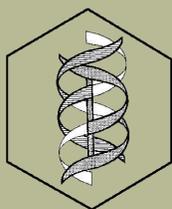


Revista de Educación Bioquímica

REB 2020



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



Sociedad Mexicana de
Bioquímica, A.C.

Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
UNAM

Facultad de Medicina



EDITADO DESDE 1982 COMO BOLETÍN DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA

COMITÉ EDITORIAL

EDITOR EN JEFE

JOSÉ VÍCTOR CALDERÓN SALINAS

Departamento de Bioquímica
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

EDITORES

RAFAEL CAMACHO CARRANZA

Instituto de Investigaciones Biomédicas
Departamento de Medicina, Genómica y Toxicología Ambiental
Universidad Nacional Autónoma de México

ALICIA GAMBOA DE BUEN

Instituto de Ecología
Universidad Nacional Autónoma de México

MARCO ANTONIO JUÁREZ OROPEZA

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

MARÍA ESTHER REVUELTA MIRANDA

Sección Bioquímica y Farmacología Humana
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

ROCÍO SALCEDA SACANELLES

Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

YOLANDA SALDAÑA BALMORI

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

KARLA GUADALUPE CARVAJAL AGUILERA

Instituto Nacional de Pediatría

VÍCTOR M. VALDES LÓPEZ

Facultad de Ciencias
Universidad Nacional Autónoma de México

ÁNGEL ZARAIN HERZBERG

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

EDITORES FUNDADORES

GUILLERMO CARVAJAL SANDOVAL

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
e Instituto Politécnico Nacional

JESÚS MANUEL LEÓN CÁZARES

Facultad de Ciencias Naturales
Universidad Autónoma de Querétaro

ENRIQUE PIÑA GARZA

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

YOLANDA SALDAÑA BALMORI

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

SERGIO SÁNCHEZ ESQUIVEL

Instituto de Investigaciones Biomédicas
Universidad Nacional Autónoma de México

CORRESPONSALES

ROCÍO SALCEDA SACANELLES

Coordinadora
Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

ALEJANDRO MARTÍNEZ MARTÍNEZ

Instituto de Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Chihuahua

SERGIO SÁNCHEZ-ARMÁSS ACUÑA

Departamento de Fisiología y Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí

MARTHA ANGÉLICA QUINTANAR ESCORZA

Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina Humana, Universidad Juárez del Estado de Durango

MARÍA MALDONADO VEGA

Departamento de Investigación. Centro de Innovación Aplicada en
Tecnologías Competitivas, AC. León, Gto., Mexico

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

REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA (REB), Volumen 39, Número 1, marzo de 2020, publicación trimestral, editada por Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C., Avenida Universidad No. 3000, Colonia Universidad Nacional Autónoma de México, Delegación Coyoacán, C.P. 04510. Ciudad de México, México. Correspondencia: Apartado Postal 70-281, Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México. Correo E: reb@bq.unam.mx <http://www.facmed.unam.mx/publicaciones/ampb/index.html>
Editor responsable Dr. José Víctor Calderón Salinas. ISSN: 1870-3690. Reserva de derechos al Uso Exclusivo No. 04-2015-113014523300-203, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Diseño: Celia Virginia Sánchez Meza, Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM. Disponible en marzo del 2020. El contenido de los artículos y las opiniones expresadas en ellos son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente las del Comité Editorial. Se autoriza la reproducción parcial o total de los textos aquí publicados siempre y cuando se cite la fuente completa y la dirección electrónica de la publicación.

CONTENIDO

COMITÉ EDITORIAL

EDITORIAL

A 50 AÑOS DEL NACIMIENTO DE INTERNET Rafael Camacho Carranza José Víctor Calderón Salinas.....	1
--	---

ARTÍCULOS

RELACIÓN ENTRE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y EL ESTRÉS MENTAL Paredes-Carbajal M.C., Ramírez-Rosas E., Cervantes-Hernández I. I., Verdugo-Díaz L, Torres-Durán P.V., Juárez-Oropeza M.A.....	3
TOPOLOGÍA GENÓMICA, TRANSCRIPCIÓN Y REPLICACIÓN, TRES PROCESOS FUNCIONALMENTE ENTRELAZADOS Karina Jácome-López, Mayra Furlan-Magaril.....	14

OTRAS COMUNICACIONES

CRUCIBIOQ LAS VITAMINAS EN EL METABOLISMO Yolanda Saldaña Balmori.....	26
¡ES LA HORA DE REPRODUCIRSE!: LA DINÁMICA MORFOLÓGICA DE LOS PEROXISOMAS Karla Itzel Soriano Rodríguez.....	29
SEMBLANZA DEL DR. JUAN CUAUHTÉMOC DÍAZ ZAGOYA Marco Antonio Juárez Oropeza.....	31
XXVIII CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA, A. C.	33
SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ LAS VITAMINAS EN EL METABOLISMO Yolanda Saldaña Balmori.....	34
INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....	35

EDITORIAL

A 50 AÑOS DEL NACIMIENTO DE INTERNET

Pocos ejemplos son tan claros en la cuestión de la “apropiación del conocimiento” como lo sucedido con el Internet. Este es un buen ejemplo para entender lo que sucede cuando el conocimiento se emplea sin la responsabilidad de haber experimentado y pasado por las diferentes etapas en el esfuerzo del logro, cuando simplemente se emplea sin entenderlo, y se hace parte de la vida de las personas sin que tengan tiempo de comprender su potencial y los riesgos asociados. La gran oportunidad que ahora tiene la humanidad, al tener el conocimiento al alcance de la punta de los dedos, puede naufragar si no se da el tiempo de reflexión necesario para madurar por qué y para qué se quiere dicho conocimiento.

Hace apenas 50 años, a petición expresa del departamento de defensa de EE. UU., nació el protocolo para comunicar computadoras, y se establece la Agencia de Proyectos de Investigación Avanzados para iniciar lo que se llamaría Trabajo en Red (ARPANET por sus siglas en inglés), haciéndose público en 1967.

La importancia estratégica de la comunicación entre computadoras, para efectos militares, no fue cuestionable; por ello se le pidió a la Universidad de California Los Ángeles y San Francisco (UCLA y UCSF), la Universidad Stanford en su Instituto de Investigación (SRI) y la Universidad de Utah (UU), lograr el enlace entre sus computadoras. Los padres de este primer enlace fueron Leonard Kleinrock, Vinton Cerf, Robert Kahn, Larry Roberts, Bill Duvall y Charley Kline.

En octubre 29 de 1969 a las 10:30 de la noche se inició la transmisión de la palabra “LOGIN”, entre UCLA y el SRI, que se encuentran a 565 Km de distancia, la conexión se corrompió en la “G”, siendo “LO” lo que se logró transmitir; en diciembre del mismo año se establece el primer nodo de Internet entre la red UCLA-UCSF-SRI-UU, a la cual se comenzarían a conectar otras computadoras.

A finales de la década de los 70s se compartía archivos por FTP en ARPANET y a principios de los 80s sería sustituida por la NSFNet del ejército y casi simultáneamente se abriría la red independiente con el protocolo TCP/IP para formar una red de redes, dejando la Milnet para el uso militar; para 1989 Tim Berners-Lee inventa la plataforma World Wide Web (WWW) sobre la cual la mayoría de los usuarios navegamos en Internet desde entonces y hasta ahora.

Hoy en día se transmiten 4 millones de horas de video en YouTube al día, se lanzan 682 millones de Tweets y se comparten 67 millones de imágenes en Instagram entre los 4 mil millones de usuarios, con un flujo de 2.5 Exabits al día. México se interconecta por troncales marinos que tienen entrada por Cancún, Tulum, Cd. Lázaro Cárdenas, Manzanillo, Mazatlán, Topolobampo, La Paz y Tijuana, que conectan con Sarasota, North Miami Beach, Hollywood, los tres en Florida; con Belice, Costa Rica, Panamá y con Grover Beach en California, que a su vez se interconectan mediante 293 cables submarinos a todo el mundo. Así, cuando se interconecta una persona mediante su computadora, celular u otro dispositivo, está empleando un intrincado protocolo de comunicación que hace uso en milisegundos de una compleja red de redes de servidores y computadoras, de la cual se tiene muy poca información o simplemente se desconoce.

El haber trabajado en el esfuerzo que implicó el establecimiento del Internet es privilegio de unos cuantos, pero el solo usar la tecnología sin conocer la experiencia del que investiga, idea, propone, lucha, implanta y difunde la misma, implica un riesgo de banalización del conocimiento y no abona a generar responsabilidad en su uso y aplicación.

En el análisis último, el empleo masivo de internet, de sus usos y aplicaciones ¿Cómo nos consideramos a nosotros mismos?, ¿Somos una sociedad

culta o solo somos usuarios de la información, sin un análisis crítico de la misma?, ¿Están nuestros estudiantes advertidos de la oportunidad que su generación tiene con el uso del Internet y de su responsabilidad en caso de no aprovecharla o de hacerlo mal? Cumplimos 50 años de un adelanto revolucionario que cambió nuestra percepción de las distancias y del acceso al conocimiento y no muchos se han percatado ¿Es necesario percatarse de ello o solo podemos seguir utilizando una poderosa herramienta sin responsabilidades y obligaciones?

Rafael Camacho Carranza
Departamento de Medicina Genómica y
Toxicología Ambiental.
Instituto de Investigaciones Biomédicas. UNAM
Miembro del comité editor
rcamacho@biomedicas.unam.mx

José Víctor Calderón Salinas
Departamento de Bioquímica
Centro de Investigación y Estudios Avanzados,
Instituto Politécnico Nacional.
Editor en Jefe
jcalder@cinvestav.mx

RELACIÓN ENTRE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y EL ESTRÉS MENTAL*

****^aParedes-Carbajal M.C., ^aRamírez-Rosas E., ^aCervantes-Hernández I. I., ^aVerdugo-Díaz L, ^bTorres-Durán P.V., ^bJuárez-Oropeza M.A.**

^aDepartamento de Fisiología Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 Cd. Mx., México. ^bDepartamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 Cd. Mx., México. **Autor de correspondencia correo E: cparedes@unam.mx

RESUMEN

Existe una relación estrecha entre el aumento del estrés mental y el incremento de las enfermedades cardiovasculares. Estas enfermedades son la principal causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Los padecimientos cardiovasculares tienen una etiología compleja que involucra diferentes factores, entre ellos se encuentra la genética, el estilo de vida, que incluye el consumo de una dieta alta en grasas y / o carbohidratos, el alcohol y el tabaco, la inactividad física y el estrés. Por otro lado, se ha reportado que en la relación entre el estrés mental y las enfermedades cardiovasculares ocurren diferentes alteraciones de la función endotelial. Esto es de vital importancia, ya que existe un consenso creciente de que la disfunción endotelial precede y juega un papel importante en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, tales como la hipertensión, la aterosclerosis y la isquemia cardíaca cuyo desenlace es el infarto. El propósito de esta revisión es describir la función endotelial e integrar el conocimiento actual acerca de los mecanismos subyacentes en la interacción entre el estrés mental y la función endotelial.

ABSTRACT

There is a close relationship between mental stress increase and cardiovascular disorders increasing. Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality worldwide. These, have a complex etiology involving different factors, including genetics, lifestyles such as consuming a high fat and carbohydrates diet, alcohol and tobacco, physical inactivity and mental stress, among others. On the other hand, it has been reported that in the relationship between mental and cardiovascular diseases, there are different alterations in endothelial function. This is crucial, because there is a growing consensus that endothelial dysfunction precedes and plays an essential role in cardiovascular diseases development (hypertension, atherosclerosis, and cardiac ischemic diseases, among others). The purpose of this review is to describe the endothelial function and integrate current knowledge about the underlying mechanisms in the interaction between mental stress and endothelial function.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar en morbilidad y mortalidad en el mundo, una de las principales causas es la dieta rica en carbohidratos y grasas, el sedentarismo y el estrés mental.

En un estudio se encontró que el estrés mental (definido como la sensación de tensión, frustración y tristeza), aumentaba el riesgo de isquemia miocárdica (1). Otros estudios epidemiológicos han confirmado esta relación (2).

La secuencia de reacciones que vinculan al estrés mental con las enfermedades cardiovasculares

PALABRAS CLAVE:

Endotelio, óxido nítrico, estrés.

KEY WORDS:

Endothelium, nitric oxide, stress.

no ha sido totalmente aclarada. Sin embargo, la participación del sistema nervioso autónomo es fundamental. Una reacción exagerada del sistema nervioso autónomo hacia un estímulo estresante puede precipitar la desregulación cardiovascular (1). Se ha demostrado que el estrés mental es uno de los factores de riesgo más importantes que conduce a la disfunción endotelial, y ésta a su vez, a la aterosclerosis y a las enfermedades arteriales coronarias y cerebrales (3, 4). Por otro lado, existen estudios experimentales que han demostrado que la disfunción endotelial relacionada con el estrés es un factor de riesgo inicial que predice el desarrollo de trastornos cardiovasculares (5).

PARTICIPACIÓN DEL ENDOTELIO

El endotelio (monocapa celular), es un importante regulador de la homeostasis vascular local, mantiene el equilibrio entre la vasodilatación y la vasoconstricción, la proliferación y migración de las células musculares lisas, la prevención y estimulación de la adhesión y agregación plaquetaria, así como la trombogénesis y la fibrinólisis. Cuando se pierde el equilibrio entre estos componentes se produce la disfunción endotelial. La pérdida de este equilibrio tiene múltiples causas, las cuales pueden ser intrínsecas o extrínsecas (6).

Entre los factores vasodilatadores se encuentran, la adenosina, la prostaciclina (PGI_2), el óxido nítrico (NO), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), los ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs) y el péptido natriurético C (CNP). Entre los vasoconstrictores se encuentran, el tromboxano A_2 (TXA_2), los isoprostanos (IsoPs), el ácido 20-hidroxeicosatetraenoico (20-HETE), el anión superóxido (O_2^-), la endotelina-1 (ET-1) y la angiotensina II (AT_2) (7, 8).

Las células endoteliales se comunican entre sí o directamente con las células musculares lisas a través de uniones estrechas mioendoteliales que permiten no sólo la propagación electrotónica (propagación de la modificación del potencial de membrana), tales como las hiperpolarizaciones dependientes del endotelio (respuestas mediadas por el factor de hiperpolarización derivado del endotelio, EDHF), sino también la transferencia de iones o moléculas pequeñas tales como el calcio y los nucleótidos cíclicos (9).

El objetivo de esta revisión es analizar los efectos del estrés mental sobre la modulación de la función endotelial por el NO, los mecanismos de acción de las hormonas más importantes del estrés y los mediadores de la función endotelial.

Síntesis, degradación y acciones del óxido nítrico (NO) endotelial

El NO fue descubierto como un factor relajante derivado del endotelio, por Furchgott y Zawadzki (10), el cual se ha convertido en un mensajero biológico. Esta molécula inorgánica lábil, actúa como un vasodilatador fisiológico importante que tiene acciones antihipertensivas, anti trombogénicas y anti ateroscleróticas (11). El NO se sintetiza a partir del aminoácido L-arginina, por medio de tres diferentes isoformas de sintasas (NOS): la sintasa endotelial (eNOS), la sintasa neuronal (nNOS) y la sintasa inducible (iNOS) (12).

El NO se produce cuando la L-arginina se transforma en L-citrulina, por medio de la NOS en presencia de oxígeno y cofactores que incluyen a la tetrahidrobiopterina (BH_4) (Fig. 1). Se requiere Ca^{2+} para la activación de la NOS endotelial (eNOS) la cual se expresa de manera constitutiva, principalmente en las células endoteliales (13). La eNOS se une a la caveolina-1 en las caveolas, que son microdominios de la membrana plasmática. La eNOS migra intracelularmente en respuesta al aumento del Ca^{2+} citosólico en presencia de calmodulina (Fig. 1) y se activa para la síntesis de NO. El flujo transmembranal de Ca^{2+} y su movilización desde los sitios de almacenamiento intracelular son causados por la estimulación de los receptores activados por ligandos (acetilcolina (ACh), bradiginina (BK), entre otros), ubicados en la membrana celular o, por estímulos mecánicos como la fricción. Por otro lado, la fricción, la BK o la insulina inducen la fosforilación de la Ser1177 / 1179 de la eNOS a través de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI_3K) y posteriormente a la de la proteína cinasa Akt (serina / treonina), lo que conduce a una mayor formación de NO (13).

