeno) o de bajo contenido energético, puede desembocar en la producción de EROS, según la siguiente cascada de reacciones:



### Especies reactivas del Nitrógeno (ERNs)

Las principales ERNs son el óxido nítrico (NO·) y el peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>) considerado como uno de los más potentes oxidantes biológicos (11). Las ERNs pueden dañar y matar células por distintos mecanismos: inactivación de los distintos complejos de la cadena respiratoria (12), daño a proteínas y a lípidos (3, 4, 13, 14), inhibición de síntesis proteica o de ADN (15, 16), depleción de GSH o de ATP (17, 18).

El ONOO<sup>-</sup> está en equilibrio con una forma activada de estructura desconocida, que reacciona con metionina para dar metilsulfóxido o, en presencia de CO<sub>2</sub>, un derivado con actividad nitrante de compuestos aromáticos (3). La principal fuente de ERNs, en células de mamíferos, es la oxidación enzimática de L-arginina por la NO sintasa (19).

El NO· es una molécula de señal ubicua, que funciona en la regulación de distintos procesos en los sistemas nervioso, cardiovascular e inmune (20, 21). Está asociado a procesos inflamatorios neurotóxicos y de isquemia/reperfusión. Se ha propuesto que el NO· actuaría induciendo la producción mitocondrial de peroxinitrito. Este produciría a su vez la inhibición del complejo I de la cadena respiratoria (NADH:Ubiquinona reductasa), lo cual tiene un efecto crítico sobre el suplemento de energía en varios tejidos (22) y sobre la producción de EROs. Los efectos del NO· sobre la generación de EROs mitocondrial son complejos (11), la producción de EROs y ERNs inducida por NO y su posterior modulación son iniciados por la reacción entre NO y el ubiquinol llevando a la formación y autooxidación de la ubisemiquinona. Posteriormente se forma una intrincada red de equilibrios de óxido-reducción, involucrando al ubiquinol, al anión superóxido, al peroxinitrito y al óxido nítrico, que cubre un amplio campo en los aspectos regulatorios y protectores contra el estrés oxidativo. El balance final de daño por estrés oxidativo o de protección por defensas antioxidantes en mitocondrias, dependerá del contenido de ubiquinol y de NO en el estado estacionario, del nivel de enzimas antioxidantes y de la extensión de la inhibición inducida en el Complejo I en la membrana mitocondrial.

Otro tipo de especies reactivas que se pueden producir durante procesos de estrés oxidativo, son las llamadas especies bioluminiscentes (BLUE) de larga vida (23). En nuestro laboratorio, en estudios experimentales de alcoholismo crónico y de intoxicación crónica con hidrocarburos aromáticos polihalogenados, pudimos comprobar que se generan estas BLUE, cuya detección permite hacer un seguimiento de la evolución de las patologías asociadas (24). El hecho que ambos tratamientos producen especies reactivas (24, 25) avalan la hipótesis que las BLUE provendrían del estrés oxidativo desencadenado por este tipo de tratamientos.

### Defensas antioxidantes

Si bien todos los organismos vivos soportan numerosos factores endógenos y exógenos de estrés oxidativo, al mismo tiempo poseen numerosos sistemas de defensas antioxidantes regulables, enzimáticos y no

enzimáticos.

Existen enzimas que actúan específicamente sobre determinadas especies reactivas (5). Así, la superóxido dismutasa dismuta (reacción a través de la cual dos moléculas iguales se transforman en otras dos moléculas distintas) al  $O_2^{\cdot -}$  a  $O_2$  y  $H_2O_2$ , la catalasa transforma al  $H_2O_2$  en  $O_2$  y agua, la GSH–peroxidasa cataliza la reducción de peróxidos (ROOH, inclusive al  $H_2O_2$ ) a alcoholes (ROH), aprovechando el potencial reductor del GSH. Existen otras enzimas, tales como las quinonas reductasas y hemo oxigenasa, que pueden prevenir la formación de EROs, por ciclado de electrones.

La familia de las superóxido dismutasas (SOD) ha ido en aumento y ya se han descubierto al menos tres miembros además de las dos proteínas inicialmente detectadas (la Mn SOD mitocondrial y la Zn/ Cu- SOD citoplasmática, que dan cuenta del 100% de la actividad SOD intracelular) (5). La Cu/ Zn- SOD citosólica, es inhibible por cianuro, su actividad representa el 90% de la actividad del homogenato total. La Mn- SOD, mitocondrial se puede determinar por diferencia entre la actividad SOD total y la actividad SOD en presencia de cianuro. Se han descubierto dos SOD extracelulares: la llamada EC- SOD extracelular, en humanos se presenta como un homotetrámero siendo secretada por las células que la producen. También ha sido detectada en plantas, bacterias y en nemátodos. Su función sería interceptar el  $O_2^{\cdot -}$  exógeno (por ejemplo, los liberados por leucositos fagocíticos) evitando de esta forma la posible reacción del NO, con el  $O_2^{\cdot -}$ , aumenta la vida del NO y disminuye la generación del ONOO<sup>-</sup>, uno de los oxidantes más potentes. Está glicosilada y exhibe afinidad por polisacáridos sulfatados, tales como la heparina o la heparina sulfatos, por esta razón, si bien se detecta en plasma sanguíneo se encuentra unida a la matriz extracelular. La segunda SOD extracelular, el Cu/Zn-SODp o periplásmica, existe en unas pocas especies de bacterias Gram negativas. Su función sería proteger a la célula contra el  $O_2^{\cdot -}$  exógeno. La última SOD descrita es una Ni-SOD, detectada en *Streptomyces*, es homotetramérica y no tiene homología con las SOD previamente reportadas.

### **Regulación de la respuesta al estrés oxidativo**

El gen de las SOD, conjuntamente con el de otras proteínas sensibles al estrés está regulado por el regulón SoxRS. Un regulón es un grupo de genes regulados coordinadamente. En el caso del regulón SoxRS, el factor activante es el aumento en la concentración del  $O_2^{\cdot -}$ . Algunos de los productos resultantes al activarse SoxRS son: la Mn –SOD (enzima encargada de eliminar  $O_2^{\cdot -}$ ), la Glu 6p deshidrogenasa (que asegura el suplemento de NADPH), la endonucleasa IV (miembro del sistema de reparación del ADN dañado), la ferredoxina reductasa (que activa las Fe-S proteínas, reparando su centro 4Fe-4S, dañado por el estrés oxidativo), la mic F (disminuye la porosidad de la membrana mitocondrial interna, ayudando así a recomponer el potencial de membrana). El péptido SoxR, es el sensor de óxido-reducción, que en su estado oxidado activa a la proteína SoxS. La SoxS activa vuelve a unirse al regulón SoxRS, activando su operón y causando la activación transcripcional. El regulón SoxRS representa la mitad de la defensa antiestrés intracelular. Existe otro regulón, el OxyR, que es independiente de SoxRX y responde al  $H_2O_2$ , dando cuenta del otro 50 % de la defensa antioxidante, desencadenada por estrés oxidativo.

Algunos metales, tales como el Se y el Zn, por su participación como cofactores de enzimas antioxidantes (GPx y SOD citoplasmática, respectivamente), contribuyen a aumentar las defensas antioxidantes.

La catalasa se encuentra en todos los órganos, pero especialmente en el hígado y en los eritrocitos. Localizada principalmente en peroxisomas, es una hemo proteína, que tiene asociada una molécula de NADPH para estabilizar la molécula.

### **Rol del glutatión en la respuesta antioxidante**

La GSH peroxidasa (GPx, presente en mitocondrias, citosol y peroxisomas) contribuye a las defensas antioxidantes, actuando en la regeneración del glutatión a su estado reducido. La tioredoxina reductasa y algunas proteínas, tales como las metalotioneina, ricas en residuos cisteínas, también participan en la

restauración de los niveles de GSH reducido, poseyendo por ello propiedades antioxidantes (26).

