

EFFECTOS *in vivo* DEL ARSENICO SOBRE LA ACTIVIDAD PROTEOLITICA NO LISOSOMAL HEPÁTICA.

Arteaga López S., Ramírez Noguera P. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan .UNAM, Laboratorio Toxicología Celular. Av. Primero de Mayo S/N Cuautitlán Izcalli Edo. De México CP. 54700. Campo 1. Fax: 58-68-24-89. Correo: ramireznoguera@correo.unam.mx, sandy_loar@yahoo.com.mx

RESUMEN: El Arsénico es un contaminante ambiental y reconocido carcinógeno para el hombre, la exposición no ocupacional al As puede generarse por la ingestión de alimentos y agua contaminada, dentro de las manifestaciones clínicas asociadas a la exposición crónica con arsénico se incluyen; lesiones arsenicales en piel, melanosis, conjuntivitis, queratosis e hiperqueratosis, otras alteraciones comúnmente asociadas a la intoxicación por arsénico son la hipertensión portal, fibrosis no cirrótica, cirrosis, cáncer de piel, riñón, vejiga e hígado El mecanismo por el cual el arsénico ejerce efectos tóxicos a los órganos blanco se desconoce. Varios mecanismos han sido propuestos con los que se pretende entender el daño celular inducido por As y sus repercusiones. Entre ellos destacan los que asocian el daño directo o indirecto a biomoléculas entre las que destacan las proteínas Involucradas en la síntesis, función y expresión proteica, modificando la señalización celular.

Cuando el plegamiento de las proteínas es anormal o su desdoblamiento no se presenta o se presenta bajo condiciones fisiológicas adversas como es la exposición a arsénico o en condiciones patológicas, particularmente en respuesta al estrés, las proteínas o péptidos tienden a agregarse y esta organización adversa puede ocasionar alteraciones en la funcionalidad y/o estructura correspondiente para lo cuál fueron diseñados. En algunos casos, se puede revertir su estado a la normalidad o entrar en proceso de degradación no lisosomal como la degradación proteosómica. Alteraciones en este proceso de degradación proteica, hace que la célula segregue las proteínas o péptidos al citoplasma como cuerpos de inclusión, (Cuerpos de Mallory). Uno de los mecanismos no lisosomales más importantes involucrados en la proteólisis de estos sustratos insolubles intracelulares es el proteosoma, en el se requiere de la ubiquitinación de los sustratos y ATP. Considerando que dentro de los mecanismos de acción asociados con los efectos genotóxicos o citotóxicos inducidos por diversos xenobióticos, la alteración proteica en su función, síntesis, expresión, organización y estructura es un factor común, en este trabajo de investigación estudiaremos cuál es el efecto *in vivo* del sobre el sistema proteolítico no lisosomal ubiquitina-proteosoma.

La estrategia experimental en general fue la siguiente: Se trabajó con ratones machos de la cepa BALB/c a quienes se les administro por vía oral una dosis diaria durante 9 días. Otro grupo de ratones se expuso a Griseofulvina con objeto de comparar los efectos tempranos sobre el sistema ubiquitina-proteosoma. Para realizar la evaluación de la actividad no lisosomal hepática, el proteosoma 26S se purificó a partir de hígado de ratón fresco utilizando gradientes de glicerol. La actividad enzimática proteosomal en el hígado se evaluó por análisis fluorométrico, utilizando para ello un sustrato específico con actividad similar a quimiotripsina. Los resultados al momento muestran que el arsénico es capaz de inhibir de manera dosis-dependiente la actividad proteosomal de la subunidad catalítica X (β 5) significativamente.