El NO endotelial causa vasodilatación, disminuye la resistencia vascular, aumenta el flujo sanguíneo regional y disminuye la presión arterial. También inhibe la agregación y adhesión plaquetaria, reduce la adhesión y migración de leucocitos e inhibe la proliferación del músculo liso, lo que lleva a la prevención de la aterosclerosis. Estas acciones del NO están mediadas por el monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) a partir del GTP sintetizado a través de la guanilil ciclasa soluble. La síntesis de NO por la eNOS es inhibida por los análogos de la L-arginina, que incluyen NG-monometil-L-arginina (L-NMMA), NG-nitro-L-arginina (L-NA) y L-NA metiléster (L-NAME). La insuficiencia de BH_4 provoca el desacoplamiento de la eNOS, lo que resulta en la producción de aniones superóxido, en lugar de NO. Los aniones superóxido también son generados

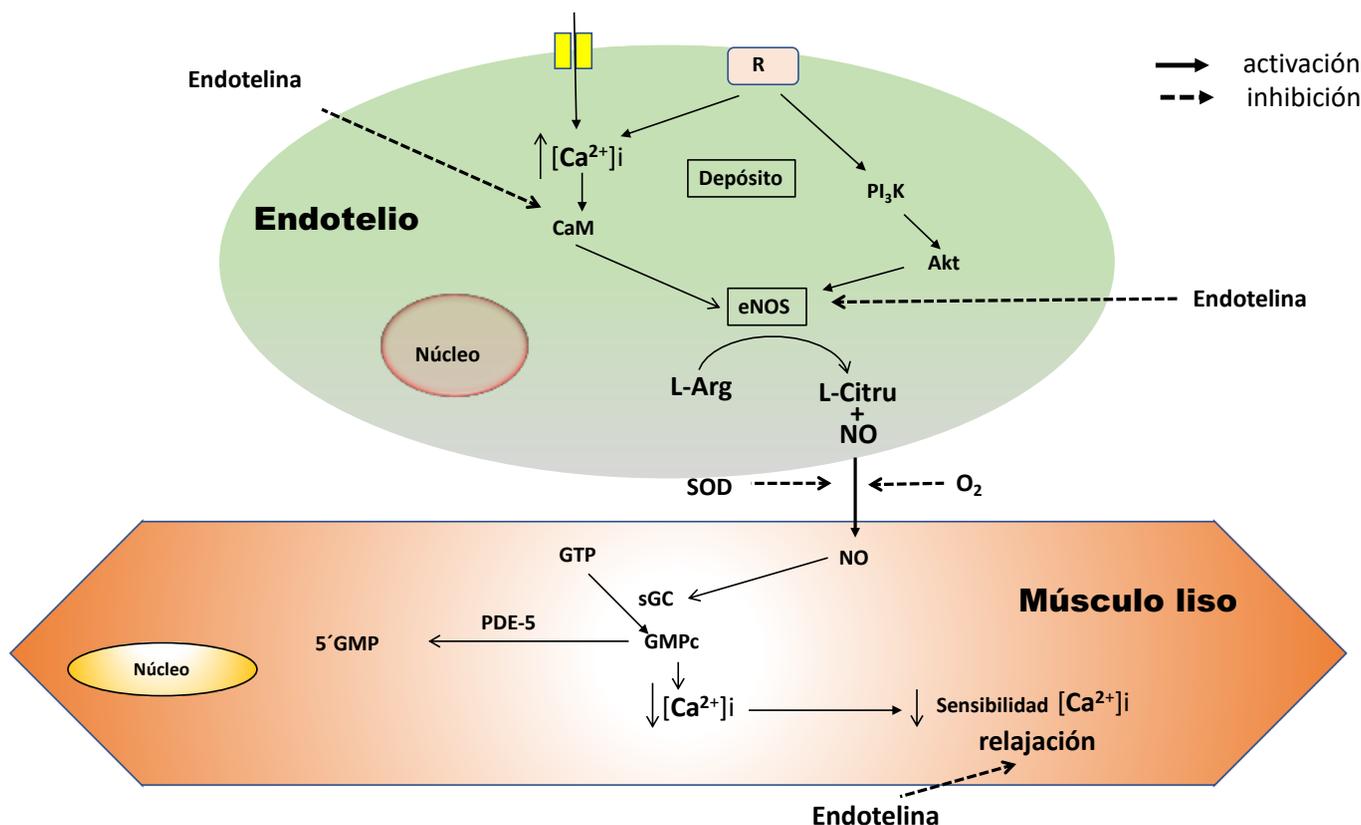


Figura 1. Síntesis del NO en las células endoteliales y sus efectos sobre el músculo liso vascular. Para más información, referirse a la sección "síntesis, degradación y acciones del óxido nítrico endotelial". Endotelina: Endotelina-1; R: mecanorreceptor o receptor a ligandos (v.g. acetilcolina); CaM: complejo calcio-calmodulina; PI3K: fosfatidilinositol 3-cinasa, Akt: proteína cinasa de serina/treonina; eNOS: sintasa endotelial del óxido nítrico; L-Arg: L-arginina; L-Citru: L-citruilina; sGC: guanilil ciclasa soluble; GMPC: GMP cíclico; PDE-5: fosfodiesterasa-5. La línea continua denota estimulación, la línea discontinua denota inhibición. Modificado de: Toda y Nakanishi-Toda. (13).

por la NADPH oxidasa y la xantina oxidasa (Fig. 1). La superóxido dismutasa (SOD) y la catalasa eliminan los radicales libres. El NO reacciona con los aniones superóxido, generando compuestos altamente tóxicos como el peroxinitrito.

El NO formado a partir de la enzima eNOS, difunde a las células del músculo liso vascular (CMLV) y provoca la relajación por mecanismos que involucran GMPC, una proteína G cinasa y la disminución de la concentración del calcio citoplasmático (14). La relajación de CMLV conduce a la vasodilatación y al incremento del flujo sanguíneo. El influjo del NO está representado por la producción endotelial, mientras que el eflujo del NO por su tasa de degradación, que se produce en función de su vida media y a través de su reacción con las especies reactivas de oxígeno (ROS), de tal manera que, a mayor concentración de ROS, la degradación del NO será más rápida. Además de eliminar directamente el NO, las ROS pueden oxidar a la tetrahidrobiopterina (BH4, cofactor de la síntesis del NO), lo que conduce al desacoplamiento (es

decir, la producción de más ROS en lugar de NO mediante la eNOS), así que los incrementos iniciales en las ROS potencian la creciente desorganización oxidativa a través de una amplificación de la vía (15, 16).

El incremento de ROS puede conducir al incremento en el estrés oxidativo. Por lo tanto, una reducción en la biodisponibilidad de NO puede ser el resultado de una reducción en la producción de NO, una mayor degradación de NO, o ambos (Fig. 1) (16).

El incremento en la fricción sobre el endotelio debido al flujo sanguíneo incrementa la actividad de la eNOS (17).

Las células endoteliales vasculares generan no solo mediadores vasodilatadores, como el NO, la prostaciclina y los factores de hiperpolarización derivados del endotelio, sino que también el vasoconstrictor ET-1, un polipéptido de 21 aminoácidos. La potente propiedad vasoconstrictora está mediada por la activación de los receptores a la endotelina (ET_A) ubicados en las membranas de las

células musculares lisas. La ET-1, participa en la inhibición de la eNOS, lo que genera la disminución en la síntesis de NO (Fig. 1).

Efectos del estrés agudo

La mayoría de los estudios realizados en la década de 1990 muestran que, el estrés mental agudo produce vasodilatación que es mediada por el NO, se suponía que esta respuesta desempeñaba la función de menguar el incremento de la presión arterial inducida por la liberación de catecolaminas (18). Sin embargo, después del año 2000, se ha reportado en la mayoría de los trabajos publicados, que el estrés agudo genera disfunción endotelial (19). Hasta este momento, no se han determinado las causas de tal discrepancia.

Las diferencias intrínsecas del temperamento y la salud de los sujetos, podrían ser factores que contribuyen a las diferencias individuales en los mecanismos de respuesta al estrés (20). La sensibilidad del sistema nervioso simpático al estrés mental es una característica propia de los individuos (21), la cual puede ser otro factor que haga diferente su capacidad de respuesta al estrés.

Según Gottdiener et al. (22), la hostilidad conductual está asociada con el incremento de los efectos adversos del estrés mental sobre la función endotelial. Sin embargo, se sabe que la reducción de la vasodilatación mediada por el flujo (DMF) no siempre es una respuesta al incremento de la actividad nerviosa simpática (23) y que la DMF difiere según el método utilizado para inducir la hiperemia reactiva (24). La disfunción endotelial preexistente podría actuar como un "factor de confusión" en la respuesta endotelial al estrés, en este tipo de pruebas.

Por otro lado, se ha encontrado que el estrés agudo incrementa los niveles de citocinas inflamatorias circulantes, tales como la interleucina (IL6) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) los cuales inducen la activación plaquetaria y endotelial (25).

Efectos del estrés crónico

El estrés mental crónico siempre deteriora la función endotelial, afecta la homeostasis autonómica y hormonal, lo que lleva a anomalías metabólicas, inflamación, aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares (26).

Los efectos del estrés crónico se asocian comúnmente con un estilo de vida con escasa actividad física, obesidad, alcoholismo y tabaquismo. Todos estos factores participan en el deterioro del sistema cardiovascular y agravan los eventos cardiovasculares inducidos por el estrés (25).

En monos machos, el aislamiento social crónico se ha asociado con la estimulación del sistema nervioso simpático, la disfunción endotelial y en ocasiones alteración estructural. La administración de un bloqueador β_1 -adrenérgico previene estos efectos (27). Estos resultados muestran que los efectos están mediados por la activación de los receptores adrenérgicos β_1 (28). En otro estudio se encontró que, en ratas, el estrés impredecible leve crónico (EILC, en el cual, los animales son sometidos durante un periodo de tiempo prolongado a una serie de situaciones cambiantes con el fin de evitar la habituación y con el objetivo de asemejar situaciones cotidianas), incrementaba la respuesta contráctil a la fenilefrina de anillos aórticos con endotelio intacto, pero no en los anillos aórticos a los cuales se les había dañado el endotelio. Además, se encontró una hipertrofia de las capas media e íntima de esos vasos y un incremento en los niveles séricos de los triacilglicérols y el colesterol total (29). Estos cambios funcionales e histológicos inducidos por el estrés crónico al parecer están mediados por la falta de disponibilidad de NO y por la dislipidemia.

Mecanismos subyacentes a la disfunción endotelial inducida por el estrés

El eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA, por sus siglas en inglés) y el sistema nervioso autónomo son los dos primeros en responder a las situaciones estresantes (30). Esto sugiere que la disfunción endotelial inducida por el estrés está relacionada con las respuestas mediadas por estos dos sistemas.

Efectos de las hormonas del estrés y mediadores

Hormona liberadora de corticotropina

La hormona liberadora de corticotropina (CRH) es una de las primeras hormonas liberadas por el hipotálamo en respuesta al estrés (31). En estudios con animales, la inyección intraventricular de CRH no solo induce algunos comportamientos de respuesta al estrés, como el aumento de la excitación, sino que también aumenta la frecuencia cardíaca y la presión arterial (32).

Varios mecanismos conectan la función endotelial inducida por el estrés con la CRH. Por ejemplo, la CRH puede aumentar la secreción de ET-1 de células endoteliales humanas cultivadas, a través de un proceso que es abolido por un antagonista del receptor de CRH (CRHR₂) (33). Además, la CRH promueve la adhesión de monocitos al endotelio

(34). La urocortina, un agonista del receptor de CRH, inhibe la propiedad antitrombótica de las células endoteliales mediante la estimulación de los mediadores proinflamatorios IL-1 β e IL-6 (35). Por otro lado, la urocortina también reduce la síntesis de prostaciclina (PGI₂) (36).

Glucocorticoides

Como se mencionó anteriormente, el estrés activa el eje HPA y por lo tanto conduce a una mayor secreción de glucocorticoides suprarrenales. Los glucocorticoides, incluido el cortisol, son algunas de las hormonas del estrés responsables del deterioro de la función endotelial (37). A continuación, se analizan algunas evidencias que respaldan el papel del cortisol en la disfunción endotelial:

1. El cortisol reduce la actividad de la adenilil ciclasa de la membrana celular y los niveles de AMPc (segundo mensajero) (38). El AMPc tiene un papel importante en el mantenimiento de la función endotelial y la prevención de la aterosclerosis, mediante la disminución de la permeabilidad endotelial y promoción de la adhesión celular dependiente de cadherina y la inhibición de la hiperpermeabilidad provocada por las reacciones inflamatorias (39). Un papel importante adicional del AMPc es la mediación de la reparación de la íntima vascular dañada (40). Todas estas acciones benéficas del AMPc pueden ser aminoradas o revertidas por el cortisol.
2. En segundo lugar, el cortisol disminuye la síntesis de NO o su biodisponibilidad. Los glucocorticoides disminuyen la transcripción y la actividad de la eNOS a través de un mecanismo de retroalimentación (41). En las células endoteliales de la vena umbilical (HUVEC) tratadas con dexametasona, se observó un incremento en la producción de H₂O₂, un aumento en la concentración intracelular de peroxinitrito y una reducción en la concentración de NO, lo que sugiere que el exceso de glucocorticoides provoca una sobreproducción de ROS y, por lo tanto, la disminución de la disponibilidad de NO (42).
3. El tercer mecanismo por el cual el cortisol afecta la función vascular es a través del aumento en la secreción de endotelina-1 (33). Este efecto podría ser el resultado directo del cortisol o, ser la consecuencia del estrés oxidativo inducido por los glucocorticoides en el tejido vascular (42).

El cortisol es una hormona con efectos contrarios a los de la insulina y, por lo tanto, aumenta los niveles de glucosa en sangre. La hiperglucemia resultante ejerce sus efectos perjudiciales sobre

la función endotelial a través de diferentes vías, la mayoría de las cuales dan como resultado una disminución en la producción de NO (43). Además de los efectos sobre la vasodilatación dependiente del NO, la hiperglucemia también estimula la expresión y secreción de mediadores inflamatorios, probablemente a través de un mecanismo oxidativo (43). Las citocinas secretadas (TNF- α , IL-6) intensifican consecuentemente la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo promueven la inestabilidad de las placas ateroscleróticas y los eventos cardiovasculares adversos (44).

Actividad del sistema nervioso autónomo

Catecolaminas

Aunque no existen dudas sobre el incremento de la actividad del sistema nervioso autónomo durante situaciones estresantes, aún no se han esclarecido los mecanismos involucrados en la disfunción endotelial.

Los hallazgos obtenidos tanto *in vivo* como *in vitro* sugieren que las catecolaminas per se no están involucradas en el deterioro de la función endotelial. Sin embargo, la vasodilatación inducida por el NO endotelial puede ser antagonizada fisiológicamente en cierta medida por las catecolaminas vasoconstrictoras (13).

Sistema renina angiotensina-aldosterona

Otro mecanismo es la activación del sistema renina angiotensina-aldosterona (RAAS, por sus siglas en inglés), que resulta como consecuencia de la hiperactividad simpática.

La angiotensina II (potente vasoconstrictor), puede provocar daño en las células endoteliales independientemente de su efecto hipertensor, por ejemplo, al aumentar la peroxidación de lípidos celulares, lo que acelera el proceso aterosclerótico en las células endoteliales y en el músculo liso vascular (46). La angiotensina II estimula la captación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas por macrófagos, posiblemente mediada por la interleucina-6 (IL-6) (47). La marginación, adhesión y translocación de leucocitos, todos los requisitos previos para la aterosclerosis se ven aumentados por la activación de los receptores de angiotensina tipo II (AT₁R) (48). Se ha observado que el bloqueo central y periférico de los AT₁R con candesartán, tiene efectos protectores cardiovasculares, además de modificar las respuestas al estrés psicológico (49).

Aparte de los efectos deletéreos de la angiotensina II por activación de los AT₁R, existe otra

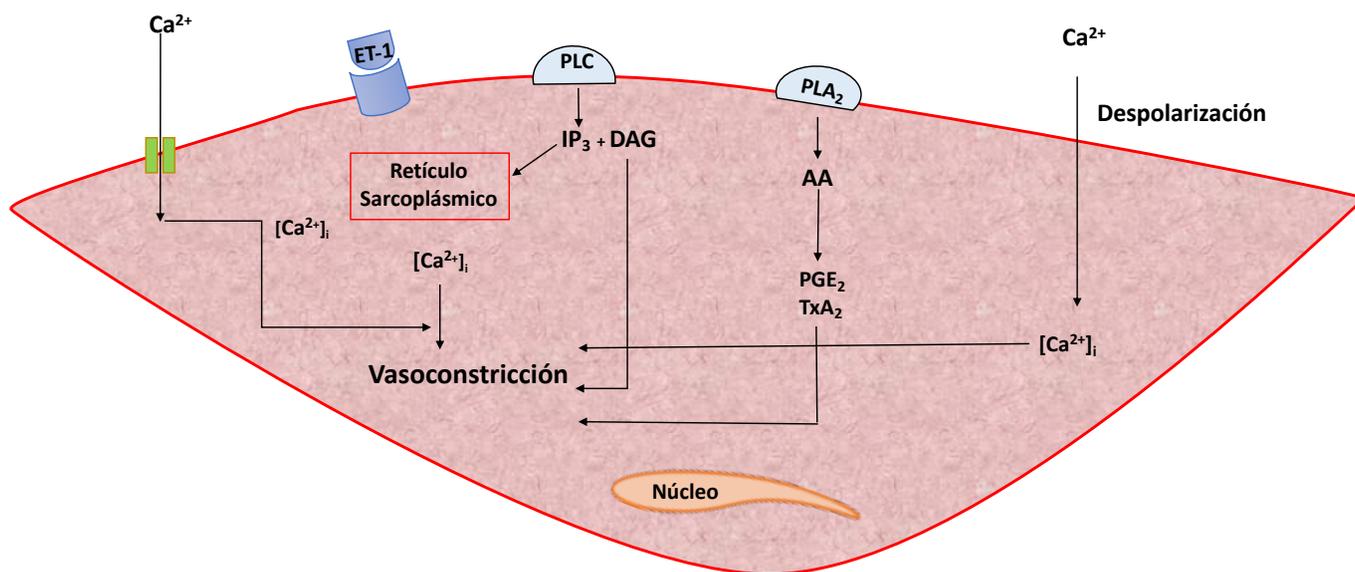


Figura 3. Vías de señalización de la endotelina-1 en el músculo liso vascular. Posterior a la interacción de la endotelina 1 ($ET-1$) con su receptor (ET_A) se activa la fosfolipasa C (PLC) y produce el 1,3,5-inositol-trisfosfato (IP_3) y el diacilglicerol (DAG). La acción posterior del IP_3 es interactuar con sus receptores ubicados en el retículo sarcoplásmico, lo que provoca la liberación de Ca^{2+} en el medio citoplásmico, lo cual es una forma de generar vasoconstricción. Además, tendrá lugar la activación de la fosfolipasa A_2 (PLA_2), se liberará ácido araquidónico, y por la vía de la ciclooxigenasa se formarán el tromboxano A_2 (TxA_2) y la prostaglandina E_2 (PGE_2), que también contribuirán en la generación de la vasoconstricción. Además, es posible que la activación de canales Ca^{2+} dependientes de voltaje, a través de la despolarización de la membrana plasmática, permita que el calcio ingrese hacia el espacio intracelular, este mecanismo también contribuye a la vasoconstricción. Modificado de La M y Reid JJ (62).

endotelial causado por el TNF- α al proteger la expresión de la eNOS (57).