La melatonina (el principal producto de la glándula pineal) es un atrapante de radicales libres ( $\cdot\text{OH}$ ,  $\text{NO}\cdot$ ,  $^1\text{O}_2$

y  $\text{ONOO}^-$ ), penetra distintas barreras intracelulares, se acumula en los núcleos, donde protege al ADN de distintos factores de estrés (efecto de metales, radiaciones ionizantes, etc.). Entre los distintos tratamientos que se están aplicando para aminorar o revertir los daños provocados por el estrés oxidativo, el uso de melatonina parece muy promisorio. Wenbo y col. (27) probaron los efectos de melatonina, manitol y trolox (atrapante de radicales libres) para inhibir la formación de 8OH Gu (indicador de daño al ADN), en un sistema experimental de daño por el ácido d-aminolevúlico (dALA), en presencia de hierro. Sus resultados indican que:



Entre las defensas antioxidantes no enzimáticas, tiene un lugar predominante el glutatión (GSH). Esta pequeña molécula protege a la célula contra diferentes especies oxidantes y se ha comprobado su participación clave en numerosos desórdenes neurodegenerativos (28). Tanto el GSH como otras moléculas conteniendo tioles, tienen alto poder reductor y, por consiguiente, poseen propiedades antioxidantes, ya que pueden cederle un electrón a las EROs y/o ERNs, disminuyendo de esta forma su reactividad. Se dice que este tipo de compuestos de bajo peso molecular actúan como “atrapantes” de radicales libres. Entre ellos podemos citar a la tioredoxina (Trx) y a la vitamina C o ácido ascórbico (hidrosoluble) y a las vitaminas liposolubles E o alfa tocoferol (unida a membrana) y A o axeroftol.

### Antioxidantes en la alimentación

La vitamina E captura especialmente al radical oxidrilo, siendo su principal fuente el germen de trigo; la vitamina A está presente en el aceite de hígado de pescado, en vegetales (tales como la zanahoria) ricos en carotenoides y la vitamina C en cítricos, tomate, frutilla y verduras. Las dos primeras, por ser liposolubles, pueden acumularse en grasas y/o membranas y aun no se sabe qué consecuencia puede tener el uso abusivo de las mismas, por eso es más aconsejable ingerirlas en los productos naturales que en su forma aislada.

Estudios epidemiológicos indican que la ingestión de frutas y vegetales confiere protección contra el desarrollo de cáncer, frecuentemente asociado a estrés oxidativo. Si bien se ha propuesto que el efecto benéfico de este tipo de alimentos radica en las propiedades antioxidantes de las vitaminas (29, 30) que contienen, cuando se administran vitaminas C y E y carotenoides puros no se obtienen resultados tan concluyentes. A partir de este estudio Potter (30) concluye que frutas y vegetales actuarían como una “polifarmacia” contra el desarrollo de enfermedades crónicas, conteniendo no sólo vitaminas sino también otros agentes antioxidantes, tales como los polifenoles (con propiedades de atrapantes de radicales libres y quelantes de metales), formando una compleja trama antioxidante. Los flavonoides son polifenoles antioxidantes, presentes en plantas y posiblemente los beneficios de la ingestión de frutas, vegetales y vino tinto, pregonado por los nutricionistas, radique en su alto contenido en estos antioxidantes polifenólicos. Los polioles (ej: sorbol) también activan fuertemente los caminos de señales sensibles a estrés (31).

### Otros mecanismos de protección

Además de los mecanismos de protección antioxidante, enzimáticos y no enzimáticos, también contribuyen a paliar el posible daño oxidativo:

- 1- La fidelidad de las relaciones metabólicas de oxido reducción. Recordar que, en el sitio IV de la cadena respiratoria, la presencia de los citocromos a-a3 provee 4 sitios de transferencia de electrones para hacer más efectiva la transferencia y justamente allí no hay formación de EROs. En tanto que en los otros sitios a lo sumo hay una pérdida del 4%, debido a que la suma de los potenciales de los distintos sistemas de reducción intervinientes es francamente positivo, tirando el equilibrio hacia la derecha (sitio I → sitio III → sitio IV)
- 2- Gran compartimentalización celular, lo que trae como consecuencia que las EROs y sus fuentes no siempre estén cerca de sus blancos de acción.
- 3- Varios factores estructurales de los ácidos nucleicos favorecen su protección ante el estrés oxidativo: la cromatina compacta, la presencia de histonas, la formación de complejos.

### Destino celular

Cuando las especies reactivas oxidantes superan las defensas antioxidantes se produce el estrés oxidativo, hay daño a macromoléculas. La siguiente tabla resume los principales daños.

ADN	PROTEINAS	LIPIDOS
Azúcar: base propenal → MDA  Bases: 8-Oxo Gu, timina glicol y productos de hidrólisis espontánea Azúcar + base: 5',8- ciclo deoxiGu Formación de aductos entre radicales: ADN- ADN, ADN- proteína	Oxidación grupos SH Oxidación residuos aromáticos Ataque a la unión peptídica → derivados carbonílicos → clivaje	Iniciación, propagación y terminación. Formación de radical lipídico (L·). hidroperóxidos (LOO·), aductos con lípidos, ADN, proteínas.

El posible destino celular bajo condiciones de estrés, dependerá de varios factores: el contenido endógeno de defensas antioxidantes, el grado de estimulación de las mismas bajo la condición de estrés, la reversibilidad de las modificaciones a macromoléculas producidas, la magnitud del estrés oxidativo y sus consecuencias funcionales. Existen varios sistemas de reparación de daño al ADN, y a nivel de proteínas hay muchas reacciones que son reversibles, en tanto que los lípidos quizás sean las macromoléculas más establemente afectadas y con consecuencias más directas sobre la integridad celular, de allí la gran atención que se ha puesto en ellos.

### Glosario

EROs: especies reactivas del Oxígeno

ERNs: especies reactivas del Nitrógeno

GSH: glutation reducido

GSSG: glutation oxidado

Trx: tioredoxina

O<sub>2</sub><sup>-·</sup>: radical superóxido

HO·: radical oxidrilo

E°: potencial de reducción estándar

OCl<sup>-</sup>: hipoclorito

<sup>1</sup>O<sub>2</sub>: Oxígeno singulete

8 oxo-Gu: 7-hidro-8-oxo deoxignanosina

UVA: radiación ultravioleta A

MMP: metaloproteasas de matriz

ONOO<sup>-</sup>: peroxinitrito

BLUE: especies bioluminiscentes

SOD: superóxido dismutasa

GPx: glutathion peroxidasa

## **Bibliografía**

1. Hausladen A, Stambler I S, 1999. Nitrosative Stress. *Methods Enzymol.* 300: 389-395.
2. Henle E S, Linn S, 1997. Formation, prevention, and repair of DNA damage by Iron/Hydrogen peroxide. *J. Biol. Chem.* 272 (31): 19095-19098.
3. Berlett B S, Stadtman E R, 1997. Protein oxidation in aging, disease and oxidative stress. *J. Biol. Chem.* 272: 20313-20316.
4. Steinberg D, 1997. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J. Biol. Chem.* 272: 20963-20966.
5. Fridovich I, 1997. Superoxide anion radical (O<sub>2</sub><sup>-</sup>). *Superoxide dismutases and related matters.* 172: 18515-18517
6. García Triana G, 2001. NADPH oxidas fagocítica: características, ensamblaje y mecanismo de acción. Cap 2.2. *Estrés oxidativo en Biomedicina. Libro electrónico.* Ed. Biomed-CECAM. La Habana. Cuba. 2001.
7. Hassanain H H, Goldschmidt-Clermont P. J. 2001. Rac, superoxide, and signal transduction. En: *Antioxidant and Redox Regulation of Genes.* Ed.: Sen C. K., Sies H, Baeverle P. A. Acad. Press, San Diego. Cap. 3, pp 47-79.
8. Klotz L-O, Briviba K, Sies H, 2001. Signaling by Singlet Oxygen in Biological Systems. En: *Antioxidant and Redox Regulation of Genes.* Ed.: Sen C. K., Sies H, Baeverle P. A. Acad. Press, San Diego. Cap. 1, pp 3-20.
9. Cranfor D R, Davies K J A, 1994. Adaptative response and oxidative stress. *Enviñ. Health Perspect.*

102: 25-28.