Los radicales libres atraen células inmunitarias y exacerban las reacciones inflamatorias. El estrés oxidativo aumenta la tasa de peroxidación lipídica, lo que acelera el proceso aterosclerótico y altera el tono vascular (58). Se cree que el NF- κ B es el eslabón entre el estrés mental y la disfunción orgánica inducida por el estrés oxidativo, incluyendo la alteración de la función cardiovascular. El NF- κ B es un factor de transcripción que tiene múltiples funciones, tales como la mediación de respuestas inflamatorias a una variedad de señales, al regular la función inmune, provoca la activación de las células endoteliales y controla el crecimiento celular (59).

Endotelina-1 (ET-1)

La ET-1, es un péptido derivado del endotelio, es un potente vasoconstrictor que, mediante la activación de los receptores ETA , contrarresta las acciones vasodilatadoras del NO endotelial (Fig. 2) (7, 60).

El incremento en la producción de ET-1 en respuesta al estrés mental, parece alterar la función endotelial a través de la disminución de la eNOS

y la generación de iones superóxido (60). Este incremento podría ser un mecanismo fisiopatológico potencial, a través del cual el estrés mental desencadenaría eventos cardíacos agudos. Se ha demostrado que, en el estrés, la CRH participa en el incremento de la liberación de ET-1 por las células endoteliales (61).

Opioides endógenos y péptidos opioides

El sistema opioide endógeno participa en forma importante en la modulación de las respuestas al estrés, incluidas las respuestas del endotelio vascular y del flujo sanguíneo. El fundamento de que la morfina sea una molécula de señalización endógena es la presencia del receptor opioide, subtipo μ_3 (recién clonado) que se vincula con la liberación de NO en los tejidos vascular, neural e inmunitario (63).

Por otro lado, se ha demostrado que la endomorfina-1 y la endomorfina-2 también producen vasodilatación en anillos aórticos de rata mediante un mecanismo dependiente del endotelio (64).

Los opioides endógenos, tales como la morfina (65), la endomorfina y los péptidos opioides como la metionina encefalina y la nociceptina, liberadas

TABLA 1

Efectos nocivos y benéficos del estrés mental sobre la función endotelial a través de diversos factores

FACTORES	EFEECTO
Glucocorticoides	deteriora
Endotelina -1	deteriora
Citocinas proinflamatorias	deteriora
Citocina antiinflamatoria IL-10	mejora
Opioides endógenos / péptidos opioides	mejora
Catecolaminas	deteriora o sin efecto*
Elevación de la presión arterial	deteriora

* en función de las condiciones fisiológicas o experimentales

en respuesta al estrés mental agudo y crónico, actúan de manera favorecedora sobre la función endotelial (66) y minimizan los efectos de las citocinas proinflamatorias, los glucocorticoides y la ET-1.

En resumen, la exposición al estrés mental genera un desequilibrio en la regulación de la función endotelial que se asocia con un incremento de las hormonas del estrés y mediadores que provocan disfunción endotelial. Las medidas terapéuticas y profilácticas deberían de consistir en disminuir la liberación de las hormonas del estrés y mediadores, así como incrementar la liberación de los opioides endógenos para contrarrestar la disfunción endotelial relacionada con el estrés. Los cambios relacionados con el estrés en la función endotelial se resumen en la Tabla 1.

CONCLUSIONES

El estrés mental agudo provoca cambios en la función endotelial; por una parte, se ha encontrado que produce una mejoría de la función endotelial y por otra, se ha encontrado que este tipo de estrés

induce disfunción. Sin embargo, la mayoría de los estudios recientes apoyan la idea de que el estrés mental agudo afecta negativamente la función endotelial. El estrés mental crónico siempre genera disfunción endotelial en humanos y animales de experimentación. Los glucocorticoides, las catecolaminas, la ET-1 y las citocinas proinflamatorias dañan la función endotelial. Mientras que los opioides endógenos, los péptidos-opioides (morfina endógena, endomorfina, metionina-encefalina y nociceptina), tienen un efecto benéfico sobre la función endotelial.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer al QFB Oscar Iván Luqueño Bocado por su colaboración en la revisión. De igual manera, agradecemos a la Sra. Josefina Bolado, Jefa del Departamento de traducción y revisión de estilo de textos científicos, de la División de Investigación en la Facultad de Medicina, UNAM, por la revisión de estilo. Finalmente, agradecemos el apoyo de la División de Investigación, Facultad de Medicina, UNAM. 

REFERENCIAS

1. Kloner RA (2004) The "Merry Christmas Coronary" and "Happy New Year Heart Attack" phenomenon. *Circulation* 110:3744–3745.
2. Schwartz BG, French WJ, Mayeda GS, Burstein S, Economides C, Bhandari AK, Cannom DS, Kloner RA (2012) Emotional stressors trigger cardiovascular events. *Int J Clin Pract* 66:631–639.
3. Schwartz BG, Mayeda GS, Burstein S, Economides C, Kloner RA (2010) When and why do heart attacks occur? Cardiovascular triggers and their potential role. *Hosp Pract (Minneap)* 38:144–152.
4. Bairey Merz CN, Dwyer J, Nordstrom CK, Walton KG, Saloerno JW, Schneider RH (2002) Psychosocial stress and cardiovascular disease: pathophysiological links. *Behav Med* 27:141–147.
5. Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA (2006) Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovas Diabetol* 5:4. doi:10.1186/1475-2840-5-4.
6. Sandoo A, van Zanten JJ, Metsios, GS, Carroll D & Kitas GD (2010) The endothelium and its role in regulating vascular tone. *Open Cardiovasc. Med J* 4:302–312.
7. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T (1988) A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 332:411–415.
8. Rubanyi GM (1991) Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *J Cell Biochem* 46:27–36.
9. Féléto M, VanHoutte PM (2009) EDHF: An update. *Clin Sci* 117:139–155.
10. Furchgott RF, Zawadzki JV (1980) The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288:373–376
11. Galley HF, Webster NR (2004) Physiology of the endothelium. *Br J Anaesth* 93:105–113.
12. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S (1988) Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 333:664–6.
13. Toda N, Nakanishi-Toda M (2011) How mental stress affects endothelial function. *Pflügers Arch* 462:779–794.
14. Waldman SA, Murad F (1988) Biochemical mechanisms underlying vascular smooth muscle relaxation: the guanylate cyclase cyclic GMP system. *J Cardiovasc Pharmacol* 12:S115–118.
15. Schmidt TS, Alp NJ (2007) Mechanisms for the role of tetrahydrobiopterin in endothelial function and vascular disease. *Clin Sci* 113:47–63.
16. Wadley A, Veldhuijzen van Zanten J, Aldred S (2013) The interactions of oxidative stress and inflammation with vascular dysfunction in ageing: the vascular health triad. *AGE* 35:705–718. DOI 10.1007/s11357-012-9402-1.
17. Lu D, Kassab GS (2011) Role of shear stress and stretch in vascular mechanobiology. *J R Soc Interface*. 8:1379–85. doi: 10.1098/rsif.2011.0177
18. Harris CW, Edwards JL, Baruch A, Riley WA, Pusser BE, Rejeski WJ, Herrington DM (2000) Effects of mental stress on brachial artery flow-mediated vasodilation in healthy normal individuals. *Am Heart J* 139:405–411.
19. Eriksson M, Johansson K, Sarabi M, Lind L (2007) Mental stress impairs endothelial vasodilatory function by β -adrenergic mechanism. *Endothelium* 14:151–156.
20. Gerra G, Zaimovic A, Mascetti GG, Gardini S, Zambelli U, Timpano M, Raggi MA, Brambilla F (2001) Neuroendocrine responses to experimentally induced psychological stress in healthy humans. *Psychoneuroendocrinology* 26:91–107.
21. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J (1999) Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 99:2192–2217.
22. Gottdiener JS, Kop WJ, Hausner E, McCeney MK, Herrington D, Krantz DS (2003) Effects of mental stress on flow-mediated brachial arterial dilation and influence of behavioral factors and hypercholesterolemia in subjects without cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 92:687–691.
23. Dyson KS, Shoemaker JK, Hughson RL (2006) Effect of acute sympathetic nervous system activation on flow-mediated dilation of brachial artery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290:H1446–H1453.
24. Szijsyarto IC, King TJ, Ku J, Poitras VJ, Gurd BJ, Pyke KE (2013) The impact of acute mental stress on brachial artery flow-mediated dilation differs when shear stress is elevated by

- reactive hyperemia versus handgrip exercise. *Appl Physiol Nutr Metab* 38:498–506.
25. Steptoe A, Hamer M, Chida Y (2007) The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 21:901–912.
 26. Das S, O’Keefe JH (2006) Behavioral cardiology: recognizing and addressing the profound impact of psychosocial stress on cardiovascular health. *Curr Atheroscler Rep* 8:111–118.
 27. Strawn WB, Bondjers G, Kaplan JR, Schwenke DC, Hansson GK, Shively CA, Clarkson TB (1991) Endothelial dysfunction in response to psychosocial stress in monkeys. *Circ Res* 68:1270–1279.
 28. Skantze HB, Kaplan J, Pettersson K, Manuck S, Blomqvist N, Kyes R, Williams K, Bondjers G (1998) Psychosocial stress causes endothelial injury in cynomolgus monkeys via β 1-adrenoceptor activation. *Atherosclerosis* 136:153–161.
 29. Neves VJ, Moura MJ, Tamascia ML, Ferreira R, Silva NS, Costa R, Montemor PL, Narvaes EA, Bernardes CF, Novaes PD, Marcondes FK (2009) Proatherosclerotic effects of chronic stress in male rats: altered phenylephrine sensitivity and nitric oxide synthase activity of aorta and circulating lipids. *Stress* 12:320–327.
 30. Wirtz PH, Ehlert U, Emini L, Rüdüsüli K, Groessbauer S, Gaab J, Elsenbruch S, von Känel R. (2006) Anticipatory cognitive stress appraisal and the acute procoagulant stress response in men. *Psychosom Med* 68:851–858.
 31. Wilbert-Lampen U, Trapp A, Modrzik M, Fiedler B, Straube F, Plasse A (2006) Effects of corticotropin-releasing hormone (CRH) on endothelin-1 and NO release, mediated by CRH receptor subtype R2: a potential link between stress and endothelial dysfunction? *J Psychosom Res* 61:453–460.
 32. Johnson AK, Grippo AJ (2006) Sadness and broken hearts: neurohumoral mechanisms and co-morbidity of ischemic heart disease and psychological depression. *J Physiol Pharmacol* 57:5–29.
 33. Nickel T, Deutschmann A, Hanssen H, Summo C, Wilbert-Lampen U (2009) Modification of endothelial biology by acute and chronic stress hormones. *Microvasc Res* 78:364–369.
 34. Crofford LJ, Sano H, Karalis K, Webster EA, Friedman TC, Chrousos GP, Wilder RL (1995) Local expression of corticotropin-releasing hormone in inflammatory arthritis. *Ann NY Acad Sci* 771:459–471.
 35. Kohno M, Kawahito Y, Tsubouchi Y, Hashiramoto A, Yamada R, Inoue KI, Kusaka Y, Kubo T, Elenkov IJ, Chrousos GP, Kondo M, Sano H (2001) Urocortin expression in synovium of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis: relation to inflammatory activity. *J Clin Endocr Metab* 86:4344–4352.
 36. Fleisher-Berkovich S, Rimon G, Danon A (1998) Modulation of endothelial prostaglandin synthesis by corticotropin releasing factor and antagonists. *Eur J Pharmacol* 353:297–302.
 37. Bergmann N, Gyntelberg F, Faber J (2014) The appraisal of chronic stress and the development of the metabolic syndrome: a systematic review of prospective cohort studies. *Endocr Connect* 3: R55–R80.
 38. Borski RJ, Hyde GN, Fruchtman S (2002) Signal transduction mechanisms mediating rapid, non-genomic effects of cortisol on prolactin release. *Steroids* 67:539–548.
 39. Fukuhara S, Sakurai A, Sano H, Yamagishi A, Somekawa S, Takakura N, Saito Y, Kangawa K, Mochizuki N (2005) Cyclic AMP potentiates vascular endothelial cadherin-mediated cell-cell contact to enhance endothelial barrier function through an Epac-Rap1 signaling pathway. *Mol Cell Biol* 25:136–146.
 40. Fantidis P, Fernández-Ortiz A, Aragoncillo P, Pérez De Prada T, Sanmartín M, López J, Sabaté M, Escaned J, Alfonso F, Hernández R, Bañuelos C, Macay C (2001) Effect of cAMP on the function of endothelial cells and fibromuscular proliferation after the injury of the carotid and coronary arteries in a porcine model. *Rev Esp Cardiol* 54:981–989.
 41. López-Figueroa MO, Day HE, Akil H, Watson SJ (1998) Nitric oxide in the stress axis. *Histol Histopath* 13:1243–1252.
 42. Iuchi T, Akaike M, Mitsui T, Ohshima Y, Shintani Y, Azuma H, Matsumoto T (2003) Glucocorticoid excess induces superoxide production in vascular endothelial cells and elicits vascular endothelial dysfunction. *Circ Res* 92:81–87.
 43. Esposito K, Marfella R, Giugliano D (2003) Stress hyperglycemia, inflammation, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 26:1650–1651.
 44. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliaro L, Ceriello A, Giugliano D (2002) Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 106:2067–2072.

45. Verhoeven F, Prati C, Maguin-Gaté K, Wendling D, Demougeot C (2016) Glucocorticoids and endothelial function in inflammatory diseases: focus on rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 18:258.
46. Liu HQ, Wei XB, Sun R, Cai YW, Lou HY, Wang JW, Chen AF, Zhang XM (2006) Angiotensin II stimulates intercellular adhesion molecule-1 via an AT1 receptor/nuclear factor-kappa B pathway in brain microvascular endothelial cells. *Life Sci* 78:1293-1298.
47. Keidar S, Heinrich R, Kaplan M, Hayek T, Aviram M (2001) Angiotensin II administration to atherosclerotic mice increases macrophage uptake of oxidized LDL: a possible role for interleukin 6. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:1464-1469.
48. Mateo T, Naim Abu Nabah Y, Losada M, Estelles R, Company C, Bedrina B, Cerda-Nicolas JM, Poole S, Jose PJ, Cortijo J, Morcillo EJ, Sanz MJ (2007) A critical role for TNF alpha in the selective attachment of mononuclear leukocytes to angiotensin-II-stimulated arterioles. *Blood* 110:1895-1902.
49. Pavel J, Benicky J, Murakami Y, Sanchez-Lemus E, Saavedra JM (2008) Peripherally administered angiotensin II AT1 receptor antagonists are anti-stress compounds in vivo. *Ann NY Acad Sci* 1148:360-366.
50. Lima AM, Xavier CH, Ferreira AJ, Raizada MK, Wallukat G, Velloso EP, dos Santos RA, Fontes MA (2013) Activation of angiotensin converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas axis attenuates the cardiac reactivity to acute emotional stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 305:H1057-H1067.
51. Medzhitov R (2008) Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 454:428-435.
52. Tracy RP (1998) Inflammation in Cardiovascular Disease: Cart, Horse, or Both? *Circulation* 97:2000-2002.
53. Ekstrom M, Eriksson P, & Tornvall P (2008) Vaccination, a human model of inflammation, activates systemic inflammation but does not trigger proinflammatory gene expression in adipose tissue. *Journal of Internal Medicine* 264:613-617.
54. Libby P (2006) Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr* 83:456S-460S.
55. García-Bueno B, Caso JR, Leza JC (2008) Stress as a neuroinflammatory condition in brain: damaging and protective mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev* 32:1136-1151.
56. Barnes PJ, Karin M (1997) Nuclear factor-kappa B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 336:1066-1071.
57. Zemse SM, Chiao CW, Hilgers RH, Webb RC (2010) Interleukin-10 inhibits the in vivo and in vitro adverse effects of TNF- α on the endothelium of murine aorta. *Am J Physiol* 299:H1160-H1167.
58. Pennathur S, Heinecke JW (2007) Oxidative stress and endothelial dysfunction in vascular disease. *Curr Diab Rep* 7:257-264.
59. Ghosh S, May MJ, Kopp EB (1998) NF-kappa B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses. *Annu Rev Immunol* 16:225-260.
60. Mangiafico RA, Malatino LS, Attiná T, Messina R, Fiore CE (2002) Exaggerated endothelin release in response to acute mental stress in patients with intermittent claudication. *Angiology* 53:383-390.
61. Wilbert-Lampen U, Trapp A, Modrzik M, Fiedler B, Straube F, Plasse A (2006) Effects of corticotrophin-releasing hormone (CRH) on endothelin-1 and NO release, mediated by CRH receptor subtype R2: a potential link between stress and endothelial dysfunction? *J Psychosom Res* 61:453-460.
62. La M, Reid JJ (1995) Endothelin -1 and the regulation of vascular tone. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 22:315-323.
63. Stefano GB, Hartman A, Bilfinger TV, Magazine HI, Liu Y, Casares F, Goligorsky MS (1995) Presence of the μ 3 opiate receptor in endothelial cells. Coupling to nitric oxide production and vasodilation. *J Biol Chem* 270:30290-30293.
64. Huggins SY, Champion HC, Cheng G, Kadowitz PJ, Jeter JRV (2000) Vasorelaxant responses to endomorphins, nociceptin, albuterol, and adrenomedullin in isolated rat aorta. *Life Sci* 67:471-478.
65. Hu W, Cadet P, Baggerman G, Mantione KJ, Stefano GB (2005) Human white blood cells synthesize morphine: CYP2D6 modulation. *J Immunol* 175:7357-62.
66. Stefano GB, Hartman A, Bilfinger TV, Magazine HI, Liu Y, Casares F, Goligorsky MS (1995) Presence of the μ 3 opiate receptor in endothelial cells. Coupling to nitric oxide production and vasodilation. *J Biol Chem* 270:30290-3.

TOPOLOGÍA GENÓMICA, TRANSCRIPCIÓN Y REPLICACIÓN, TRES PROCESOS FUNCIONALMENTE ENTRELAZADOS*

Karina Jácome-López & Mayra Furlan-Magaril**

Departamento de Genética Molecular, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.