10. Bermúdez Fajardo A, 2001. Xantina oxidasa. Cap 2.1. Estrés oxidativo en Biomedicina. Libro electrónico. Ed. Biomed-CECAM. La Habana. Cuba. 2001
11. Schöpfer F, Riobó N, Carreras M C, Alvarez B, Radi R, Boveris A, Cadenas E, Poderoso J, 2000. Oxidation of Ubiquinol by peroxynitrite: implications for protection of mitochondria against nitrosative damage. *Biochem. J.* 349: 35-42.
12. Brown G C, 1999. Nitric oxide and mitochondrial respiration. *Biochim. Biophys. Acta* 1411: 351-369.
13. Tien M, Berlett B S, Levine R L, Chock P B, Stadtman E R, 1999. Peroxynitrite-mediated modification of proteins at physiological carbon dioxide concentration: pH dependence of carbonyl formation, tyrosine nitration, and methionine oxidation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 7809-7814.
14. Prescott S M, 1999. A thematic series on oxidation of lipids as a source of messengers. *J. Biol. Chem.* 274 (3): 22901.
15. Kim Y M, Son K, Hong S J, Green A, Chen J J, Tzeng E, Hierholzer C, Billiar T R, 1998. Inhibition of protein synthesis by nitric oxide correlates with cytostatic activity: nitric oxide induces phosphorylation of initiation factor eIF-2 alpha. *Mol. Med.* 4: 179-190.
16. Bundy R E, Marczin N, Chester A H, Yacoub M, 2000. A redox-based mechanism for nitric oxide-induced inhibition of DNA synthesis in human vascular smooth muscle cells. *Br. J. Pharmacol.* 129: 1513-1521.
17. Melov S, 2002. Regulation of glutathione synthesis. *Curr. Top. Cell Regul.* 36: 95- 116.
18. Pieper A A, Berma A, Zhang J, Snyder S H, 1999. Poly(ADP-ribose) polymerase, nitric oxide and cell death. *Trends Pharmacol. Sci.* 20: 171-181.
19. Mayer B, HemennD, 1997, Biosynthesis and action of nitric oxide in mammalian cells. *Trends Biochem. Sci.* 22: 477-481.
20. Bogdan C, Rollinghoff M, Diefenbach A, 2000. Reactive oxygen and reactive nitrogen intermediates in innate and specific immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 12: 64-76.
21. Schulz J B, Lindenau J, Seyfried J, Dichgans J, 2000. Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration. *Eur. J. Biochem.* 267: 4904-4911.
22. Riobó N A, Clementi E, Melani M, Boveris A, Cadenas E, Moncada S, Poderoso J J, 2001. Nitric oxide inhibits mitochondrial NADH: ubiquinone reductase activity through peroxynitrite formation. *Biochem. J.* 359: 139-145.
23. Lissi E A, Salim-Hanna M, Sir T, Videla L A, 1992. Is spontaneous urinary visible chemiluminescence a reflection of in vivo oxidative stress? *Free Rad. Biol. Med.* 12: 317-322.
24. Ríos de Molina M C, Suárez Lissi M A, Armesto A, Lafourcade C, Lissi E, 1998. Rat urinary chemiluminescence: effect of ethanol and/or hexachlorobenzene uptake. *J. Biolumin. Chemilum.* 13: 63-68.
25. Castro G D, Delgado de Layño A M A, Costantini M H, Casto J A, 2002. Rat Ventral Prostate Microsomal Biotransformation of Ethanol to Acetaldehyde and 1-hydroxyethyl radicals: Its potential contribution to prostate tumor promotion. *Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis.* 22: 1-8.
26. Becker K, Gromer S, Heiner Schirmer R, Muller S, 2000. Thiredoxin reductase as a pathophysiological factor and drug target. *Eur. J. Biochem.* 267: 6118-6125.
27. Wenbo Qi, Reiter R J, Tan D-X, Manchester L C, Calvo J R, 2001. Melatonin prevents d- aminolevulinic acid-induced oxidative DNA damage in the presence of Fe<sup>++</sup>. *Mol Cell. Biochem.* 218: 87-92.
28. Klatt P, Lamas S, 2000. Regulation of protein function by S- glutathiolation in response to oxidative and nitrosative stress. *Eur. J. Biochem.* 267: 4928-4944.
29. Rubbo H, Radi R, Anselmi D, Kirk M, Barnes S, Butler J, Eiserich J P, Freeman B A, 2000. Nitric oxide reaction with lipid peroxide radicals spares alpha-tocopherol during lipid peroxidation. Greater oxidant protection from the pair nitric oxide/alpha-tocopherol than alpha-tocopherol/ascorbate. *J. Biol. Chem.* 275: 10812-10818.
30. Potter J D, 1997. Cancer prevention: epidemiology and experiment. *Cancer Lett.* 114: 7-9.
31. Lee A Y, Chung S S, 1999. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *FASEB J.* 13: 23-30.

[www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar](http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar)



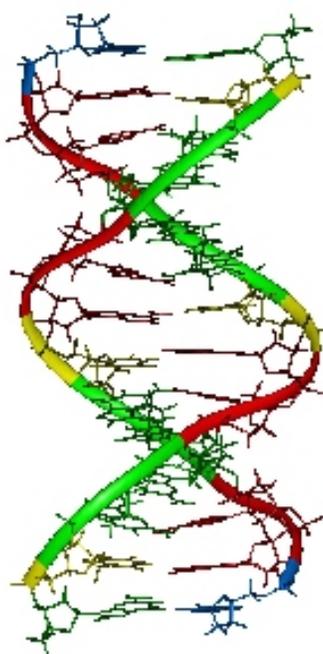
## Las bodas de oro de la estructura del ADN: comienzo de la Biología Molecular.

por Silvia Moreno

Profesora titular del Departamento de Química Biológica.

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

Recibido 2 de febrero de 2003 / Aceptado 29 de marzo de 2003



A fines de abril se cumplirán 50 años de la revelación de la estructura del ADN, descubrimiento que dio origen al inicio de la Biología Molecular, entendiéndose por Biología Molecular el conjunto de procesos básicos que llevan al mantenimiento de la información genética (replicación) y a su expresión (transcripción y traducción).

En rigor, durante el año 1953, la revista *Nature* publicó siete artículos sobre la estructura y función del ADN<sup>1-7</sup>, comenzando en el número de fines de abril con tres comunicaciones clave (de dos páginas cada una): la primera, de Watson y Crick, proponía una estructura para el ADN; la segunda, de Wilkins, Stokes y Wilson, postulaba una estructura molecular para los ácidos nucleicos formados por desoxipentosas, y una tercera, de Franklin y Gosling, presentaba la configuración molecular del timonucleato de sodio (sal sódica de ADN extraída de timo) mediante estudios con rayos X.

Dilucidar y proponer la estructura de doble hélice para el ADN fue la consecuencia de un conjunto de resultados previos obtenidos por diferentes grupos de investigación, los que fueron tenidos en cuenta por los investigadores que en 1953 revelaron la estructura del ADN. Algunas de estas investigaciones previas se listan a continuación:

1869 Fritz Meischer descubrió que el núcleo de células de pus contiene una sustancia a la que llamó nucleína, que más tarde se demostró estaba formada por proteínas y un compuesto ácido al que denominó ácido nucleico (luego ADN).

1919 P.A. Levene propuso una estructura lineal de tetranucleótido para el ADN.

1928 F.Griffith descubrió una sustancia en bacterias inactivadas por calor que puede causar cambios hereditarios en bacterias vivas. Denominó a este fenómeno "transformación".

1938 R. Signer, T. Caspersson y E. Hammarsten descubrieron que el peso molecular del ADN era del orden de  $10^6$  daltons, por lo tanto, el tetranucleótido propuesto por Levene debería ser un poli-tetranucleótido.

- 1944 O. Avery, C. MacLeod y M. McCarty establecieron la identidad química del principio transformante de Griffith como ADN, y sugirieron su función como material genético.
- 1949 E. Chargaff publicó que la composición de bases del ADN variaba de una especie a otra, aunque el cociente entre las bases púricas y entre las bases pirimidínicas permanecía siempre constante y alrededor de 1.
- 1951 Rosalind Franklin distinguió dos formas de ADN, la forma B paracristalina y la forma A cristalina.
- 1952 R. Franklin y R. Gosling generaron un patrón de difracción de rayos X de la forma B del ADN.
- 1953 Aparición de las siete publicaciones mencionadas sobre la estructura del ADN.

Sin embargo, la importancia del descubrimiento de la estructura del ADN pasó bastante inadvertida, y fue recién después de nueve años de investigaciones trascendentes surgidas como consecuencia de dicho hallazgo que se otorgó el Premio Nobel de Medicina a James Watson, Francis Crick y Maurice Wilkins por su descubrimiento.

Los nuevos hitos que otorgaron trascendencia a la estructura descubierta en 1953 fueron los siguientes:

- 1954 G. Gamow sugirió un código de ADN para la síntesis de proteínas.
- 1957 F. Crick propuso la hipótesis de la secuencia y el dogma central.
- 1958 M. Meselson y F. Stahl demostraron la replicación semi-conservativa del ADN.
- 1959 A. Kornberg aisló la enzima ADN polimerasa
- 1961 M. Nirenberg y J. Matthaei mostraron que una secuencia de nucleótidos puede codificar un aminoácido en particular, sentando las bases del desciframiento del código genético.

A partir de aquí, se han sucedido vertiginosamente importantes hallazgos que han revolucionado la Biología Molecular, como la obtención de ADN recombinante y la secuenciación del ADN en los años 70, que originó una nueva disciplina, la Ingeniería Genética; la reacción en cadena de la polímera (PCR) en los años 80, y el Proyecto Genoma Humano en los 90.

En nuestro Departamento de Química Biológica, hemos ido siguiendo estos cambios a lo largo de estas décadas, a través de la materia Biología Molecular, visionariamente creada por el Dr. Eduardo Recondo alrededor de 1971, cuando las enzimas de restricción y el RNA mensajero acababan de ser descubiertos. A partir de entonces, los profesores a cargo de la materia, Eduardo Recondo y Susana Passerón en sus comienzos, Susana Passerón, María Leonor Cantore y Silvia Moreno junto con algunos profesores invitados después, y Silvia Moreno y Eduardo Cánepa, hoy, han tenido que modernizar la materia año a año, forzados por el vertiginoso avance de las investigaciones básicas de la Biología Molecular desde aquel famoso 1953.

1. Watson, JD & Crick FHC. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* **171**, 737-738 (1953).
2. Wilkins, MHF, Stokes, AR & Wilson, HR Molecular structure of deoxyribose nucleic acids. *Nature* **171**,

738-740 (1953).

3. Franklin, RE & gosling, RG. Molecular configuration in sodium thymonucleate. *Nature* **171**, 740-741 (1953).
4. Watson, JD & Crick FHC. Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid. *Nature* **171**, 964-967 (1953).
5. Franklin, R.E. & Gosling, RG. Evidence for 2-chain helix in crystalline structure of sodium deoxyribonucleate. *Nature* **172**, 156-157 (1953).
6. Jacobson, B. Hydration structure of deoxyribonucleic acid and its physicochemical properties. *Nature* **172**, 666-667 (1953).
7. Wilkins MHF, Seeds, WE, Stokes, AR & Wilson, HR. Helical structure of crystalline deoxypentose nucleic acid. *Nature*, **172**, 759-762 (1953).

[www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar](http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar)

 **Química Viva**

ISSN 1666-7948

[www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar](http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar)

Revista **Química Viva**

Vol.2, número 1, 2003

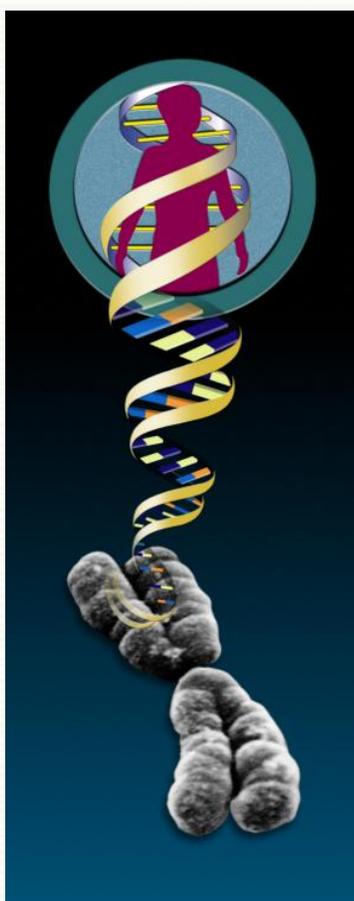
[quimicaviva@qb.fcen.uba.ar](mailto:quimicaviva@qb.fcen.uba.ar)

## Mucho ruido y muchas nueces: Se completó el proyecto genoma humano.

por *Julia Pettinari*

*Jefa de trabajos prácticos del Departamento de Química Biológica  
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales*

Recibido el 7 de febrero / Aceptado 26 de marzo



El día 14 de abril, en una conferencia de prensa llevada a cabo en la ciudad de Bethesda, EEUU, el consorcio internacional responsable del Proyecto Genoma Humano anunció la finalización del primer "megaproyecto" de la ciencia internacional, integrado por investigadores de China, Francia, Alemania, Gran Bretaña, Japón y los Estados Unidos.

El anuncio de la secuencia "terminada", dos años antes de la fecha original prevista a comienzos del proyecto en el año 1990, coincide muy oportunamente con el aniversario del descubrimiento de la estructura del ADN, publicada en 1953 por James Watson y Francis Crick.

En junio de 2000 el consorcio había publicado una primera versión del genoma humano, representando aproximadamente el 90% de las regiones codificantes (regiones que contienen genes), con alrededor de 150.000 brechas. La secuencia final obtenida a través del Proyecto Genoma Humano representa el 99 % de las regiones codificantes con una exactitud del 99,99 %, con las partes faltantes agrupadas en menos de 400 brechas de longitud conocida. Estas partes del genoma que aún no se han podido secuenciar contienen estructuras poco comunes, y deberán aguardar el desarrollo de nuevas tecnologías para poder ser totalmente secuenciadas.

La secuencia obtenida alcanza los estándares que el Proyecto ha fijado para considerarla secuencia terminada: una gran exactitud, que asegura la presencia de menos de un error cada 10.000 bases, y una alta contigüidad (sólo permanecen las brechas correspondientes a las regiones que no se pueden secuenciar con la tecnología disponible en la actualidad). Este estándar se alcanzó por primera vez para un cromosoma humano en 1999, cuando un grupo de investigadores británicos, japoneses y estadounidenses produjo la secuencia final del cromosoma 22.

Las tres mil cien millones de bases que componen el genoma de nuestra especie contienen la información de alrededor de treinta mil genes, cuyo número exacto sólo se conocerá luego de un análisis más exhaustivo de su secuencia.

Gracias a la rápida difusión que se le dio a la información obtenida a través del proyecto, numerosos grupos de investigadores de todo el mundo pudieron utilizarla, produciendo enormes avances en la identificación de genes relacionados con enfermedades humanas. Cuando el proyecto genoma humano comenzó en 1990, los científicos habían descubierto menos de 100 de estos genes. Más de 1400 genes involucrados en diferentes patologías han sido descritos desde entonces.

Además de la secuencia de nuestra información genética, las investigaciones llevadas a cabo por el megaproyecto permitieron obtener muchos datos adicionales, tales como los genomas casi completos de la rata y el ratón, publicados durante el año 2002, la identificación de más de 3 millones de variaciones genéticas en humanos, denominados polimorfismos mononucleotídicos (single nucleotide polymorphisms, SNP), y la generación de copias de DNA complementario (cDNA) completas para más del 70% de todos los genes humanos conocidos, estas últimas herramientas de gran utilidad para todo tipo de estudios genéticos en el hombre.