**Autor de correspondencia correo E: mfurlan@ifc.unam.mx

RESUMEN

Con la finalidad de entender cómo se relaciona la topología del genoma con la transcripción, en esta revisión analizaremos las evidencias que sugieren a la organización tridimensional del genoma como regulador de la transcripción y datos que sugieren a la transcripción como el proceso regulador de la organización del genoma. Por otro lado, resulta interesante entender cómo la maquinaria de replicación del DNA se enfrenta a esta organización tridimensional, por lo que abordaremos también evidencias recientes de cómo la estructura tridimensional del genoma puede ser relevante durante el proceso de replicación y las implicaciones de este proceso en la topología genómica.

PALABRAS

CLAVE:

Cromatina, organización 3D del genoma, TADs, transcripción, replicación.

ABSTRACT

In order to understand how genome topology relates to transcription, in this review we will analyze the evidence that suggests the tridimensional organization of genome as a regulator of transcription and data that suggest transcription as the process shaping genome organization. On the other hand, it is interesting to understand how the DNA replication machinery confronts this three dimensional organization, so we will also address recent evidence of how the three dimensional structure of the genome can be relevant during DNA replication and the implications of this process on genomic topology.

KEY WORDS:

Chromatin, Genome 3D Organization, TADs, Transcription, Replication.

1. ESTRUCTURACIÓN 3D DEL GENOMA

El genoma está organizado en cromosomas que durante la interfase del ciclo celular se distribuyen en territorios cromosómicos, ocupando espacios particulares en el núcleo (1). Los cromosomas se dividen en regiones de cromatina abierta y en regiones de cromatina cerrada que se encuentran segregadas en el núcleo celular, también llamados compartimentos A y B, respectivamente (2). A su vez, los compartimentos de cromatina se encuentran estructurados en Dominios Topológicamente Asociados (TADs, por sus siglas en inglés) cuya función reside en aislar a los elementos de una región del genoma en particular de elementos en otros TADs (como genes, elementos regulatorios y secuencias repetidas). Al interior de cada dominio se fomentan interacciones promotor-potenciador,

entre otras, por lo que se ha propuesto que estas estructuras contribuyen a la regulación de la transcripción (Fig. 1) (3–5). Los TADs, están delimitados por regiones fronteras que funcionan como aisladores o “*insulators*”. Las fronteras entre TADs se contactan a través de proteínas entre las cuales se encuentran CTCF, cohesina, Mediador y RNA Pol II, son ricas en genes de expresión constitutiva y en las marcas de histonas características de cromatina abierta (6, 7). CTCF es una proteína de unión a DNA con 11 dedos de zinc que tiene funciones diversas, entre ellas, participa en la estructuración tridimensional del genoma ya que se encuentra enriquecido en las fronteras entre dominios. También es importante en la formación de asas de cromatina entre promotores y potenciadores (15). La cohesina es un complejo multiproteico en forma de anillo que mantiene a

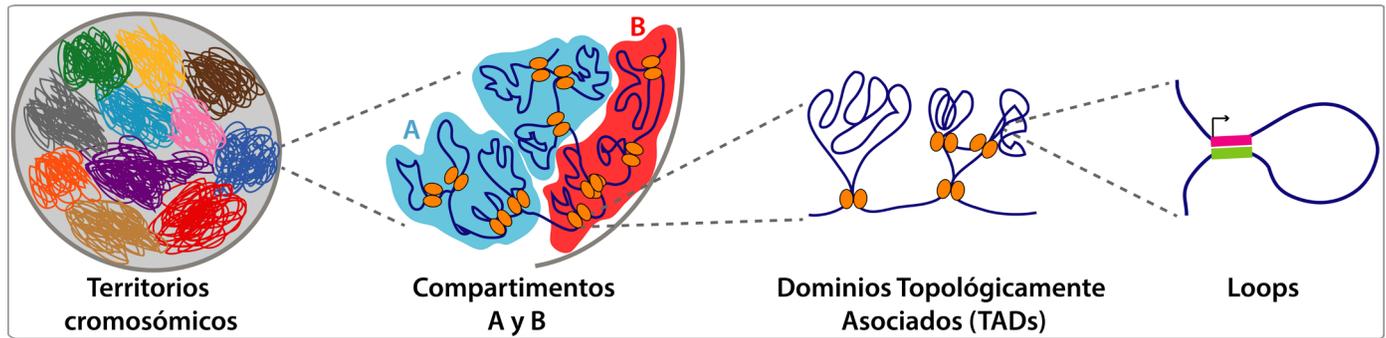


Figura 1. Niveles de organización de la cromatina. El genoma se organiza en distintos niveles de estructuración que comienzan con los territorios cromosómicos, donde cada cromosoma ocupa un espacio particular en el núcleo celular. Posteriormente, en la escala de decenas de Mb están los compartimentos, que corresponden a regiones de cromatina abierta (compartimentos A o eucromatina) y cerrada (compartimentos B o heterocromatina), cada compartimento alberga a los dominios topológicamente asociados (TADs) donde se fomenta la formación de loops de cromatina, por ejemplo entre una región promotora y un enhancer.

las cromátidas hermanas juntas desde la replicación del DNA hasta la división celular (16). En la cromatina colocaliza con zonas donde se une CTCF, ayudando en el establecimiento de asas de cromatina (17). Mediador es un complejo multiproteico que facilita la unión entre factores de transcripción y de la RNA pol II en elementos promotores (18).

Grupos de genes al interior de un TAD tienden a tener niveles de expresión semejantes en comparación con genes ubicados en otros TADs y la abrogación de fronteras entre TADs altera la correcta conformación de los dominios adyacentes lo cual conlleva en ciertos casos a la desregulación de la expresión génica (8, 9). En resumen los Dominios Topológicamente Asociados representan una unidad estructural muy relevante para que ocurra la expresión en espacio y tiempo adecuado, ya que restringen y fomentan que elementos regulatorios distales como potenciadores, interactúen y actúen en un promotor particular. No obstante, existen evidencias que sugieren que es la transcripción el proceso que determina la estructura tridimensional del genoma (10–14) y al día de hoy desconocemos si la topología del genoma es una consecuencia de la transcripción, o si es la topología quien acota y regula la expresión de genes en cada tipo celular de manera independiente de la transcripción.

2. EVIDENCIAS SOBRE LA REGULACIÓN DE LA TRANSCRIPCIÓN MEDIADA POR LA ORGANIZACIÓN 3D DEL GENOMA

2.1 Los TADs como reguladores de la transcripción

Los dominios topológicamente asociados, a los cuales nos referiremos como dominios, son uni-

dades estructurales que contribuyen al control espacio-temporal de los genes, ya que aíslan las interacciones entre regiones del genoma, por lo que las interacciones intra-dominios tienen una alta frecuencia mientras que las interacciones inter-dominios son menos frecuentes. Diversos reportes han demostrado la importancia de estas estructuras para que ocurra una expresión de genes correcta, en procesos de desarrollo y diferenciación. En cáncer por el contrario, se ha observado que existen alteraciones en la estructuración de dominios que conducen a la desregulación de la expresión génica. En algunos casos la desregulación se produce dada la interacción anormal entre un elemento potenciador y un promotor.

Una de las evidencias más contundentes de la importancia de los dominios en la regulación transcripcional durante el desarrollo, surge con el estudio de alteraciones genéticas en humanos, donde las fronteras entre dominios que contienen a genes importantes para el desarrollo de las extremidades están alteradas y esto conduce a una desregulación de los contactos promotor-potenciador, que conlleva a malformaciones de los dígitos tanto en humanos como en ratón (5, 9) (Fig. 2). Esta región, se organiza en tres dominios, el primer dominio aísla a los genes *WNT6* e *IHH* (dominio 1), el segundo dominio contiene al gen *EPHA4* y un potenciador (dominio 2), mientras que el tercer dominio contiene al gen *PAX3* (dominio 3). En el contexto del desarrollo normal de las extremidades anteriores, el potenciador en el dominio 2 actúa sobre el promotor de *EPHA* promoviendo su expresión en el primordio de la extremidad en desarrollo.

La duplicación de la frontera entre el dominio 1 y 2, que incluye al gen *IHH* y al potenciador, tiene

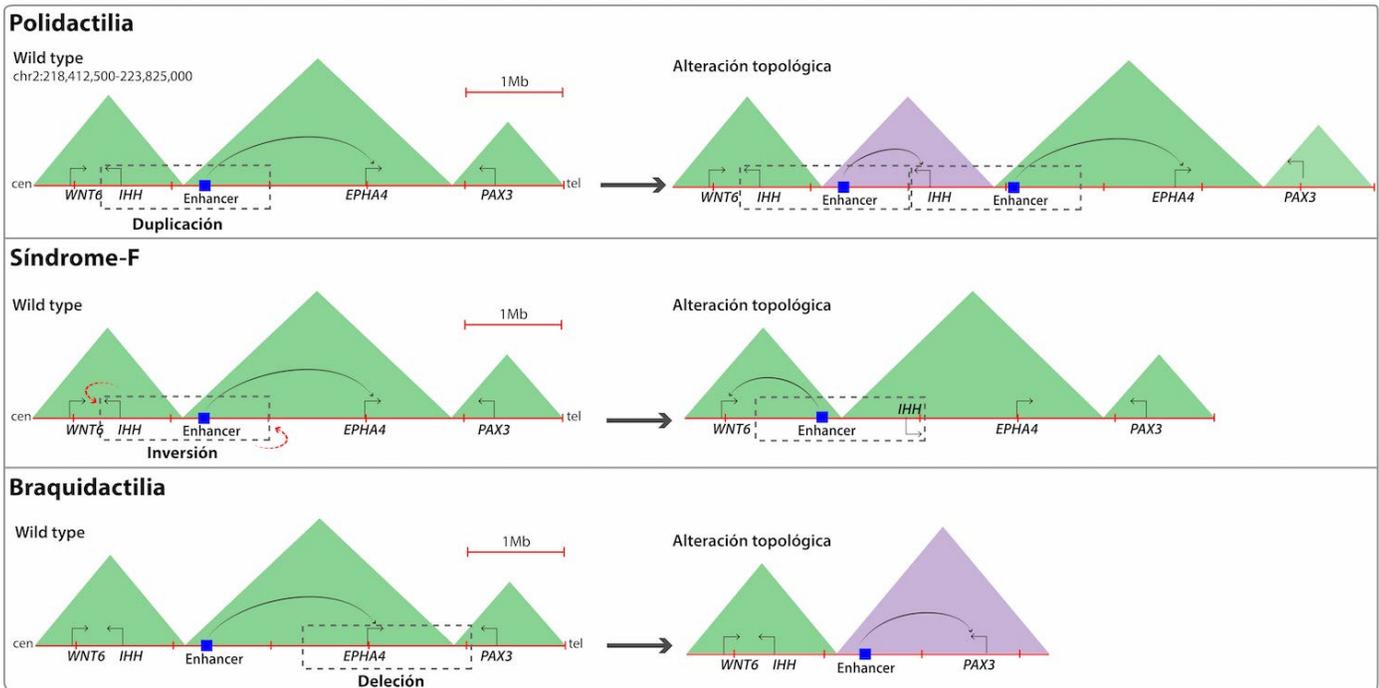


Figura 2. Perturbaciones en las fronteras de TADs. Se muestra una región genómica en donde alteraciones de la posición relativa de las fronteras entre dominios conduce a malformaciones en las extremidades. Esta región se organiza en tres dominios mostrados como triángulos verdes (condición wild type). El dominio 1 contiene a los genes *WNT6* e *IHH*, el segundo dominio contiene un elemento potenciador y al gen *EPHA4* y el tercer dominio contiene al gen *PAX3*. En la imagen superior se muestra la alteración que conduce al fenotipo polidactilia, donde la duplicación de la frontera entre el dominio 1 y 2, produce la generación de un nuevo dominio (triángulo morado) en donde el potenciador activa a *IHH* de manera anormal. En la imagen intermedia se representa la inversión de la frontera, en donde el gen *IHH* cambia su ubicación del dominio 1 al 2 y el potenciador cambia del dominio 2 al 1 activando al gen *WNT6*. Finalmente, en la imagen inferior se esquematiza la pérdida de frontera entre los dominios 2 y 3 haciendo que el potenciador active al gen *PAX3*, normalmente ubicado en el dominio 3 y aislado del potenciador. En esta alteración, al deletar esta frontera, se reduce la región a dos dominios, donde el potenciador y el gen *PAX3* ahora se ubican al interior del mismo dominio (dominio morado).

como consecuencia la generación de un nuevo dominio en donde el potenciador actúa sobre *IHH*, provocando el fenotipo de polidactilia (Fig. 2, arriba) (5, 9). Al invertir la frontera entre el dominio 1 y 2, incluyendo a la secuencia que contiene al gen *IHH* y al potenciador, ocurre un cambio de localización del potenciador, del dominio 2 al dominio 1, provocando que el gen *WNT6* se exprese. Esta alteración se refleja fenotípicamente como el Síndrome-F (fusión de dedos) (Fig. 2, en medio). Una tercera alteración estructural, consiste en la eliminación de la frontera entre el dominio 2 y 3. En consecuencia, el gen *PAX3* es activado por el potenciador de manera anormal, lo que conduce al fenotipo de braquidactilia (acortamiento de dedos) (Fig. 2, abajo).

Este tipo de alteraciones en las fronteras entre dominios se ha reportado en otras patologías, como el síndrome Liebenberg, displasia mesomélica y síndrome de cooks, en donde la afectación en

las fronteras desregula la expresión de los genes *PITX1*, *ID4*, *KCNJ2*, respectivamente (19–23). También en leucemia y glioma hay reportes de perturbaciones en las fronteras de dominios, que ocasionan la acción de potenciadores sobre genes (i.e *TAL1*, *LMO2*, *PDGFRA*) que de manera normal se encuentran en dominios distintos y esto conlleva a la transformación celular (24, 25).

En conjunto, estas evidencias muestran que los dominios son importantes para aislar las interacciones promotor-potenciador, evitando que un potenciador contacte a un gen de otro dominio. Además de lo anterior, otra función relevante de los dominios es que permiten que dos regiones del genoma que se encuentran separados por cientos de kilobases formen interacciones, un ejemplo de este fenómeno es el promotor del gen *Shh* y el potenciador ZRS (26). Estos elementos están separados por aproximadamente 850kb pero se localizan en el mismo dominio, por lo que se

contactan eficientemente. La interacción de *Shh* con este potenciador es fundamental durante el desarrollo de las extremidades en todos los metazoarios incluyendo al humano (26).

Además de aislar a las interacciones, se ha propuesto que los dominios controlan la extensión de estados de cromatina en el genoma (10). Como es el caso de los clusters *Hox*, estos genes se distribuyen en dos dominios y la frontera es un elemento fundamental para que se dé la expresión correcta de estos genes durante el desarrollo. Por ejemplo, el cluster *HoxA* está organizado en dos dominios, uno que alberga a los genes *HoxA1* a *HoxA6*, y otro que tiene a los genes *HoxA7* a *HoxA13*. Durante la diferenciación de Células Troncales Embrionarias (ESC por sus siglas en inglés) a motoneuronas se expresan los genes *HoxA1* a *HoxA6*, por el contrario los genes *HoxA7* a *HoxA13* permanecen silenciados (27). Estos cambios en la expresión de genes, coinciden con un cambio de la marca de histona H3K27me3 (marca de cromatina cerrada) a H3K4me3 (marca de promotores activos) y de enriquecimiento de RNA pol II, únicamente en el dominio que contiene a los genes *HoxA1-HoxA6*. La frontera entre estos dominios tiene motivos de unión para CTCF, cuando se deletan estos motivos, la marca H3K4me3 se extiende hacia el dominio *HoxA7-HoxA13* provocando su expresión (27).

Con estas evidencias queda demostrado que CTCF es importante como barrera de la extensión de H3K4me3, sin embargo la extensión no ocurre en todo el dominio y transcripcionalmente solo activa a los genes *HoxA7*, *HoxA9*, *HoxA10* (27). Esto sugiere que existen otros mecanismos que ayudan a delimitar las zonas de eucromatina y heterocromatina.

2.2 Proteínas estructurales, su papel en la regulación de la transcripción y en la organización del genoma

Las proteínas estructurales, tienen un papel directo en la organización del genoma. De éstas, CTCF y el complejo cohesina son las proteínas más estudiadas. Con base en la función de estos factores proteicos, se ha propuesto el modelo de extrusión de asas de cromatina para explicar cómo se forman los TADs (28).

Cómo se mencionó anteriormente, CTCF es una proteína con dedos de zinc de función versátil. Se ha demostrado que CTCF puede tener un papel como factor de transcripción, también como proteína mediadora de interacciones promotor-potenciador, y también juega un papel relevante en la formación de fronteras entre dominios (4, 29). Para determinar la relevancia de CTCF en la estructuración de dominios, se ha degradado a la

proteína CTCF en ESC de ratón y en células HeLa. El resultado de estos experimentos muestra que los dominios pierden estructura y ocurren cambios en los niveles de transcripción de genes (30,31). Particularmente en ESC de ratón, la degradación de CTCF por 1 a 4 días conlleva a la desregulación de la transcripción de genes encontrando desde 370 hasta 4,996 genes diferencialmente expresados al día 1 y 4 respectivamente (30). De estos genes, la mayoría de los genes que están sub expresados tienen un motivo de unión a CTCF en el sitio de inicio a la transcripción, por el contrario los genes que se sobre expresan no tienen sitio de unión a CTCF pero se encuentran en dominios cuya frontera los separa de potenciadores activos (30). Estos datos sugieren que en el caso de los genes sub expresados, CTCF podría regular la expresión de genes al evitar la oclusión por nucleosomas en el sitio de inicio a la transcripción o evitando la metilación del DNA en el promotor, asimismo estas evidencias sugieren que CTCF es un elemento importante en el establecimiento de fronteras entre dominios delimitando la acción de los potenciadores. Sin embargo, con los datos experimentales que se han desarrollado hasta el momento, desconocemos cuántos genes se desregulan directamente por los cambios en la estructura en dominios, cuántos genes se desregulan porque CTCF tiene un papel como factor de transcripción y por último desconocemos qué genes se desregulan de manera indirecta. En este sentido, llama la atención que la degradación de CTCF no altera la disposición de los compartimentos, es decir que las zonas de eucromatina y heterocromatina se mantienen, sugiriendo que CTCF no es una proteína que participe como aislador o barrera de compartimentos. Sin embargo es posible que CTCF participe en el aislamiento de estados cromatínicos en conjunto con otros factores proteicos desconocidos.

CTCF tiene dominios de unión a RNA, que al mutarse disminuyen la capacidad de CTCF para unirse a la cromatina, produciendo un incremento de interacciones intra-dominio y desregulación de la expresión de una proporción de genes. Estos datos, indican que los RNAs que se unen a CTCF contribuyen a la regulación de la topología genómica y a la transcripción (32). En conjunto, estos elementos implican un nivel mayor de complejidad que existe en el núcleo celular para regular la topología y la expresión de genes.

Como se mencionó, CTCF y el anillo de cohesina colocalizan en la cromatina y estructuran la base de algunos loops y fronteras (33, 34). Al eliminar la subunidad de cohesina Rad21, los dominios desaparecen, sin embargo a nivel transcripcional solo el 14% de genes muestran cambios en su expresión. El

60% de los genes se sobre expresa, sugiriendo que el papel principal de la cohesina como estructurador de dominios es el bloqueo de la interacción entre promotores y potenciadores que están en distintos dominios (35). Efectos similares se han observado al eliminar a la proteína Nipbl, cuya función es depositar al complejo cohesina en la cromatina, en hepatocitos de ratón, y también deletando la subunidad Scc1 del complejo cohesina en células HeLa (31, 36). Sin embargo, existen evidencias de que la cohesina puede mediar interacciones entre promotores y potenciadores durante procesos de diferenciación terminal (37). Por lo cual probablemente la cohesina tenga distintas funciones tanto como formador de dominios y como mediador de interacciones entre promotores y elementos de regulación.

Si bien CTCF y cohesina son proteínas que estructuran a los dominios, en ausencia de estas proteínas, un porcentaje pequeño de dominios no se afectan, por lo que deben existir otros componentes moleculares involucrados en la organización del genoma en dominios, que aún no se han descrito. Aunque algunos estudios demuestran que la alteración de las fronteras provoca la desestructuración de los dominios y cambios en la expresión de genes, no se ha analizado si es la transcripción en las fronteras o al interior de los dominios, lo que fomenta la organización genómica.

3. EVIDENCIAS SOBRE LA REGULACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN 3D DEL GENOMA POR LA TRANSCRIPCIÓN

Las fronteras son elementos fundamentales para el establecimiento de los dominios y en ellas existen elementos genómicos que sugieren una alta actividad transcripcional (6). Inicialmente esta característica se describió en fronteras de ratón y humano. Actualmente diversos estudios muestran que las fronteras en otros organismos también tienen transcripción activa. En este sentido se ha propuesto que la transcripción puede modular a la organización del genoma en dominios y que es un mecanismo conservado evolutivamente.

3.1 La transcripción establece a los dominios en procariontes

En la bacteria *Caulobacter crescentus* el 74% de las fronteras de los dominios muestran alta actividad transcripcional y al inhibir la elongación de la transcripción con rifampicina, las fronteras se desestabilizan. Sin embargo, este dato no asegura que la transcripción regule de manera directa la estructura de los dominios. Para demostrar que la transcripción es fundamental en el establecimiento

de fronteras, el grupo de Michael T. Laub insertó un gen con alta actividad transcripcional que se localiza en una frontera, el gen *rsaA*, a una región de baja actividad transcripcional al interior de un dominio. El resultado obtenido es la formación de una frontera en *Caulobacter crescentus* (38, 39).

En *Bacillus subtilis* el 60% de las fronteras muestran alta expresión de genes e interesantemente el 30% de las fronteras corresponden a elementos de DNA adquiridos por transferencia horizontal, con bajos niveles de dinucleótidos GC en comparación con el resto del genoma y ocupados por el activador transcripcional Rok (40). Esto coincide con datos de otros organismos en donde no hay elementos que sugieran una alta actividad transcripcional pero que tienen otras características, aún no descritas, que contribuyen en la estructuración del genoma. En ambas especies de bacterias, la transcripción es relevante para el establecimiento de las fronteras de dominios, pero se sigue desconociendo si este mecanismo es suficiente para dirigir la formación de dominios en otros organismos procariontes.

3.2 La transcripción establece a los dominios en eucariontes

La presencia de dominios también se ha reportado en otros organismos eucariontes además de los mamíferos, como son *S.cerevisiae*, *S. pombe*, *C. elegans*, *A. thaliana*, *Oryza sativa* y *Drosophila*. En todos ellos las fronteras de los dominios muestran marcas de histonas activas y una alta actividad transcripcional. Con excepción de *Drosophila*, estos organismos no tienen una proteína homóloga a CTCF por lo que se ha propuesto que es la transcripción y no proteínas estructurales, quien dirige a la organización del genoma (11-14).

3.2.1 *Drosophila*

Las fronteras que se han estudiado con mayor detalle en organismos diferentes a mamíferos, son las de *Drosophila*. Las proteínas que están presentes en estas fronteras son RNA pol II, ISWI, BEAF-32, CP190, las marcas de histonas H3K27ac, H3K4me1, H3K4me3, H3K36me3, H4K16ac y genes constitutivos (41). Los genes que se encuentran en las fronteras de dominios en *Drosophila*, tienen niveles de transcripción más altos que los genes localizados al interior de los dominios (41).

En cuanto a CTCF, existen evidencias en la literatura donde se reporta que en líneas celulares embrionarias de *Drosophila*, CTCF está enriquecido en fronteras (42) y otras en las que este no parece ser el caso (41). Un estudio del año 2019, reporta que el enriquecimiento de CTCF en las fronteras de células embrionarias no es significativo, pero al diferenciar las células a linajes neurales, estas

células diferenciadas si tienen enriquecimiento de CTCF en las fronteras (43). Otro estudio en células embrionarias S2R+, muestra que la frontera del gen *Notch*, está enriquecida en CTCF, y al eliminar los sitios de unión por CRISPR se desestructura el dominio (44).

Para explorar si la transcripción o la proteína estructural CTCF, es quien organiza a los dominios, se necesitaría realizar un experimento en donde se inhiba la transcripción localmente para determinar si esto es suficiente para desestabilizar a un dominio. Por otro lado, se podría abatir a CTCF en células embrionarias para evaluar si existe o no un cambio en la organización de los dominios dado que CTCF no parece enriquecido en las fronteras de este tipo celular. Si ahora estas células se diferencian a células neurales, dónde CTCF sí está enriquecido en las fronteras, esperaríamos encontrar alteraciones de los dominios y quizá deficiencia en la diferenciación. Estos escenarios, sugieren que la organización del genoma y su relación con la transcripción es altamente compleja, y que dependiendo del tipo celular o estadio del desarrollo pudiera influir más la transcripción o más la contribución de proteínas estructurales en la organización del genoma, o bien, pueden ser procesos interdependientes. Asimismo, esta relación podría ser locus específico, es decir que en las fronteras existan mecanismos heterogéneos que regulen la expresión o la estructura, lo cual explicaría la relevancia de CTCF en la frontera del gen *Notch*, donde CTCF estructura al dominio pero contradice las evidencias que señalan que CTCF no está enriquecido en fronteras.

Un fenómeno que se ha explorado en *Drosophila* para tratar de entender cómo la transcripción y la estructura 3D del genoma se relacionan, es el estímulo de células embrionarias a choque de calor. Cuando se exponen las células embrionarias Kc167, por 20 minutos a un choque de calor, ocurre un cambio de expresión transcripcional en donde los genes que se estaban expresando pierden la unión de la RNA pol II y se silencian rápidamente, y solo los genes de respuesta a estrés térmico como los factores de choque de calor (Heat Shock Factors, HSF), se expresan de manera abundante (45). Esto va acompañado por una disminución de proteínas estructurales en las fronteras entre los dominios, de tal forma que los contactos inter-dominio aumentan. También, las marcas de cromatina activa disminuyen y se gana H3K27me3, que denota cromatina silenciada por el complejo Polycomb (45). Dado que el choque de calor produce que la mayoría de los genes se silencien transcripcionalmente y las fronteras de los dominios pierden estructura, se podría sugerir que

la transcripción es el modulador de la organización del genoma. Para probar esta hipótesis, se incubó a las células con triptolide, un inhibidor del inicio de la transcripción que disminuye el enriquecimiento de la RNA pol II en promotores, el resultado mostró un aumento de las interacciones inter-dominios y desestabilización de las fronteras, efectos que son similares a los que causa el choque de calor. Con estas evidencias los autores de este trabajo sugieren que es la transcripción quien modula a la organización del genoma (45). Sin embargo, estos experimentos no descartan la posibilidad de que al inhibir la transcripción de todo el genoma, se pierda algún RNA que codifique a una proteína, o bien un RNA no codificante, importantes en la estructuración del genoma. Tampoco se descarta que sea la Pol II la que confiera estructura al genoma y no la transcripción *per se*, por lo que la pregunta se mantiene vigente.

En otros trabajos también se ha inhibido la transcripción para tratar de determinar si este proceso modula la organización 3D del genoma. Sometiendo a células embrionarias de *Drosophila* a triptolide, como en el trabajo de Li et al. 2015 (45), se determinó que las interacciones entre los compartimentos A-B y B-B aumentan, y disminuyen las interacciones entre A-A, reflejado en una ganancia de interacciones de larga distancia y disminución de las interacciones de corta distancia (11). Asimismo el tratamiento con flavopiridol, un inhibidor de la elongación de la transcripción, que no afecta la unión de la RNA pol II a los promotores, produce que los contactos al interior de estructuras llamadas mini-dominios disminuyan, estas estructuras son interacciones mediadas por la RNA pol II activa, cohesina y condensina II, que se forman entre el sitio de inicio de transcripción con el sitio de terminación de la transcripción de un gen que se está elongando (46).

La elongación de la transcripción puede tener un efecto en la modulación de la organización del genoma a nivel de los mini-dominios, por lo tanto, desconocemos si la elongación de la transcripción influye en la estructura de los dominios topológicamente asociados.

3.2.2 Mamíferos

En diversas líneas celulares de ratón y humano se ha caracterizado que las fronteras de los dominios están enriquecidas en varios elementos que incluyen transcripción activa, marcas de histonas de cromatina accesible, genes constitutivos, ZNF143, YY1, RNA pol II, cohesinas y CTCF (6,7). Muchos estudios en mamíferos muestran que la delección, inversión o duplicación de una frontera entre dominios impactan en la expresión de genes, como se

describió en la sección “Los TADs como reguladores de la transcripción”.

En mamíferos no hay una demostración experimental donde se evidencie de manera directa que es la transcripción el proceso que dirige a la topología del genoma, aunque diversos estudios han inhibido la transcripción de manera general para evaluar si ocurren cambios en la topología (32, 47). Un estudio que quiso demostrar este fenómeno, utilizó un modelo de diferenciación de ESC de ratón a células neurales. En este estudio se encontraron tres tipos de fronteras en ambos tipos celulares; fronteras con CTCF-cohesina, fronteras sin CTCF y fronteras que no tienen características de transcripción activa (47). La mayoría de los dominios están conservados entre ambos tipos celulares. Al explorar las características de las fronteras de los dominios que son específicos de cada tipo celular se encontró que exhiben una alta actividad transcripcional, sugiriendo que la transcripción conduce a la formación de dominios. Para demostrar lo anterior, se dirigió una dCas9-RNA pol II a tres genes transcripcionalmente inactivos en ESC de ratón con la hipótesis de que la transcripción de estos genes fomentará el establecimiento de una frontera. Con este sistema los genes se expresan de 10 a 20 veces más respecto al control, sin embargo, no se observó la formación de nuevas fronteras (47). Este experimento muestra que la transcripción *per se*, en mamíferos, no es suficiente para la estructuración del genoma. Un aspecto importante a considerar es que la sobreexpresión de los genes a los que se dirigió la dCas9-RNA pol II no causa la diferenciación celular, por lo que quizá algún elemento expresado durante este proceso, sea necesario para el establecimiento de los dominios. Asimismo, sería interesante conocer el conjunto de proteínas de una frontera específica de células neurales y compararlas con las proteínas que se localizan en esa región pero en ESC de ratón, para saber qué proteínas son importantes en la formación de una frontera en un tipo celular y en otro, así como los factores compartidos entre ambos. Recordemos que en *Caulobacter crescentus* la transcripción sí dirige el establecimiento de una frontera, entonces la interdependencia entre la organización 3D del genoma y la transcripción en mamíferos, parece ser más compleja que en procariontes, y a la fecha no es claro si es la transcripción quien dirige la topología o si es la topología quien dirige a la transcripción. Por las evidencias que hasta ahora se han descrito, parece que hay elementos que sí tienen un papel global en la organización del genoma, como CTCF y cohesina, pero también hay evidencias en regiones específicas del genoma donde la delección de estos

elementos no afecta a las fronteras de dominios, así como fronteras que no tienen estos elementos proteicos ni características de transcripción activa (6, 30, 47, 48).

4. RELACIÓN ENTRE LA ORGANIZACIÓN 3D DEL GENOMA Y LA TRANSCRIPCIÓN EN EL CIGOTO

Un modelo muy interesante que se ha usado para entender cómo surge la organización del genoma y su relación con la transcripción, es el cigoto. El genoma cigótico se forma de dos tipos celulares haploides con características particulares y transcripcionalmente inactivos (49, 50). La fusión de estos genomas implica que en un punto particular del desarrollo se deberán establecer las estructuras tridimensionales del nuevo genoma. Existen reportes en ratón, *Drosophila* y en pez cebra, que describen la organización del genoma en TADs y compartimentos durante diversas etapas del desarrollo embrionario temprano y su relación con la transcripción. El objetivo de esta sección es describir cómo surge la topología del genoma en cada uno de estos organismos, examinar si la transcripción tiene o no un papel importante en esta estructuración y finalmente detectar las diferencias que existen entre organismos.

El cigoto en ratón se forma con un genoma paterno transcripcionalmente silenciado y empaquetado en protaminas, con solo el 2% de su genoma ocupado por proteínas histonas. Curiosamente, aunque no hay transcripción en el genoma paterno, éste se organiza en dominios y compartimentos, incluso algunas regiones muestran enriquecimiento de CTCF y cohesina (49, 51, 52). También, existen genes inactivos transcripcionalmente que se encuentran altamente enriquecidos en RNA pol II y presentan interacciones intra-génicas. En este escenario la RNA pol II podría tener una función estructural sin necesidad de la actividad transcripcional (46, 52).

La organización del genoma materno de ratón, se ha explorado en ovocitos maduros, revelando que el genoma en estas células carece de dominios y compartimentos (50, 53, 54). Cuando ocurre la fertilización, los genomas parentales se encuentran espacialmente segregados y su organización es diferente hasta la etapa de 8 células, donde los dominios y compartimentos se establecen (53, 54). Un aspecto que llama la atención es que, aunque el establecimiento de los compartimentos es gradual, en el genoma paterno se detectan con mayor eficiencia desde etapas tempranas del desarrollo, en comparación con el genoma materno. Dado que en las células germinales, el

genoma paterno exhibe dominios y en el materno están ausentes, se ha sugerido que después de la fertilización el genoma materno forma los compartimentos *de novo*, mientras que en el genoma paterno los compartimentos se podrían establecer por herencia, es decir que los compartimentos se forman con base en la estructura establecida en los espermatozoides (54). Comparando los compartimentos de embriones con los compartimentos del genoma paterno, se logran identificar regiones que se reorganizan. Principalmente regiones que cambian del compartimento B al compartimento A, estas regiones contienen genes que codifican a factores de pluripotencia. También hay genes que cambian del compartimento A al B, como el gen *Hook1*, que tiene una función en la producción de espermatozoides (50). Las fronteras entre los dominios de espermatozoides y embriones, muestran un enriquecimiento de marcas de histonas de cromatina activa, CTCF y cohesina (50).

La activación genómica del cigoto es un proceso biológico que ocurre durante la embriogénesis temprana, por medio del cual se activa por primera vez la transcripción. Para determinar si este evento está relacionado con el establecimiento de los compartimentos y dominios, se han realizado experimentos en los que embriones de dos células, son incubados con α -amanitina, un inhibidor que la RNA pol II que impide la unión al DNA. En este contexto, las estructuras del genoma no se ven afectadas, por lo que la transcripción no es un factor que parezca determinante en la organización 3D del genoma (50, 53).

Al igual que en otros modelos, se ha sugerido en *Drosophila*, que el principal conductor de la organización del genoma es la transcripción. Esta hipótesis se basa en que los dominios se detectan en etapas posteriores a la activación del genoma, y coinciden con un enriquecimiento gradual de la RNA pol II en las fronteras (55). En *Drosophila*, al incubar embriones con los inhibidores de la transcripción α -amanitina y con triptolide, se siguen detectando los dominios, sugiriendo al igual que en los embriones de ratón, que el establecimiento de los dominios ocurre por un proceso independiente a la transcripción (55). Sin embargo, los dominios de los embriones tratados con los inhibidores de la transcripción, ganan contactos inter-dominios mientras que los contactos intra-dominio disminuyen. Los autores de este trabajo sugieren que si bien la transcripción no es un proceso elemental en la estructuración de los dominios, si contribuye a limitar a los contactos al interior de cada dominio (55). Una proteína que muestra enriquecimiento en las fronteras de los embriones de mosca, en una etapa del desarrollo donde los dominios comienzan

a formarse es el factor de transcripción Zelda. En embriones con abatimiento de esta proteína, se observa que las fronteras desaparecen, por lo que este factor puede ser relevante para el establecimiento de la topología genómica de *Drosophila*, sin embargo, no todas las fronteras requieren de Zelda para establecerse (55).

En pez cebra, el genoma de los cigotos que aún no han pasado por la activación genómica, se organiza en compartimentos y dominios, las fronteras de los dominios están enriquecidas con CTCF, genes constitutivos y marcas de histonas de cromatina accesible.

De forma interesante, cuando ocurre la activación genómica del cigoto, la topología del genoma se pierde dramáticamente, y se establecen nuevamente de manera gradual conforme avanza el desarrollo (56).