A partir de la era "genómica" han surgido nuevas maneras de enfocar las investigaciones biomédicas. Las herramientas y tecnología asociadas a la "química genómica" prometen acelerar nuestro entendimiento de los procesos metabólicos asociados a las diferentes patologías y mejorar los métodos actuales para el desarrollo de fármacos, permitiendo la detección de nuevos blancos para el diseño de drogas "a medida".

James Watson, uno de los artífices del comienzo de esta nueva era, cuyos aportes fueron merecedores del premio Nobel, y director del grupo estadounidense del proyecto en su etapa inicial, dijo: "Nunca hubiera soñado en 1953 que mi vida científica abarcaría el camino desde la doble hélice del DNA hasta los 3 billones de pasos del genoma humano. Cuando surgió la oportunidad de secuenciar el genoma humano, yo supe que era algo que podía hacerse y que debía hacerse".

El impacto de los resultados del Proyecto Genoma Humano no se limita al ámbito de la investigación científica. Las polémicas suscitadas en los últimos años a partir de los proyectos de secuenciación y los experimentos de clonado revelan el gran efecto que estos desarrollos tienen en la opinión pública. El Proyecto Genoma Humano es el primer gran emprendimiento científico en el cual se asignó específicamente una parte del presupuesto al estudio de las consecuencias éticas, legales y sociales de los resultados obtenidos. Bajo la dirección del Dr. Watson, el programa ELSI (Ethical, Legal and Social Implications) estudia cómo el crecimiento exponencial del conocimiento acerca de nuestra información genética afecta a los individuos, las instituciones y a la sociedad en su conjunto.

El último director del proyecto, Francis Collins, en sus reflexiones acerca del final del proyecto, expresó: "Completar el Proyecto Genoma Humano no debería verse como un fin en sí mismo. Más bien marca el comienzo de una excitante nueva era, la era del genoma en la medicina y la salud". "Creemos firmemente que lo mejor está aún por venir, y urgimos a todos los científicos y personas alrededor del mundo a unirse a nosotros para transformar esta visión en realidad".

El fin de esta fabulosa empresa trae tantas preguntas como respuestas. Habrá que esperar para ver cómo sigue la historia...

**Fuente:**

Conferencia de prensa anunciando la finalización de la secuencia del genoma humano.  
Bethesda, Maryland, EEUU, 14 de Abril de 2003

· [Conferencia de prensa: International Consortium Completes Human Genome Project, Bethesda, Maryland, April 14, 2003](#)

[www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar](http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar)



ISSN 1666-7948

[www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar](http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar)

Revista **Química Viva**

Vol.2, número 1, 2003

[quimicaviva@qb.fcen.uba.ar](mailto:quimicaviva@qb.fcen.uba.ar)

### Jornadas departamentales anteriores

[Alché, L.1](#); [Pifarré, P.1](#); [Berra, A.3](#); [Wachsman, M.1](#); [Ramírez, J.2](#); [Galagovsky, L.2](#). 1Lab. Virología, Dpto. Química Biológica; 2Dpto. Química Orgánica, FCEyN-UBA. 3Lab. Inmunología Ocular, Facultad de Medicina, UBA.  
EFECTO DE BRASSINOSTEROIDES OBTENIDOS POR SÍNTESIS QUÍMICA SOBRE EL DESARROLLO DE LA QUERATITIS HERPÉTICA MURINA.

[Aguirre Sgalippa, N.1](#); [Castilla, V.1](#); [Galagovsky, L.2](#); [Coto, C.E.1](#). 1Lab. Virología, Dpto. Química Biológica; 2Dpto. Química Orgánica, FCEyN-UBA.  
UN ANÁLOGO SINTÉTICO DE UN BRASSINOESTEROIDE NATURAL CON ACTIVIDAD ANTIVIRAL FRENTE AL VIRUS JUNÍN ES UN POTENTE INHIBIDOR DE LA SÍNTESIS DE ARN.

[Albiol Matanic, V.C.](#); [Castilla, V.](#) Lab. Virología, Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.  
EFECTO DE LA CECROPINA A, PÉPTIDO CATIONICO NATURAL, SOBRE LA MULTIPLICACIÓN DEL VIRUS JUNÍN EN CÉLULAS VERO.

[Baldini, C.](#); [Romanato, M.](#); [Calvo, J.C.](#); [Calvo, L.](#) Biología de la Reproducción, IBYME. Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.  
DESCONDENSACIÓN NUCLEAR DE ESPERMATOZOIDES HUMANOS: EL ÁCIDO HIALURÓNICO PRESENTE EN EL FLUIDO FOLICULAR COMO POSIBLE POTENCIADOR DE LA ACTIVIDAD DESCONDENSANTE DE LA HEPARINA.

[Bercovich, N.1](#); [Pontoriero, A.2](#); [Savy, V.2](#); [Coto, C.E.1](#); [Alché, L.1](#). 1Lab. Virología, Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA. 2Dpto. Virología, Instituto "Carlos G. Malbrán".  
SUSCEPTIBILIDAD DEL VIRUS INFLUENZA TIPO A A LA MELIACINA, UN PRINCIPIO ANTIVIRAL PRESENTE EN HOJAS DE MELIA AZEDARACH L.

[Bermúdez Moretti, M.](#); [Perullini, A.M.](#); [Batlle, A.](#); [Correa García, S.](#) Dpto. Química Biológica (CIPYP), FCEN-UBA.  
LA EXPRESION DE LA PERMEASA Uga4p RESPONDE A Ssy1p, UN SENSOR DE AMINOACIDOS EN SACCHAROMYCES CEREVISIAE.

[Boncagni, N.](#); [\\*Carcagno, A.](#) \*LEEM, Dpto. Química Biológica, FCEyN, UBA.  
DETECCIÓN DE MUTACIONES EN ENFERMEDADES HEREDITARIAS.

[Carcagno, A.\\*; Amadio, A.; Silber, A.; García, S.; Targovnik, H.; Niepomnische, H.](#) Div. Endocrinología y Div. Genética Hospital de Clínicas. INTEBIO, Universidad Nacional del Litoral. \*LEEM, Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.  
ALTERACIONES MOLECULARES EN LA PEROXIDASA TIROIDEA DE UN PACIENTE CON BOCIO CONGÉNITO Y CRETINISMO.

[Carlucci, M.J.; Scolaro, L.A.; Damonte, E.B.](#) Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.  
VARIANTES DE HERPES SIMPLEX TIPO 1 AISLADAS EN PRESENCIA DE UN CARRAGENANO NATURAL CON ACTIVIDAD ANTIVIRAL.

[Casabé, N\\*; Oneto, M.L.; Fuchs, J\\*; Kesten, E.](#) Toxicología y Química Legal, Dpto. Química Biológica, FCEN-UBA.  
\*CONICET.  
ESTUDIO COMPARATIVO DE ALGUNOS BIOMARCADORES ENZIMÁTICOS EN DOS ESPECIES DE LOMBRICES DEL COMPOST.

[Castañon, M.M.; Genoud, V.; Gamba, C.; Quintana, I.](#) Lab. Hemostasia y Trombosis, Dpto. Qca. Biológica, FCEyN-UBA.  
VARIANTE TERMOLABIL DE LA METILENTETRAHIDROFOLATO-REDUCTASA (MTHFR): ¿FACTOR DE RIESGO TROMBOTICO?

[Chaufan, G.; Corvi, M.; Aldonatti, C.; San Martín de Viale, L.C., Cárdenas M.L.\\*, Ríos de Molina M.C.](#) \*Institut Fédératif Biologie Struct. et Microbiologie, CNRS, Marseille, France. Lab. Enzimología y Estudios Metabólicos (LEEM), Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA. CONICET.  
EL SITIO ACTIVO DE LA UROPORFIRINOGENO DECARBOXILASA Y LA ACCION DEL HEXACLORO BENCENO SOBRE ÉL.

[Cordo, S.M., Cesio y Acuña, M.; Candurra, N.A.](#) Lab. Virología, Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA. MULTIPLICACIÓN DEL VIRUS JUNÍN EN CÉLULAS EPITELIALES.

[Costa, C.S.1; Pettinari, M.J.2; Méndez, B.S.2; Antón, D.N.1](#) 1Dpto. Radiobiología, CNEA. 2Dpto. Química Biológica, FCEyN, UBA.  
yrfF (mucM) ES UN GEN ESENCIAL PARA CEPAS DE SALMONELLA ENTERICA CON RCSB FUNCIONAL.

[1Divo de Sesar, M.; 1Domato, V.; 1Vilella, F.; 2Stella, A.M.2.](#) 1Cátedra de Producción Vegetal, Fac. Agronomía, UBA. 2Lab Ecoporfirinas, Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.  
CRECIMIENTO DE LAS RAÍCES DE Jazminum mensyi EN FUNCIÓN DEL PESO DE LA ESTACA Y DE LOS BROTES. Parte II.

[Domínguez, G.1; Guerra, L.N.2.](#) 1IESLV "J. R. Fernández". 2LEEM, Dpto. Química Biológica, FCEyN UBA.  
MODELO IN VITRO DE HIPERTIROIDISMO HUMANO.

[Dottore, A.\\*; Ríos de Molina, M. C.](#) \*Colegio Nacional Buenos Aires. Lab. Enzimología y Estudios Metabólicos (LEEM), Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.

PURIFICACIÓN PARCIAL DE LA UROPORFIRINOGENO DECARBOXILASA (UrodD) DE HIGADO DE RATA.

[Ellenberg, P.; Scolaro, L.](#) Lab. Virología, Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.

CARACTERIZACIÓN DE LA INFECCIÓN PERSISTENTE DEL VIRUS JUNÍN EN CÉLULAS BHK-21.

[Feledi, C.](#) Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA

¿COMO ESTUDIAN T.P. NUESTROS ALUMNOS? ENCUESTA INTERNA VOLUNTARIA, T.P. INMUNO QUIMICA: 2001

[Feledi, C.A.; Goldman, H.L.; Franco, L.G.; Massouh, E.J.](#) Inmunoquímica, Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.

LAS ETAPAS TEMPRANAS DE LA MADURACION INTRATIMICA ESTAN ALTERADAS EN LAS RATAS QUE SE RECUPERAN DE UNA DESNUTRICION DURANTE LA LACTANCIA.

[Floccari, M.E.1; Neubauer, H.2; Gómez, S.M.1; Lordi C.2; Parada, J.L.1.](#) 1Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA. 2German Armed Forces, Medical Academy, Munich, Germany.

CARACTERIZACION MOLECULAR DE CEPAS DE Yersinia enterocolitica, BIOTIPO 1A, AISLADAS DE AGUAS CLOCALES DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES.

[Fuentes F.; Billi S.C.; San Martín de Viale, L.C.](#) Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.

EFFECTOS DEL HEXACLOROBENCENO SOBRE LA OXIDACIÓN DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO Y EL UROPORFIRINÓGENO VÍA CITOCROMO P450.

[Fukuda, H.; Perotti, C.; Casas, A.; Di Venosa, G.; Batlle, A.](#) Centro de Investigaciones sobre Porfirinas y Porfirias (CIPYP).

CONICET. Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.

TERAPIA FOTODINÁMICA DE TUMORES: ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ACUMULACIÓN DE PORFIRINAS ADMINISTRANDO ÁCIDO 5-AMINOLEVÚLICO Y EL DERIVADO HEXIL ESTER POR DISTINTAS VÍAS.

[Gadaleta P.](#) Laboratorio de Virología, Dto. de Química Biológica, FCEyN-UBA.

FACTORES CELULARES Y VIRALES INVOLUCRADOS EN EL MECANISMO DE MUERTE CELULAR INDUCIDO POR EL VIRUS DE LA ESTOMATITIS VESICULAR EN CULTIVOS CELULARES.

Gadaleta, P.; Perfetti, X.; Mersich, S.; Coulombié, F. Lab. Virología, Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.

FACTORES CELULARES INVOLUCRADOS EN EL MECANISMO DE MUERTE CELULAR INDUCIDO POR EL VIRUS DE LA ESTOMATITIS VESICULAR EN CULTIVOS CELULARES.

[Gadaleta, P.; Romorini, L.; Vacotto, M.; Mersich, S.; Coulombié, F.](#) Lab. Virología, Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.  
LA PROTEÍNA DE MATRIZ DEL VIRUS DE LA ESTOMATITIS VESICULAR ESTARÍA IMPLICADA EN LA INDUCCIÓN DE APOPTOSIS DE CULTIVOS CELULARES.

[García, C.C.; Candurra, N.A.; Damonte, E.B.](#) Lab. Virología, Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.  
MECANISMO DE ACCIÓN VIRUCIDA DEL DISULFURO NSC20625 CONTRA LOS ARENAVIRUS.

Goldszmid, S.R.; Idoyaga, J.; Bravo, A.I.; Mordoh, J.; Wainstok R.  
CELULAS APOPTOTICAS VERSUS CELULAS NECROTICAS COMO FUENTE DE ANTIGENO PARA VACUNAS CON CELULAS DENDRÍTICAS.

[Guerra, L.N.1,2; Basso, M.F.2; Moiguer, S.3; Karner, M.3; Burdman, J.A.2,3,4; Ríos de Molina, M.C.1.](#) 1LEEM, Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA. 2Dpto. Endocrinología, Fundación CIMAE. 3Unidad Endocrinología Hospital Israelita "Ezrah"; 4Universidad Abierta Interamericana (UAI).  
ESTUDIO SOBRE ESPECIES REACTIVAS DEL OXÍGENO Y HORMONA TIROIDEA: MODELO IN VITRO.

[Guerra, L.N.1,4; Katz, L.2; Galliano, S.2; Stella, I.2; Cueva, F.2; Moiguer, S.2; Karner, M.2; Basso, M.1; Burdman, J.1,2,3.](#)  
1Dpto. Endocrinología, Centro Investigaciones Médicas Albert Einstein. Fundación CIMAE. 2Dpto. Endocrinología y Patología, Hospital Israelita Ezrah. 3Centro Investigaciones Médicas, Universidad Abierta Interamericana. 4LEEM, Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.  
PROTEINA p53, TIROGLOBULINA, RECEPTOR TSH Y ACTIVIDAD TELOMERASA EN TUMOR DE TIROIDES HUMANO.

Hojjman, E.; Séller Sarmiento, M.I.; Rosenstein, R.E; Pecci, A.  
MECANISMOS INVOLUCRADOS EN EL EFECTO INHIBITORIO DE MELATONINA SOBRE LA APOPTOSIS INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES.

[Holmes Brown, E.; Matkovic, L.; Nahabedian, D.E.; Verrengia Guerrero N. R.; Wider, E.A.](#) Lab. Biomarcadores, Dpto. Química Biológica, FCEN-UBA. CONICET.  
ESTRES POR METALES EN BIOMPHALARIA GLABRATA. EMPLEO DE LOS NIVELES DE GLUCOGENO COMO PARAMETRO BIOMARCADOR.

[Juárez, A.1; Aldonatti, C.2; Ríos de Molina, M.C.2.](#) 1Dpto. Biología; 2LEEM, Dpto. Química Biológica. FCEyN-UBA.  
POTENCIALES USOS DE CULTIVOS MONOALGALES DE CHLORELLA KESSLERI.

[Lelli S.M.; Mazzetti, M.B.; San Martín de Viale, L.C.](#) Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.  
PARAMETROS DE ESTRES OXIDATIVO EN RATAS INTOXICADAS CON HEXACLOROBENCENO (HCB).

[Lelli, S.M.; Mazzetti, M.B.; San Martín de Viale, L.C.](#) Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA. CONICET.

MODELO DE PORFIRIA AGUDA HEPÁTICA. ESTUDIOS SOBRE EL METABOLISMO DEL GLUCÓGENO Y EL TRANSPORTE DE GLUCOSA EN RESPUESTA A LA DOSIS DE LAS DROGAS PORFIRINOGÉNICAS.