Estas evidencias de diferentes tipos de organismos, en el establecimiento de las estructuras topológicas, nos sugieren que la transcripción tiene una relación compleja con la organización 3D del genoma y que ésta puede tener una función más o menos relevante dependiendo de la especie en estudio. A la fecha no podemos asegurar que la transcripción sea el proceso suficiente y necesario que dirige a la organización del genoma durante el desarrollo del cigoto en todas las especies y seguramente actúa junto con otros elementos que contribuyen a estructurar el genoma, como es el caso de la proteína Zelda en *Drosophila*. Por otro lado, varias evidencias sugieren que existen particularidades dependiendo del locus evaluado, con lo cual, las reglas generales que determinan la organización 3D del genoma todavía se desconocen.

5. RELACIÓN ENTRE LA ORGANIZACIÓN 3D DEL GENOMA Y LA REPLICACIÓN

En ratón, se han realizado experimentos para estudiar la conformación tridimensional del genoma en embriones sometidos al tratamiento con el inhibidor de la replicación afidicolina. A diferencia de lo observado con los inhibidores de la transcripción, que no afectan del todo la estructura del genoma, el bloqueo de la replicación conduce a la pérdida de dominios, sugiriendo que este proceso contribuye en el establecimiento de estas estructuras genómicas. Se ha propuesto que esto puede deberse a que las proteínas estructurales que se unen al DNA, acceden con facilidad a la cromatina durante el proceso de replicación y probablemente en los embriones de dos células, la replicación facilite el reemplazo de variantes de histonas o modificaciones de histonas activas, lo cual podría ser relevante para establecer a los dominios y compartimentos (50).

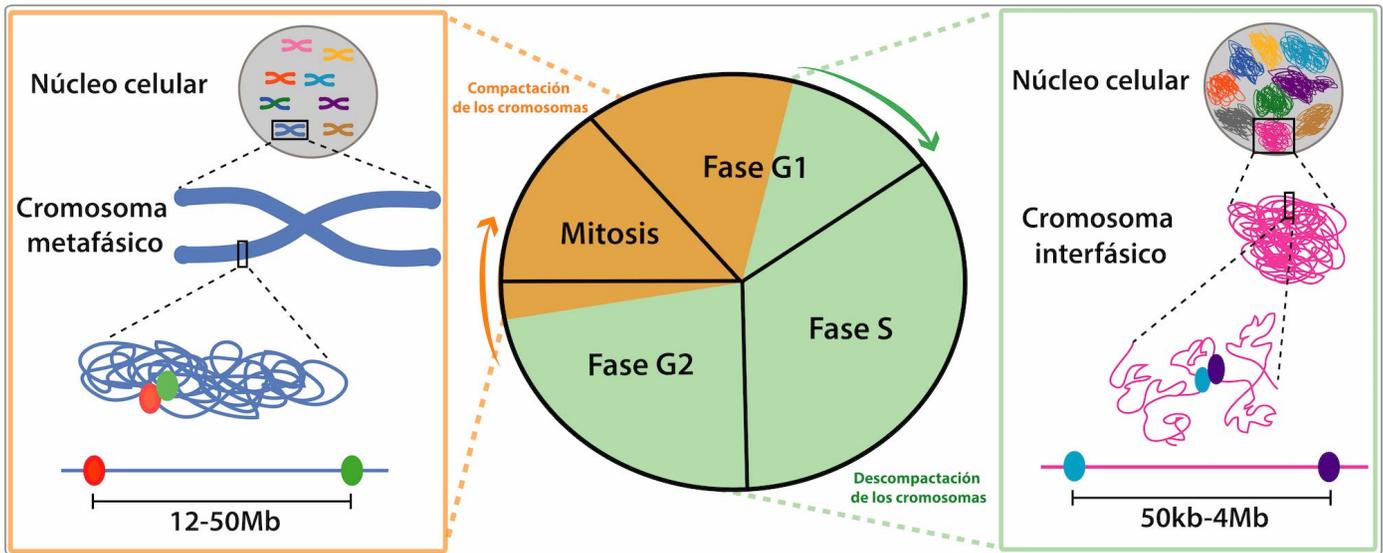


Figura 3. Dinámica de la estructura 3D del genoma durante el ciclo celular. Durante las fases del ciclo celular, ocurren cambios en las distancias de los contactos entre regiones del genoma. Después de la mitosis los cromosomas se descompactan en la fase G1, dando lugar al establecimiento de los compartimentos, dominios e interacciones entre promotores y elementos regulatorios. Estas estructuras se mantienen desde una etapa de la fase G1 hasta G2 (región verde del ciclo celular), los contactos entre regiones pueden ir desde los 50kb hasta 4Mb aproximadamente (representados con el círculo azul y morado en un cromosoma interfásico). Los compartimentos y dominios se desestructuran por completo en la mitosis (región naranja del ciclo celular), dado que el cromosoma metafásico representa el nivel más alto de compactación del genoma, se fomentan interacciones de largo alcance, de 12-50Mb aproximadamente (representados con el círculo rojo y verde en un cromosoma metafásico).

Durante la replicación existen dominios genómicos que se replican tempranamente y otros que lo hacen de manera más tardía. Estos dominios con distintos momentos de replicación corresponden a dominios topológicamente asociados y son unidades estables durante la síntesis del DNA. Los dominios que se replican de manera temprana se localizan en compartimentos tipo A, mientras que los dominios de replicación tardía se encuentran en compartimentos B (57). Durante la etapa de mitosis éstos se desestructuran y se re-establecen en la fase G1 temprana del ciclo celular, permitiendo que los contactos entre genes y elementos de regulación vuelvan a formarse, dando inicio a los procesos de transcripción y silenciamiento de genes (Fig. 3). Respecto a los compartimentos, en contraste a los TADs, la compartimentalización es débil durante la fase G1 y aumenta hacia el inicio de la fase S, teniendo su máxima organización en la fase G2, justo antes de una completa pérdida de compartimentos en la mitosis (58).

Para tratar de entender cómo la replicación puede regular la topología del genoma, se ha explorado al dominio Dppa2/4. Las fronteras del dominio Dppa2/4 en mESC tienen enriquecimiento de CTCF y al deletar las fronteras de este dominio no se afecta el proceso de replicación. Contrariamente si se eli-

minan secuencias al interior del dominio, las cuales están enriquecidas con factores de transcripción y marcas de cromatina que incluyen a P300, H3K27ac, H3K4m1, H3K4m3, Med1, and OCT4, SOX2 y NANOG, se observa que el dominio cambia del compartimento A al B, las fronteras se desestabilizan y se pierde la transcripción del dominio. Este tipo de elementos tipo potenciadores se han nombrado ERCes (*Early Replication Control Element*) (59). Esto sugiere que hay regiones dentro de los dominios que contribuyen a la organización del genoma, la replicación y la transcripción, sin embargo estas características no se encuentran en todos los dominios del genoma, por lo que no podemos concluir que los ERCes regulen la replicación, la transcripción y la topología en todo el genoma.

A pesar de la información que se tiene hasta ahora sobre la relación entre los dominios con la replicación, no es claro cómo los dominios vuelven a formarse después de la mitosis, además desconocemos qué elementos son necesarios y suficientes para el restablecimiento de la topología genómica.

6. CONCLUSIONES

Los dominios topológicos son unidades estructurales que contribuyen a la regulación de la transcripción

y dependiendo de su tipo de cromatina, pueden replicarse de forma temprana o tardía. Estos dominios están conservados en un porcentaje alto entre tipos celulares, y hay dominios específicos en cada tipo celular. A la fecha no hay evidencias que sustenten que la transcripción o la replicación sean estrictamente necesarios para conformar a la topología del genoma y viceversa. Conocemos factores como CTCF, cohesina, marcas de histonas activas y elementos de replicación temprana que fomentan tanto la transcripción como la estructuración del genoma y el momento de la replicación. Sin embargo, aún desconocemos qué elementos son esenciales para coordinar estos procesos. A pesar de que se han descrito diversos elementos en las fronteras de los dominios, existen fronteras que no tienen enriquecimiento de CTCF y/o cohesina y fronteras que presentan niveles bajos o nulos de transcripción. Estas regiones con característi-

cas particulares no se han explorado, por lo que desconocemos qué otros elementos pueden estar fomentado la organización del genoma en dominios y cómo esto se relaciona con la transcripción y la replicación. Por las evidencias experimentales que se tienen hasta ahora, todo indica a que la topología, la transcripción y la replicación son procesos interdependientes y que existen particularidades dependiendo de la especie en estudio. Esto indica que al día de hoy, todavía desconocemos a todos los factores necesarios y suficientes que estructuran al genoma en tres dimensiones.

Agradecimientos

Karina Jácome-López es becaria de CONACyT (CVU 631104). Agradecemos al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT IN207319). 

REFERENCIAS

1. Cremer T, Cremer C. (2001) Chromosome Territories, Nuclear Architecture and Gene Regulation in Mammalian Cells. *Nat Rev Genet* 2:292-301.
2. Lieberman-aiden E, Berkum NL Van, Williams L, Imakaev M, Ragoczy T, Telling A, et al. (2009) Comprehensive Mapping of Long-Range Interactions Reveals Folding Principles of the Human Genome. *Science* 326:289-293.
3. Dixon JR, Gorkin DU, Ren B. (2016) Chromatin Domains: The Unit of Chromosome Organization. *Mol Cell* 62:668-680.
4. Bonev Boyan, Cavalli Giacomo (2016) Organization and function of the 3D genome. *Nat Rev Genet* 17:661-678.
5. Lupiáñez DG, Spielmann M, Mundlos S. (2016) Breaking TADs: How Alterations of Chromatin Domains Result in Disease. *Trends Genet* 32:225-237.
6. Dixon JR, Selvaraj S, Yue F, Kim A, Li Y, Shen Y, et al. (2012) Topological domains in mammalian genomes identified by analysis of chromatin interactions. *Nature* 485:376-380.
7. Hong S, Kim D. (2017) Computational characterization of chromatin domain boundary-associated genomic elements. *Nucleic Acids Res* 45:10403-10414.
8. Nora EP, Lajoie BR, Schulz EG, Giorgetti L, Okamoto I, Servant N, et al. (2012) Spatial partitioning of the regulatory landscape of the X-inactivation centre. *Nature* 485:381-385.
9. Lupiáñez DG, Kraft K, Heinrich V, Krawitz P, Brancati F, Klopocki E, et al. (2015) Disruptions of topological chromatin domains cause pathogenic rewiring of gene-enhancer interactions. *Cell* 161:1012-1025.
10. van Steensel B, Furlong EEM (2019) The role of transcription in shaping the spatial organization of the genome. *Nat Rev Mol Cell Biol* 20:327-337.
11. Rowley MJ, Nichols MH, Lyu X, Ando-Kuri M, Rivera ISM, Hermetz K, et al. (2017) Evolutionarily Conserved Principles Predict 3D Chromatin Organization. *Mol Cell* 67(5):837-852.e7.
12. Crane E, Bian Q, Mccord RP, Lajoie BR, Wheeler BS, Ralston EJ, et al. (2015) Condensin-driven remodelling of X chromosome topology during dosage compensation. *Nature* 523(7559):240-4.
13. Wang G, Becker C, Weigel D, Zaidem M, Wang C, Liu C. (2017) Genome-wide analysis of chromatin packing in *Arabidopsis thaliana* at single-gene resolution. *Genome Res*. 26:1057-1068.
14. Liu C, Cheng Y-J, Wang J-W, Weigel D. (2017) Prominent topologically associated domains differentiate global chromatin packing in rice from *Arabidopsis*. *Nat Plants* 3:742-748.
15. Ong C, Corces VG. (2014) CTCF : an architectural protein bridging genome topology and function. *Nat Publ Gr* 15(4):234-46.

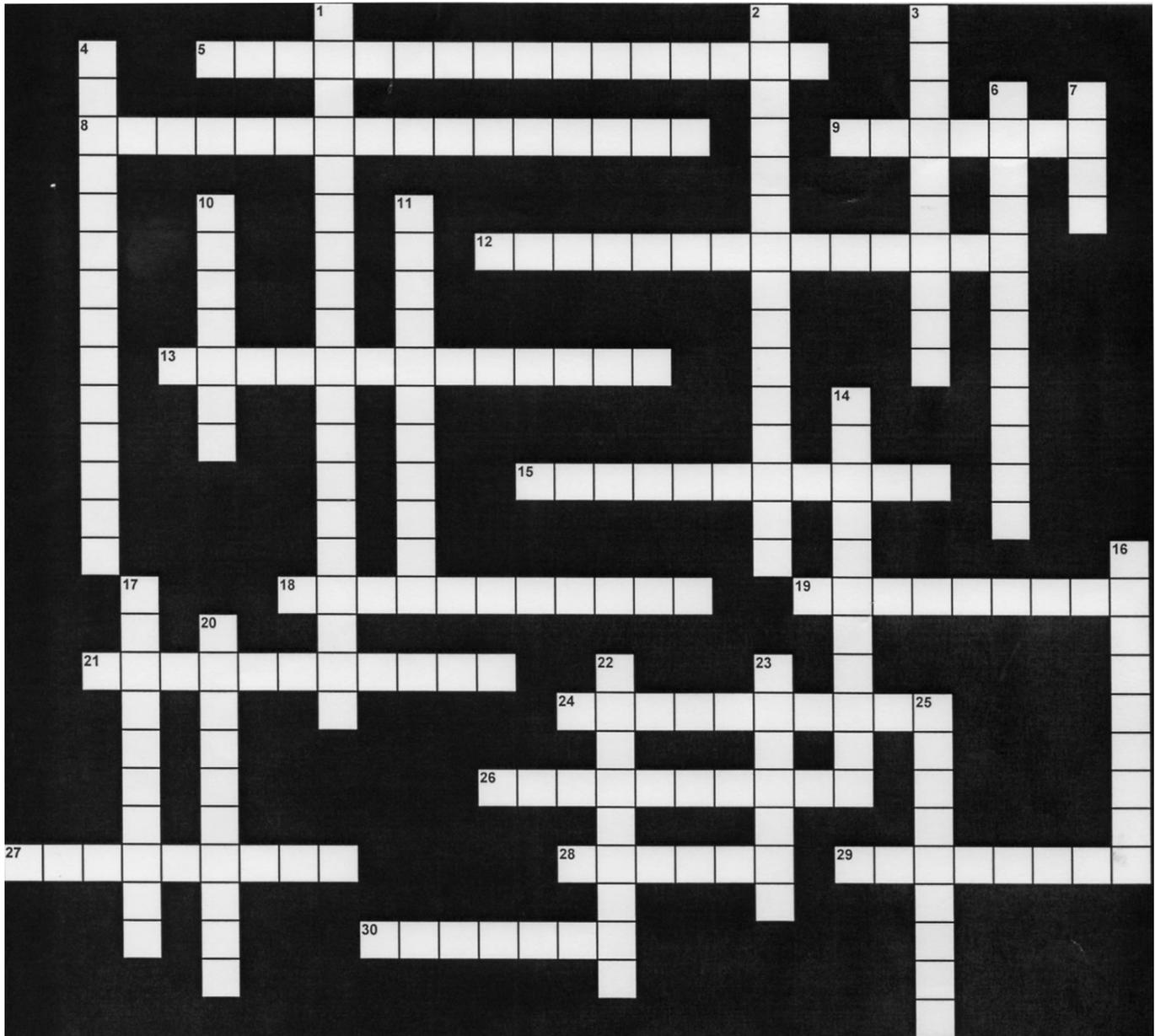
16. Merckenschlager M, Nora EP. (2016) CTCF and Cohesin in Genome Folding and Transcriptional Gene Regulation. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 17(1):17-43.
17. Hansen AS, Pustova I, Cattoglio C, Tjian R, Darzacq X. (2017) CTCF and cohesin regulate chromatin loop stability with distinct dynamics. *Elife* 6:1-10.
18. Whyte WA, Orlando DA, Hnisz D, Abraham BJ, Lin CY, Kagey MH, et al. (2013) Master transcription factors and mediator establish super-enhancers at key cell identity genes. *Cell* 153(2):307-19.
19. Kragestein BK, Spielmann M, Paliou C, Heinrich V, Schöpflin R, Esposito A, et al. (2018) Dynamic 3D chromatin architecture contributes to enhancer specificity and limb morphogenesis. *Nat Genet* 50(10):1463-73.
20. Spielmann M, Brancati F, Krawitz PM, Robinson PN, Ibrahim DM, Franke M, et al. (2012) Homeotic arm-to-leg transformation associated with genomic rearrangements at the PITX1 locus. *Am J Hum Genet* 91(4):629-35.
21. Flottmann R, Wagner J, Kobus K, Curry CJ, Savarirayan R, Nishimura G, et al. (2015) Microdeletions on 6p22.3 are associated with mesomelic dysplasia Savarirayan type. *J Med Genet* 52(7):476-83.
22. Franke M, Ibrahim DM, Andrey G, Schwarzer W, Heinrich V, Schöpflin R, et al. (2016) Formation of new chromatin domains determines pathogenicity of genomic duplications. *Nature* 538:265-269.
23. Despang A, Schöpflin R, Franke M, Ali S, Jerkovic I, Paliou C, et al. Functional dissection of the Sox9-Kcnj2 locus identifies nonessential and instructive roles of TAD rchitecture. (2019) *Nat Genet* 51(August):566562.
24. Flavahan WA, Drier Y, Liau BB, Gillespie SM, Venteicher AS, Stemmer-Rachamimov AO, et al. (2016) Insulator dysfunction and oncogene activation in IDH mutant gliomas. *Nature* 529:110-114.
25. Reddy J, Porteus MH, Fan ZPZP, Goldmann J, Weintraub AS, Lajoie BR, et al. (2016) Activation of proto-oncogenes by disruption of chromosome neighborhoods. *Science* 351:1454-1458.
26. Symmons O, Pan L, Remeseiro S, Aktas T, Klein F, Huber W, et al. (2016) The Shh Topological Domain Facilitates the Action of Remote Enhancers by Reducing the Effects of Genomic Distances. *Dev Cell* 39:529-543.
27. Narendra V, Rocha PP, An D, Raviram R, Skok JA, Mazzoni EO, et al. (2015) CTCF establishes discrete functional chromatin domains at the Hox clusters during differentiation. *Science* 347:1017-1021.
28. Fudenberg G, Imakaev M, Lu C, Goloborodko A, Abdennur N, Mirny LA. (2016) Formation of Chromosomal Domains by Loop Extrusion. *Cell Rep* 15(9):2038-49.
29. Nakahashi H, Kwon K-RK, Resch W, Vian L, Dose M, Stavreva D, et al. (2013) A genome-wide map of CTCF multivalency redefines the CTCF code. *Cell Rep* 3:1678-1689.
30. Nora EP, Goloborodko A, Valton AL, Gibcus J, Uebersohn A, Abdennur N, et al. (2017) Targeted degradation of CTCF decouples local insulation of chromosome domains from higher-order genomic compartmentalization. *Cell* 169:930-944.
31. Wutz G, Várnai C, Nagasaka K, Cisneros DA, Stocsits RR, Tang W, et al. (2017) Topologically associating domains and chromatin loops depend on cohesin and are regulated by CTCF, WAPL, and PDS5 proteins. *EMBO J.* 36:3573-3599.
32. Saldaña-Meyer R, Rodriguez-Hernaez J, Escobar T, Nishana M, Jácome-López K, Nora EP, et al. (2019) RNA Interactions Are Essential for CTCF-Mediated Genome Organization. *Mol Cell* 76:1-11.
33. Wendt KS, Yoshida K, Itoh T, Bando M, Koch B, Schirghuber E, et al. (2008) Cohesin mediates transcriptional insulation by CCCTC-binding factor. *Nature* 451:796-801.
34. Rao SSP, Huntley MH, Durand NC, Stamenova EK, Bochkov ID, Robinson JT, et al. (2014) A 3D map of the human genome at kilobase resolution reveals principles of chromatin looping. *Cell* 159:1665-1680.
35. Rao SSP, Huang SC, Glenn St Hilaire B, Engreitz JM, Perez EM, Kieffer-Kwon KR, et al. (2017) Cohesin Loss Eliminates All Loop Domains. *Cell* 171:305-320.
36. Schwarzer W, Abdennur N, Goloborodko A, Pekowska A, Fudenberg G, Loe-Mie Y, et al. (2017) Two independent modes of chromatin organization revealed by cohesin removal. *Nature* 551:51-56.
37. Rubin AJ, Barajas BC, Furlan-Magaril M, Lopez-Pajares V, Mumbach MR, Howard I, et al. (2017) Lineage-specific dynamic and pre-established enhancer-promoter contacts cooperate in terminal differentiation. *Nat Genet* 49(10):1522-8.
38. Le TBK, Imakaev M V., Mirny LA, Laub MT (2013) High-resolution mapping of the spatial organization of a bacterial chromosome. *Science* 342:731-734.

39. Le TB, Laub MT (2016) Transcription rate and transcript length drive formation of chromosomal interaction domain boundaries. *EMBO J.* 35:1582-1595.
40. Marbouty M, Le Gall A, Cattoni DI, Cournac A, Koh A, Fiche JB, et al. (2015) Condensin- and Replication-Mediated Bacterial Chromosome Folding and Origin Condensation Revealed by Hi-C and Super-resolution Imaging. *Mol Cell* 59:588-602.
41. Ulianov S, Razin S, Shevelyov Y. (2016) Active chromatin and transcription play a key role in chromosome partitioning into TADs. *Genome Res* 1:70-84.
42. Sexton T, Yaffe E, Kenigsberg E, Bantignies F, Leblanc B, Hoichman M, et al. (2012) Three-dimensional folding and functional organization principles of the *Drosophila* genome. *Cell* 148:458-472.
43. Chathoth KT, Zabet NR. (2019) Chromatin architecture reorganisation during neuronal cell differentiation in *Drosophila* genome. *Genome Res* 29:613-625.
44. Arzate-Mejía RG, Cerecedo-Castillo AJ, Guerrero G, et al. (2019) In situ dissection of domain boundaries affect genome topology and gene transcription in *Drosophila*. *bioRxiv* September 19, 2019.
45. Li L, Lyu X, Hou C, Takenaka N, Nguyen HQ, Ong CT, et al. (2015) Widespread Rearrangement of 3D Chromatin Organization Underlies Polycomb-Mediated Stress-Induced Silencing. *Mol Cell* 58:216-231.
46. Rowley MJ, Lyu X, Rana V, Ando-Kuri M, Karns R, Bosco G, et al. (2019) Condensin II Counteracts Cohesin and RNA Polymerase II in the Establishment of 3D Chromatin Organization. *Cell Rep* 26:2890-2903.
47. Bonev B, Mendelson Cohen N, Szabo Q, Fritsch L, Papadopoulos GL, Lubling Y, et al. (2017) Multiscale 3D Genome Rewiring during Mouse Neural Development. *Cell* 171:557-572.
48. Barutcu AR, Maass PG, Lewandowski JP, Weiner CL, Rinn JL. (2018) A TAD boundary is preserved upon deletion of the CTCF-rich *Firre* locus. *Nat Commun* 9:1-11.
49. Carone BR, Hung JH, Hainer SJ, Chou M Te, Carone DM, Weng Z, et al. (2014) High-resolution mapping of chromatin packaging in mouse embryonic stem cells and sperm. *Dev Cell* 30:11-22.
50. Ke Y, Xu Y, Chen X, Feng S, Liu Z, Sun Y, et al. (2017) 3D Chromatin Structures of Mature Gametes and Structural Reprogramming during Mammalian Embryogenesis. *Cell* 170:367-381.
51. Battulin N, Fishman VS, Mazur AM, Pomaznoy M, Khabarova AA, Afonnikov DA, et al. (2015) Comparison of the three-dimensional organization of sperm and fibroblast genomes using the Hi-C approach. *Genome Biol* 16:77.
52. Jung YH, Sauria MEG, Lyu X, Cheema MS, Ausio J, Taylor J, et al. (2017) Chromatin States in Mouse Sperm Correlate with Embryonic and Adult Regulatory Landscapes. *Cell Rep* 18:1366-1382.
53. Du Z, Zheng H, Huang B, Ma R, Wu J, Zhang X, et al. (2017) Allelic reprogramming of 3D chromatin architecture during early mammalian development. *Nature* 547:232-235.
54. Flyamer IM, Gassler J, Imakaev M, Ulyanov S V, Abdennur N, Razin S V., et al. (2017) Single-cell Hi-C reveals unique chromatin reorganization at oocyte-to-zygote transition. *Nat Publ Gr* 544:1-17.
55. Hug CB, Grimaldi AG, Kruse K, Vaquerizas JM. (2017) Chromatin Architecture Emerges during Zygotic Genome Activation Independent of Transcription. *Cell* 169:216-228.
56. Kaaij LJT, van der Weide RH, Ketting RF, de Wit E. (2018) Systemic Loss and Gain of Chromatin Architecture throughout Zebrafish Development. *Cell Rep.* 24:1-10.
57. Pope BD, Ryba T, Dileep V, Yue F, Wu W, Denas O, et al. (2014) Topologically associating domains are stable units of replication-timing regulation. *Nature* 515:402-405.
58. Nagano T, Lubling Y, Várnai C, Dudley C, Leung W, Baran Y, et al. (2017) Cell-cycle dynamics of chromosomal organization at single-cell resolution. *Nature* 547:61-67.
59. Sima J, Chakraborty A, Dileep V, Fraser P, Ay F, Gilbert DM, et al. (2019) Identifying cis Elements for Spatiotemporal Control of Mammalian DNA Replication Article Identifying cis Elements for Spatiotemporal Control of Mammalian DNA Replication. *Cell* 176:816-830.

CRUCIBIOQ[®]

LAS VITAMINAS EN EL METABOLISMO

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



HORIZONTALES

5 Algunas vitaminas al consumirse en exceso conducen a este cuadro, por ejemplo, la vita-

mina A puede ocasionar problemas dérmicos y defectos congénitos, mientras que el ácido ascórbico puede generar trastornos gastrointestinales.

8 Nombre del daño ocasionado en las membranas por la presencia de los radicales libres del

oxígeno y que es inhibido por la presencia de la vitamina E.

- 9 Entre otras reacciones esta vitamina participa en la ruta de la gluconeogénesis como coenzima de la carboxilasa del piruvato a través de un enlace amida con el grupo ϵ -amino de un residuo de lisina y transportando CO_2 para la síntesis del oxalacetato con la consecuente hidrólisis del ATP.
- 12 Son enzimas que participan en reacciones de oxido-reducción y que tienen como grupo prostético nucleótidos de flavina.
- 13 En esta clasificación quedan incluidas las vitaminas: tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina, ácido pantoténico, biotina, ácido fólico, cianocobalamina y ácido ascórbico; algunos investigadores incluyen a la colina y al inositol.
- 15 Es sintetizada por el organismo a partir de filoquinona presente en la dieta vegetal, es la forma activa de la vitamina K, actúa como coenzima de la carboxilasa que convierte al glutamato en gamma-carboxigluamato (Gla) en proteínas que son factores de coagulación, su presencia propicia la fijación del calcio con lo que se permite la coagulación sanguínea.
- 18 Molécula que se une a la tiamina para participar como coenzima de la piruvato descarboxilasa, además intervenir en la síntesis de acetil CoA en el ciclo de los ácidos tricarbóxicos, entre otras.
- 19 Son indispensables para el funcionamiento de muchas enzimas, en su composición intervienen vitaminas como tiamina, niacina, riboflavina, ácido pantoténico, piridoxina, biotina, entre otras.
- 21 Es identificada como la vitamina B_2 forma parte de la estructura del FMN y FAD, en esta porción se realiza la reacción de oxido-reducción.
- 24 Es un factor fundamental en la hidroxilación de los aminoácidos aromáticos, como ejemplos importantes son su participación como coenzima de la hidroxilasa de la fenilalanina para producir tirosina y de la hidroxilasa de tirosina para producir al neurotransmisor DOPA.
- 26 Identificada como la vitamina B_6 , forma bases de Schiff en reacciones con aminotransferasas y su deficiencia se ha asociado con anemia hipocrómica microcítica debido a que su forma fosforilada es indispensable para la síntesis del grupo hemo.
- 27 Vitamina que en la membrana puede reaccionar con un radical lipoperoxilo (ROO^\bullet) y formar un radical libre, pero el electrón desapareado queda deslocalizado en el anillo aromático de su estructura y al reaccionar ante el ácido as-

córbico forma el radical semidehidroascórbico que en presencia de NADH pasa a NAD^+ .

- 28 El ácido pteroilglutámico o _____ cuando se encuentra en su forma reducida como ácido tetrahidrofólico es un transportador de grupos con un átomo de carbono, es indispensable para la síntesis de bases purínicas y por ende de los ácidos nucleicos así como para la división y crecimiento celular rápido que ocurre en la infancia y embarazo. Su deficiencia afecta principalmente la médula ósea, un sitio de recambio celular rápido, se forman células sanguíneas largas o sin forma regular o que conduce a la anemia megaloblástica.
- 29 En su forma β es precursor del retinol que por una oxidación de alcohol a aldehído se produce retinal importante para la producción de una visión adecuada, la deficiencia del precursor es responsable de ceguera nocturna.
- 30 El pirofosfato de _____ es la forma activa de la vitamina B_{12} , participa como coenzima de reacciones de descarboxilación (entre otras la piruvato descarboxilasa y la α -cetoglutarato deshidrogenasa) su ausencia es responsable de polineuritis, de la enfermedad conocida como beriberi que ocasiona retención de líquidos, parálisis y riesgo de muerte y del síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad con trastornos mentales, amnesia anterógrada, etc. muy frecuente en pacientes alcohólicos.

VERTICALES

- 1 En el complejo I de la cadena de transporte de electrones en los organismos eucariotas intervienen las _____ que poseen núcleos con dos o cuatro átomos de hierro con un número igual de iones sulfuro, son intermediarios en las reacciones que transfieren electrones.
- 2 Conocida como la vitamina B_{12} , posee una estructura compleja en donde el Co^{+3} está en el centro de una estructura anular, la corrina, sólo la pueden producir pocos microorganismos intestinales, la anemia perniciosa se produce porque los individuos con esta enfermedad no producen adecuadamente el factor intrínseco que es esencial para su absorción.
- 3 El ácido _____ o niacina se sintetiza en el humano a partir de una dieta vegetal, de cereales y de la degradación del triptófano, es constituyente de los nucleótidos NAD y NADP y su deficiencia es responsable de la pelagra.

- 4** Se produce en la piel cuando el 7-deshidrocolesterol es irradiado con luz ultravioleta, posteriormente ante dos hidroxilaciones en hígado y riñón se sintetiza la hormona que regula el metabolismo del Ca^{++} .
- 6** A este término se asocian 4 vitaminas: 1) la que proporciona el pigmento visual al ojo, 2) la que interviene en el metabolismo del calcio, 3) la protectora de los lípidos de la membrana por la acción de los radicales libres y 4) la que participa en el proceso de la coagulación.
- 7** Siglas del dinucleótido reducido en donde el anillo tipo piridina es proporcionado por la niacina la cual es sintetizada por el triptófano; una dieta pobre de este aminoácido limita la capacidad de síntesis de la vitamina.
- 10** El piruvato es convertido en la matriz mitocondrial en acetil-CoA con la participación de tres enzimas y cinco coenzimas, el ácido _____ es la coenzima que cataliza la transferencia del grupo acetilo a la CoASH.
- 11** La coenzima A (CoASH) está constituida por: 3'-fosfoadenosina difosfato unida a una vitamina, el ácido _____ por un enlace éster fosfato y a él se le une y β -mercaptoetilamina mediante un enlace amida, la función que tiene esta estructura es la de intervenir en la transferencia de grupos acilo.
- 14** Enzima que rompe enlaces peptídicos del fibrinógeno en la sangre y forma fibrina presente en el coágulo, la deficiencia de la vitamina K retarda el proceso de coagulación y en un proceso quirúrgico puede presentar problemas importantes.
- 16** Enfermedad ocasionada por un defecto en la síntesis de la colágena ya que la hidroxilación de la prolina y la lisina en retículo endoplásmico se ve bloqueada por la ausencia de la vitamina C lo que ocasiona hemorragias, dolor muscular, daño óseo, etc. era frecuentemente padecida por los marinos con grandes temporadas en altamar.
- 17** Es un transportador liposoluble de electrones que participa en los complejos I, II y III del sistema de transporte electrónico mitocondrial; molécula que puede encontrarse en 3 formas: totalmente oxidada, semi-reducida y totalmente reducida.
- 20** La vitamina que se sintetiza sobre la piel es precursor de este metabolito.
- 22** El _____-5-fosfato es la forma coenzimática de la vitamina B6 interviene en las reacciones de transaminación como los pares oxalacetato-aspartato y piruvato-alanina, además de participar en reacciones de racemización y descarboxilación.
- 23** El β -caroteno que se consume en la dieta humana (zanahoria, brócoli, espinaca, entre otros) es el precursor del _____, la deficiencia de esta vitamina puede ser responsable de algunos problemas en la visión; la dosis diaria recomendada es de 5,000 UI para los adultos y de 1,000 a 3,000 UI para los niños.
- 25** Ácido que es indispensable para la hidroxilación de la prolina y la lisina participantes en la síntesis de la colágena, además de que contribuye junto con la vitamina E en la defensa contra los radicales libres.

¡ES LA HORA DE REPRODUCIRSE! LA DINÁMICA MORFOLÓGICA DE LOS PEROXISOMAS

Karla Itzel Soriano Rodríguez

Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, CdMx.

Los peroxisomas son orgánulos presentes en eucariotas, definidos físicamente por una bicapa lipídica. Contienen numerosas enzimas implicadas en el metabolismo oxidativo de lípidos, carbohidratos, aminoácidos y purinas; también cuentan con enzimas antioxidantes que regulan a especies reactivas de oxígeno en la célula. Estos orgánulos son realmente versátiles en cuanto a función y morfología se refiere, la cual depende del organismo al que pertenezcan o incluso el tipo celular y tejido en que se encuentren. Los hongos proveen un excelente ejemplo de dicha versatilidad, para estos organismos en procesos de reproducción sexual los peroxisomas son indispensables para generar y madurar correctamente sus esporas sexuales, gracias a la movilización de compuestos que sirven como reservas energéticas para el hongo (1).

Podospora anserina (*P. anserina*) es un hongo que se caracteriza porque su espora es una estructura especial llamada ascospora, la cual está formada por 8 células contenidas en una estructura especializada llamada asca. La ascospora se forma por los procesos de meiosis y crecimiento del asca, seguidos por una mitosis postmeiótica; dejando así una ascospora con 8 células en su interior (Fig. 1) (2).