[Mantilero, E.M.V.](#); [Tomio, J.M.\\*](#); [Murature, D.A.](#); [Mazzieri, M.R.](#) Fac. Ciencias. Químicas y Lab. Hemo derivados, Universidad Nacional de Córdoba. \*Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.

HEMATINA: UN SUBPRODUCTO NATURAL ESTABILIZADO COMO UNA DROGA "HUERFANA" EN ARGENTINA.

[Martínez, M.C.](#); [Afonso, S.](#); [Rouvier Garay, V.](#); [Batlle, A.](#) CIPYP. CONICET. Dpto. Química Biológica, FCEN-UBA.

DAÑO HEPATICO Y ESTRES OXIDATIVO INDUCIDO POR GRISEOFULVINA.

[Martini, C.N.](#); [Vila, M.C.](#) Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA. CONICET.

ACTH ESTIMULA LA LIBERACION DE FOSFATASA ALCALINA AL MEDIO EXTRACELULAR A TRAVÉS DE AMPc Y Gi EN CELULAS ADRENOCORTICALES.

[Melito, V.](#); [Batlle, A.](#) Centro de Investigaciones sobre Porfirinas y Porfirias (CIPYP). Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA. CONICET.

ALA-D DE MUCOR ROUXII , Zn ES EL METAL EN EL SITIO ACTIVO.

[Melito, V.](#); [Parera, V.](#); [Batlle, A.](#) Centro de Investigaciones sobre Porfirinas y Porfirias (CIPYP), Dpto Química Biológica, FCEyN-UBA. CONICET.

PORFIRIA DUAL (PCT/PV) EN UNA FAMILIA CON SINTOMATOLOGIA CUTANEA.

[Minetto, M.J.](#); [Juárez, A.](#) (LEEM).

EFFECTO DEL HEXACLOROBENCENO SOBRE LA ACTIVIDAD UROPORFIRINOGENO DECARBOXILASA DE CHLORELLA KESSLERI.

[Moiguer, S.2](#); [Guerra, L.N.3](#); [Ríos de Molina, M.C.3](#); [Karnar, M.2](#); [Burdman, J.1,2,4.](#) 1Dpto. Endocrinología, Fundación Centro de Investigaciones Médicas A. Einstein. 2Unidad de Endocrinología, Hospital Israelita. 3LEEM, Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA. 4Centro de Investigaciones Médicas UAI.

RELACIÓN ENTRE NIVELES DE T3 SÉRICA Y DE MALONDIALDEHÍDO SÉRICO Y URINARIO EN PACIENTES HIPERTIROIDEOS.

[Molina Campos, E.](#); [Carcagno, A.](#); [Ríos de Molina, M.C.](#); [Tomio, J.M.](#) Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.

UNA NUEVA MUTACIÓN EN PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE.

[Noriega G.1](#), [Tomaro M.L.2](#); [Batlle A.1.](#) 1Centro de Investigaciones sobre Porfirinas y Porfirias (CIPYP), Dpto. Química Biológica, FCEN-UBA. CONICET. 2Cátedra de Química Biológica Vegetal, FFyB-UBA.

EFFECTO PROTECTOR DE LA BILIRRUBINA FRENTE AL ESTRES OXIDATIVO GENERADO POR EL ACIDO 5-AMINOLEVULICO.

[Ortalli, L.](#); [Zanaro, N.I.](#); [Sassetti, B.](#) Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.

INDUCCION IN VIVO DE iNOS EN VASOS SANGUINEOS MURINOS POR ACCION DE AGES.

[Parera, V.1,2](#); [Koole, R.1](#); [Minderman, G.1](#); [Rossetti, M.V.2](#); [Batlle, A2](#); [de Rooij F.W.M.1](#). 1Lab. Internal Medicine II, University Hospital Rotterdam, Holanda. 2CIPYP. CONICET. Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.

PROTOPORFIRIA ERITROPOYETICA. POLIMORFISMOS Y HERENCIA EN PACIENTES ARGENTINOS.

[Pauza, N. L.](#); [Godar, L.](#); [Sopena de Kracoff, Y.](#); [Ferramola de Sancovich, A. M.](#); [Sancovich, H.A.](#) Dto. Química Biológica, FCEN-UBA.

ONTOGENIA DE UROPORFIRINÓGENO DECARBOXILASA Y COPROPORFIRINÓ GENO OXIDASA EN EMBRIONES DE POLLO.

[Pauza, N.L.](#); [Sopena de Kracoff, Y.E.](#); [Ferramola de Sancovich, A.M.](#); [Sancovich, H.A.](#) Dpto. Química Biológica, FCEN-UBA.

ONTOGENIA DE ENZIMAS DEL CAMINO DEL HEMO EN EMBRIONES DE POLLO: ALA-D Y PBG-D.

[Pecci.](#) Lab. Reproducción y Biotecnología Animal, Lab. Esteroides-PHROM-CONICET Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.

"CONTROL HORMONAL DE LA EXPRESIÓN DE GENES INVOLUCRADOS EN APOPTOSIS".

[Pereyra, E.](#); [Ingerfeld, M.\\*](#); [Andrews, N.](#); [Jackson, S.\\*](#); [Moreno, S.](#) \*Department of Plant and Microbial Sciences, University of Canterbury, Christchurch, New Zealand. Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.

ULTRAESTRUCTURA DE MUCOR ROUXII: cAMP Y CITOESQUELETO DE ACTINA.

[Pérez, G.](#); [Pregi, N.](#); [Vittori, D.](#); [Garbossa, G.](#); [Nesse, A.](#) Lab. Análisis Biológicos, Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.

INTERFERENCIA DEL ALUMINIO CON EL METABOLISMO DEL HIERRO. ESTUDIO DE RECEPTORES INVOLUCRADOS.

[Petrera, E.1](#); [Joselevich, M.2](#); [Ghini, A.2](#); [Burton, G.2](#); [Coto, C.E.1](#). 1Lab. Virología. Dpto. Química Biológica; 2Dpto. Química Orgánica. FCEyN-UBA.

ACTIVIDAD ANTIHERPÉTICA DE PREGNANOS 19-SUSTITUÍDOS.

[Pettinari, M.J.](#); [Chaneton, L.](#); [Vázquez, G.](#); [Steinbüchel, A.](#); [Méndez, B.S.](#) Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.

LA REGIÓN REGULATORIA DEL OPERÓN PHB DE AZOTOBACTER SP. FA8 SE ENCUENTRA DENTRO DE UNA ESTRUCTURA TIPO TRANSPOSÓN.

[Piuri, M.; Sanchez-Rivas, M.; Ruzal, S.M.](#) Dpto. Química Biológica, Area Microbiología, FCEN-UBA  
ROL DEL SISTEMA PROTEOLÍTICO EN LA ADAPTACIÓN A ALTA SAL DE LACTOBACILLUS CASEI ATCC393.

[Portela, P.; Howell, S.\\*; Moreno, S.; Rossi, S.](#) \*Lab. Protein Structure Nat. Inst. for Medical Research, London, United Kingdom. Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.  
PHOSPHORILACION IN VIVO E IN VITRO POR PROTEINA QUINASA DEPENDIENTE DE cAMP DE ISOFORMAS DE PIRUVATO KINASA DE SACCHAROMYCES CEREVISIAE.

[Portela, P.; Jacobo, P.; Moreno, M.](#)  
ENSAYO IN SITU DE LA PROTEINA QUINASA A COMO UNA MEDIDA DEL ESTADO DE ACTIVACION ENDOGENA.

[Pujol, C.A.1; Ponce, N.M.A.2; Flores, M.L.3; Stortz, C.A.2; Damonte, E.B.1.](#) 1Lab. Virología, Dpto. Química Biológica; 2Dpto. Química Orgánica, CIHIDECAR, FCEyN, UBA. 3Dpto. Farmacia, FCN, Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco, Comodoro Rivadavia.  
ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD ANTIHERPÉTICA DE FUCOIDANOS EXTRAÍDOS DEL ALGA PARDA ADENOCYSTIS UTRICULARIS.

[Quintana, I.; Castañon, M.; Lauricella, A.M.; Murúa, A.; Kordich, L.C.](#) Lab. Hemostasia y Trombosis, Dpto. Qca. Biológica, FCEyN-UBA.  
HOMOCISTEINEMIA: REEVALUACIÓN DEL VALOR DE CORTE .

[Riva, D.; Gadaleta, P.; Ríos de Molina, M.C.\\*; Coulombié, F.; Mersich, S.](#) Lab. Virología; \*LEEM, Dpto. Química Biológica. FCEyN-UBA.  
EFECTO PROTECTOR DE LOS ANTIOXIDANTES EN CÉLULAS VERO INFECTADAS CON EL VIRUS DE LA ESTOMATITIS VESICULAR (VSV).

[Rocha Viegas, L.; Vicent, G.P.; Barañao, J.L., Beato, M.\\*; Pecci, A.](#) \*Centro de Regulación Genómica, Barcelona, España. Dpto. Química Biológica, FCEN-UBA.  
PRESENCIA DE ELEMENTOS DE RESPUESTA A HORMONAS ESTEROIDES EN LA REGIÓN PROMOTORA DEL GEN BCL-X DE RATÓN.

[Rocchetta, I.1; Ruiz, L.1; Conforti, V.1; Ríos de Molina, M.C.2](#) .1Dpto. Biología; 2LEEM, Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.  
ESTRES OXIDATIVO Y PEROXIDACION LIPIDICA, EN RESPUESTA A METALES PESADOS, EN EUGLENA GRACILIS.

[Rodríguez, J.A.1; Fossati, M.2; Azcurra, J.2; Batlle, A.1; Buzaleh, A.M.1.](#) 1CIPYP, Dpto. Química Biológica; 2Lab. Biología

Celular, Dpto. Biología, FCEN-UBA. CONICET.  
EFECTOS NEUROQUIMICOS DEL ACIDO d-AMINOLEVULICO.

[Romanato, M.](#); [Baldini, C.](#); [Calvo, J.C.](#); [Calvo, L.](#) Biología de la Reproducción, IBYME. Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.  
PAPEL DE LA HEPARINA EN LA DESCONDENSACIÓN NUCLEAR DE ESPERMATOZOIDES HUMANOS IN VITRO.

Rosignoli, F.; Pregui, N.; Rojas, F.; Pérez Leirós, C.  
CARACTERIZACION DE LA DISMINUCION EN LA ACTIVIDAD DE OXIDO NITRICO SINTASA (NOS) EN GLANDULAS SALIVALES DE RATONES NOD.

[Rosignoli, F.](#); [Roca, V.](#); [Rojas, F.](#); [Pérez Leirós, C.](#) Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA. CONICET.  
LA SEÑALIZACIÓN Y LA SECRECIÓN ESTIMULADAS POR VIP ESTÁN DISMINUIDAS EN GLÁNDULAS SALIVALES DE RATONES NOD.

[Ruiz, J.A.](#); [López, N.I.](#); [Méndez, B.S.](#) Área de Microbiología Alfredo Sordelli. Dpto. Química Biológica. FCEyN-UBA.  
EXPRESIÓN DE RpoS EN CULTIVOS HAMBREADOS EN CARBONO DE Pseudomonas oleovorans

[Sacca, P1.](#); [Casas, G2.](#); [Celeste, F2.](#); [Batlle, A1.](#); [Mazza, O3.](#); [Vazquez, E1.](#) 1CIPYP, Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.  
2Anatomía Patológica, Hospital Alemán. 3 Cátedra Urología, Hospital de Clínicas, UBA.  
CANCER Y ESTRES OXIDATIVO. EXPRESION Y LOCALIZACION DE HEMOXIGENASA 1 EN TEJIDO PROSTATICO HUMANO.

[Scassa, M.E.](#); [Ceruti, J.M.](#); [Cánepa, E.T.](#) Lab. Biología Molecular. Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.  
REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DE LA 5-AMINOLEVULINATO SINTETASA (ALAS) POR INSULINA Y FACTORES NUCLEARES HEPÁTICOS 3.

[Spivak, M.1](#); [Chaufan, G2.](#) 1Instituto Libre de Segunda Enseñanza. 2 LEEM, Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.  
pH OPTIMO DE LA UROPORFIRINOGENO DECARBOXILASA DE SISTEMA DIGESTIVO DE LAPAS ANTARTICAS.

[Steyerthal, N.L.1](#); [Pregi, N.2](#); [Marín, M.3](#); [Kovensky, J.4.](#) 1FCEyN-UBA. 3Centro de estudios infectológicos. 4Hospital de quemados GCBA.  
PSEUDOMONAS AERUGINOSA AISLADAS DE PACIENTES QUEMADOS Y DE OTROS ORÍGENES. ANTIBIOTIPOS Y SU RELACIÓN CON EXOPRODUCTOS.

[Storni de Cano, M.M.](#); [Stella, A.M.\\*](#); [Zaccaro, M.C.](#); [Zulpa de Caire, G.](#) Lab. de Cyanobacteria; \*Lab. de Ecoporfirinas, Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA. CONICET.  
RESPUESTA DE CYANOBACTERIA AL ESTRÉS POR NIQUEL Y ZINC. Parte II.

[Talarico, L.B.1](#); [García, C.C.1](#); [Almeida, N.2](#); [Duschatzky, C.2](#); [Damonte, E.B1](#) 1Lab. Virología, Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA. 2Fac. Ingeniería y Ciencias Económico-Sociales, Univ. Nac. San Luis.  
ACTIVIDAD VIRUCIDA DE ACEITES ESENCIALES EXTRAÍDOS DE PLANTAS AROMÁTICAS DE LA PROVINCIA DE SAN LUIS, ARGENTINA.

[Talarico, L.B.1](#); [Ramirez, J.2](#); [Galagovsky, L.R.2](#); [Wachsman, M.B.1](#). 1Lab. Virología, Dpto. Química Biológica; 2Dpto. Química Orgánica, FCEyN-UBA.  
ESTUDIOS DE RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD DE DISTINTOS BRASSINOSTEROIDES OBTENIDOS POR SÍNTESIS QUÍMICA FRENTE A LOS VIRUS HERPES SIMPLEX TIPO 1 Y TIPO 2.

[Valacco, M.P.1,2](#); [Varone, C.L.1](#); [Cánepa, E.T.1](#); [Iovanna, J.L.2](#); [Moreno, S.M.1](#). 2INSERM EMI 0116 Marseille, France. 1Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.  
LA LOCALIZACIÓN SUBCELULAR DE P8 ES DEPENDIENTE DE LA DENSIDAD CELULAR.

Verrengia Guerrero, N.R.; San Martín de Viale, L.C.; Nahabedian, D.E.; Cochón, A.C.  
NIVELES DE POLIAMINAAS EN INVERTEBRADOS ACUÁTICOS.

[Vittori, D.](#); [Pregi, N.](#); [Pérez, G.](#); [Garbossa, G.](#); [Nesse, A.](#) Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.  
MODIFICACIÓN DE LA RESPUESTA A ERITROPOYETINA EN CÉLULAS DEPENDIENTES Y NO DEPENDIENTES DE LA HORMONA.

[Zallocchi, M.](#); [Matkovic, L.](#); [Damasco, M.C.](#) PRHOM-CONICET. Dpto. Química Biológica, FCEN-UBA.  
ACTIVIDAD DE LA 11 $\beta$ -HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA (HSD) ADRENAL EN RESPUESTA AL ESTRÉS.

[Zallocchi, M.](#); [Matkovic, L.](#); [Lantos, C.P.](#); [Damasco, M.C.](#) PRHOM-CONICET. Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA.  
REGULACION DE LA ACTIVIDAD DE LA 11 $\beta$ -HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA 2 POR 5-HIDROXI TRIPTAMINA.

**[Jornadas departamentales anteriores](#)**

Registro de la Propiedad Intelectual 243005 /2003