La exposición de la célula a condiciones de estrés ha sido la base de estudio de la dinámica de estas estructuras, un ejemplo clásico de esto en el reino fungi es la exposición de levaduras a un medio rico en metanol que induce la formación de un solo peroxisoma muy grande, o bien un medio rico en ácidos grasos le provoca la formación de muchos peroxisomas pequeños. Sin embargo, el entorno

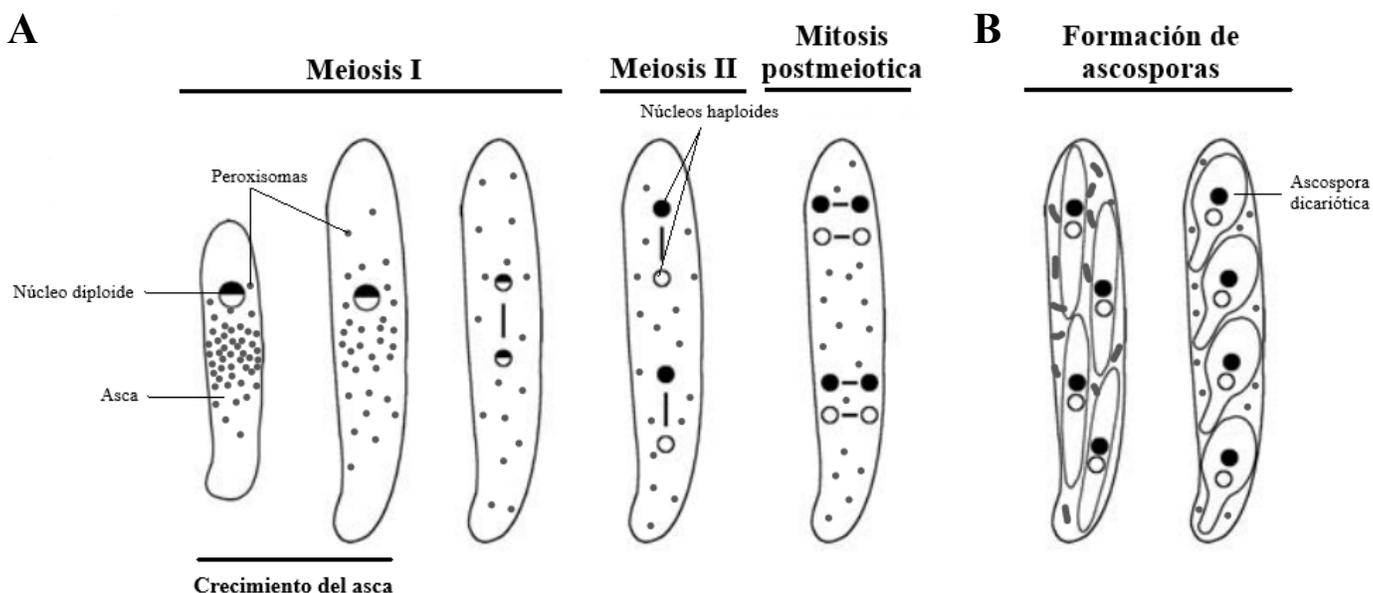


Figura 1. Etapas en el crecimiento y desarrollo del asca en *P. anserina*: la meiosis y subsecuente mitosis ocurren en el interior del asca, hasta formar 8 núcleos haploides empaquetados en pares, en ascoporas dicarióticas, que maduran en el interior del asca original. (A) Al inicio de la meiosis I, los peroxisomas se encuentran concentrados en el apéndice del asca y conforme esta crece se homogenizan a lo largo de la misma. (B) Al comenzar la formación de las ascoporas dicarióticas los peroxisomas se elongan, para posteriormente tomar su forma original. (Modificada de Takano-Rojas et al., 2016).

de la célula no es el único factor que interviene en la dinámica de los peroxisomas. Un grupo de investigadores dirigidos por Takano-Rojas H. realizó una serie de experimentos con los que demuestran cambios en la cantidad, posición y morfología de los peroxisomas a distintas etapas del desarrollo sexual de *P. anserina* (2).

En primera instancia, durante el crecimiento del asca observó un aumento notable en el número de peroxisomas, los cuales además cambiaron de posición, moviéndose desde el apéndice del asca, cuando esta era aún muy pequeña, hasta ocupar todo el largo de la estructura una vez que estaba completamente formada (Fig. 1). Estas observaciones las obtuvieron por medio de microscopía de fluorescencia.

Por otra parte, durante el proceso de diferenciación de la ascospora la morfología de los peroxisomas cambia: en ascosporas jóvenes los peroxisomas son elongados y van tomando una forma esférica conforme la estructura madura; de manera simultánea la cantidad de estos orgánulos se ve reducida.

Más recientemente, se demostró que además del notorio cambio morfológico en los peroxisomas tam-

bién hay cambio en la composición de las proteínas involucradas en la importación de compuestos al interior de los orgánulos. Dichas proteínas, llamadas peroxinas están involucradas en un nuevo sistema de importación alterno que no se había descrito previamente, y el cual es imprescindible para el proceso meiosis en *P. anserina*, ya que para que el hongo pueda iniciar la meiosis requiere específicamente de las peroxinas PEX8, PEX13, PEX9, entre otras, y en ausencia de estas el hongo no es capaz de formar sus esporas sexuales (3).

Referencias

1. Peraza-Reyes, L., Berteaux-Lecellier, V. (2013). Peroxisomes and sexual development in fungi. *Frontiers in physiology*, 4, 244.
2. Takano-Rojas H, Zickler D, Peraza-Reyes L. (2016). Peroxisome dynamics during development of the fungus *Podospora anserina*. *Mycologia* 108:3 590-602.
3. Suaste-Olmos F, Ziri6n-Mart6nez C., Takano-Rojas H., Peraza-Reyes, L. (2018). Meiotic development initiation in the fungus *Podospora anserina* requires the peroxisome receptor export machinery. *Molecular Cell Research*, 1865, 572-586.

SEMBLANZA DEL DR. JUAN CUAUHTÉMOC DÍAZ ZAGOYA

Marco Antonio Juárez Oropeza

Profesor Titular C, Departamento de Bioquímica,
Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, CdMx.

El Dr. Juan C. Díaz Zagoya nació el 7 de agosto de 1937, en Chicoloapan, Edo. Mex. Su carrera profesional la inició a los 20 años, al estudiar la Licenciatura de Médico Cirujano en la Facultad de Medicina de la UNAM, campus CU, estando como director Raoul Fournier. Desde muy joven, todavía como estudiante de la licenciatura, dio muestras de su vocación como docente, participando como instructor-alumno en la cátedra de Farmacología. No obstante, poco antes de graduarse como médico, ingresó al Departamento de Bioquímica en donde concluyó su proyecto de tesis e inició su trayectoria como investigador.

A la cabeza del Departamento de Bioquímica se encontraba el Dr. José Laguna, quien aglomeró apasionados por la ciencia en el área biomédica, creando condiciones ideales para que el departamento fuera semillero de investigadores. El Dr. Díaz Zagoya fue atraído al área química del conocimiento para complementar su formación médica, realizó estudios de posgrado en Ciencias Químicas (Bioquímica), en la Facultad de Química de la UNAM entre los años 1965 y 1968. En esta misma época se fortaleció como docente de la Cátedra de Bioquímica.

Nueve años más tarde, el Dr. Díaz Zagoya decidió incursionar en el campo de la Biología de la Reproducción, realizó un Diplomado en Bioquímica Reproductiva en la Unidad de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Washington en St. Louis, Mo., USA. A su regreso a México, en 1978, continuó con sus labores de docencia, investigación y difusión, en el Departamento de Bioquímica, como Profesor de Carrera de tiempo completo, agregando las actividades académico-administrativas como: consejero técnico, coordinador del comité académico del posgrado en Ciencias Biomédicas de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina, así como jefe del Departamento de Bioquímica en el periodo de 1982 a 1991. Su carrera docente la realizó impartiendo cursos de licenciatura y de posgrado. Fue en su posición como jefe de

departamento que impulsó la contratación de los jóvenes investigadores que se estaban terminando de formar, permitiendo así contar con una nueva plantilla de investigadores.

Su campo de interés en investigación está relacionado con el estudio del metabolismo de lípidos en modelos animales y en casos clínicos en que éste sufre alteraciones. Derivado de sus investigaciones publicó hasta el año pasado 56 artículos en revistas indizadas, los que han recibido más de mil citas. Desde 1994 extendió sus actividades de docencia e investigación a Universidades del interior de la República, siendo la "Universidad Juárez Autónoma de Tabasco" en donde ha fructificado más la formación de alumnos (4 de licenciatura, 11 de Maestría, 4 de Especialidades Médicas y 2 de Doctorado), de un total de 8 de licenciatura y 33 de posgrado (4 de especialidad, 23 de maestría y 6 de doctorado), a todos ellos les brindó acertados consejos durante su formación.

Con relación a sus publicaciones de docencia, difusión y divulgación, suman 50 artículos, 14 capítulos de libro, 5 libros y 6 revisiones técnicas del contenido de libros.

El Dr. Díaz Zagoya ha recibido numerosas distinciones y reconocimientos a su vida académica, entre estos se encuentran: mención honorífica a su tesis de licenciatura, ingreso a diferentes sociedades científicas como la Sociedad Mexicana de Bioquímica, la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, la Academia Mexicana de Ciencias, la Academia de Biología de la Reproducción y la Endocrine Society. Desde 1986 es miembro del Sistema Nacional de Investigadores.

La labor editorial del Dr. Díaz Zagoya inició en 1977 en el Departamento de Bioquímica, en esa época el departamento contaba con gran cantidad de estudiantes de posgrado que necesitaban recibir entrenamiento en el uso y manejo de material radiactivo; para dar solución a esta demanda de co-

nocimientos el Dr. Díaz, con la ayuda del Dr. Joseph Rabinowitz, del Hospital de Veteranos de Philadelphia, Penn, USA, quien tenía gran experiencia en el tema, proporcionaron al personal del Departamento de Bioquímica no solo el entrenamiento a los estudiantes de posgrado, sino también un libro con fundamentos teóricos y sugerencia de experimentos, llamado "Aplicaciones de los radioisótopos en química, biología y medicina clínica y veterinaria", en 1977. De igual manera, durante su paso por la coordinación del Posgrado en Ciencias Biomédicas, apoyó la publicación de textos de apoyo para los estudiantes del posgrado, como "Conceptos básicos relacionados a la investigación en radionúclidos en medicina" por Peter Eberstad y cols., en 1987.

Con relación al apoyo en la formación y actualización de profesores de bioquímica, desde 1979, colaboró en las labores editoriales del "Mensaje Bioquímico" con los volúmenes 2, 3 y del 12 al 15, en donde compartió experiencias con los bioquímicos Gabriel Carrillo, Sylvia López Quintero, Federico Martínez Montes, María Eugenia Salinas, Guadalupe Maldonado, Marco Aurelio Vázquez y Federico Fernández Gavarrón.

La docencia de posgrado también rindió frutos editoriales, publicó dos folletos de una serie llamada "TEMAS SELECTOS DE POSGRADO" en la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, el primero en 1998 y titulado "Inmunología", el segundo "Metabolismo de lípidos y esteroides hormonales" también en 1998.

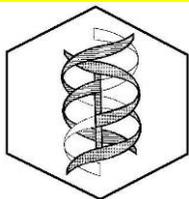
La experiencia adquirida en la labor editorial le apoyó en su siguiente desafío, relacionado con la docencia de pregrado. Al final de la década de los

80's se cambiaron los planes de estudio de la carrera de Médico Cirujano, plan 85, se incorporaron los conocimientos de la inmunología a la asignatura de bioquímica, pasó a denominarse "Bioquímica e inmunología", se necesitaban libros de texto; para contribuir con la enseñanza, los doctores Díaz Zagoya (de la UNAM) y Hicks Gómez (del IMSS) convocaron a un grupo de bioquímicos e inmunólogos para elaborar el libro de texto requerido, llenando así un vacío en el acervo bibliográfico que se requería. La obra fue publicada en 1988 por publicaciones UNAM, con el nombre de "Bioquímica e Inmunología", cuyo contenido llenó dos volúmenes. Posteriormente, en 1995, salió la segunda edición, pero ahora publicada por la editorial Interamericana y solamente con el nombre de Bioquímica, los contenidos se actualizaron y se eliminó la parte correspondiente a la inmunología. No obstante, los conocimientos de la biología molecular se incorporaron a la asignatura de bioquímica y ésta pasó a denominarse "Bioquímica y Biología Molecular", lo que originó la necesidad de nuevos libros de texto.

En 2007 tuve la oportunidad de colaborar con el Dr. Díaz Zagoya en las labores editoriales con el nuevo texto de Bioquímica, titulado "BIOQUÍMICA, un enfoque básico aplicado a las ciencias de la vida" y publicado por la editorial McGraw-Hill Interamericana. La experiencia del Dr. Díaz como editor allanó el camino para su pronta publicación, solamente tardó año y medio desde su gestión hasta la publicación final.

Para cerrar esta breve descripción de la trayectoria académica del Dr. Díaz Zagoya, debo reconocer que por sus cualidades como docente, investigador, divulgador, funcionario, todas ellas con gran calidad humana, es un gran ejemplo a seguir, por lo que le agradezco su guía y su amistad.

LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA, A.C.



XXVIII CONGRESO

8 y 9 de Junio de 2020

SEDE: Universidad Nacional Autónoma de México
Ciudad Universitaria. Cd. De México
Facultad de Medicina



<https://www.google.com.mx/search?hl=es&source=hp&hws=&bih=&q=FOTOGRAFIAS+UNAM+MENA>

Auditorio “ Alberto Guevara “



Horario lunes y martes de 9:00 a 14:00 hrs. Y 16:00 a 19:00 horas

Busca fortalecer la enseñanza de la Bioquímica y compartir experiencias docentes; este Congreso se realiza en la Facultad de Medicina de la UNAM con el apoyo del Departamento de Bioquímica.

El eje temático central es “Enseñanza y evaluación de la Bioquímica”, integrando participaciones en las que la academia nacional comparta sus experiencias educativas.

BASES

1.-Se invita participar a profesores(as) que imparten Bioquímica o áreas afines del nivel medio superior, superior y posgrado, además de alumnos en grupo de trabajo presidido por profesor(es) participante(s).

2.-Los trabajos a exponer deberán ser propuestas de aspectos pedagógicos sobre los aprendizajes o contenidos de planes y programas de asignatura, asociados con la realización de actividades frente a grupo, teóricas, experimentales, metodologías de aprendizaje, evaluación, planeación educativa, resultados educativos, competencias, materiales didácticos, tesis, investigación educativa, entre otras.

3.-Cada trabajo a participar tendrá **un autor** y hasta **4 coautores**, mismos que serán considerados como participantes y deberán inscribirse al **Congreso** y asistir, otorgándose los reconocimientos personales respectivos como ponentes y asistentes, siempre y cuando se cumpla con los requisitos de pago de inscripción al Congreso. Número máximo de trabajos a presentar por persona será de 5. Por favor no incluya en el trabajo a personas que no asistirán.

4.-Para participar como ponente, se deberá enviar a más tardar el **15 de mayo de 2020**:

a.-Resumen del trabajo a presentar a la dirección electrónica asoc.mex.prof.bq@gmail.com elaborado de acuerdo al formato indicado en esta convocatoria.

5.-Para participar como asistente y/o ponente se solicita realizar el pago de inscripción al congreso en el **primer día del congreso en efectivo y llenando el formato para la elaboración de su factura con fecha del mismo**.
PROFESOR. \$ 1,000.00 (UN MIL PESOS M.N.)
ALUMNO: \$ 500.00 (QUINIENTOS PESOS M.N.)

6.-Con la finalidad de atender adecuadamente la necesidad de facturar en tiempo y forma, solicitamos a los participantes **NO** realizar pagos en la cuenta bancaria de la Asociación, hasta nuevo aviso

7.-La **aportación económica que realice, incluye: inscripción al Congreso, renovación anual a la Asociación como agremiado e incorporación como integrante a la Asociación de los nuevos participantes.**

Se entregará constancia de asistencia al Congreso y por ponencia en cada trabajo, individualmente.

EJES TEMÁTICOS DEL CONGRESO:

Paradigmas educativos, enseñanza, aprendizaje, evaluación, metodologías, estrategias, investigación educativa en Bioquímica y áreas afines; Experiencias educativas y resultados;-Investigación en Bioquímica.

TIPOS DE PRESENTACIÓN DE TRABAJO EN CONGRESO

Los trabajos al Congreso se presentarán en una de dos versiones de presentación que corresponde a: **oral o cartel**, asignados de acuerdo al orden de envío a la mesa directiva organizadora del evento y de acuerdo a disponibilidad de horario.

En caso de enviar más de un trabajo, **uno de ellos será elegido para presentación oral y los demás en cartel** (se solicita indique su preferencia para programar ponencia oral). Al saturarse la programación de trabajos en presentación oral, se asignará presentación en cartel.

El registro de trabajos a presentarse tienen como fecha límite el 15 de Mayo de 2020, debiendo entregarse por escrito vía correo electrónico a la dirección: asoc.mex.prof.bq@gmail.com el resumen del trabajo con una

extensión de 4 a 6 cuartillas, de acuerdo a las especificaciones siguientes:

I.-Documento elaborado en Word versión 2003, 2007 ó 2010, letra Arial 12, interlineado 1.5 en formato de ensayo, citando fuentes de información de la que se extraen las ideas o que dan fundamento al texto elaborado.

Con el siguiente contenido:

-ENCABEZADO: (Centrado en mayúsculas y minúsculas, (letra Arial 14 negrita, interlineado 1.5) que contenga: Título del trabajo a presentar; Autores (Apellidos, nombres); Institución de procedencia; Dirección de la Institución; Direcciones electrónicas de los autores del trabajo); -RESUMEN, -FUNDAMENTOS TEÓRICOS REFERENTES AL TEMA A PRESENTAR,-OBJETIVO(S), -METODOLOGÍA, -RESULTADOS,-DISCUSIÓN O ANÁLISIS DE RESULTADOS, -CONCLUSIONES, -REFERENCIAS. Los trabajos se modificarán en formato para ajustarse al de las memorias.

II- Trabajos serán revisados y en su caso, aceptados por el Comité Científico del Congreso (Se solicita calidad en los textos, existiendo la posibilidad de pedir a los autores modificaciones y adecuaciones a los resúmenes enviados)

III- Los resultados de aceptación de trabajos a participar se dará a conocer por escrito en documento enviado por la Presidenta de la AMPB A.C. vía correo electrónico del 20 al 25 de Mayo de 2020, con una carta de aceptación.

IV- El programa del Congreso indicará el orden de trabajos a presentarse en forma oral, los carteles se colocarán al inicio de la sesión y el o los autores deberán permanecer frente a ellos para su explicación, durante la franja horaria programado.

POR FAVOR CONSIDERE FECHAS INDICADAS PARA RECEPCIÓN DE LOS TRABAJOS.

V.- Cualquier situación no prevista en la convocatoria presente será resuelta por el Comité Organizador.

INFORMES

* **María Esther Revuelta Miranda.**

Presidenta AMPB, A.C.

* **Juan Manuel Torres Merino.**

AMPB, A.C.

FES-Cuautitlán UNAM. Sección Bioquímica y Farmacología Humana. Campo I.

esther.revuelta@yahoo.com.mx o

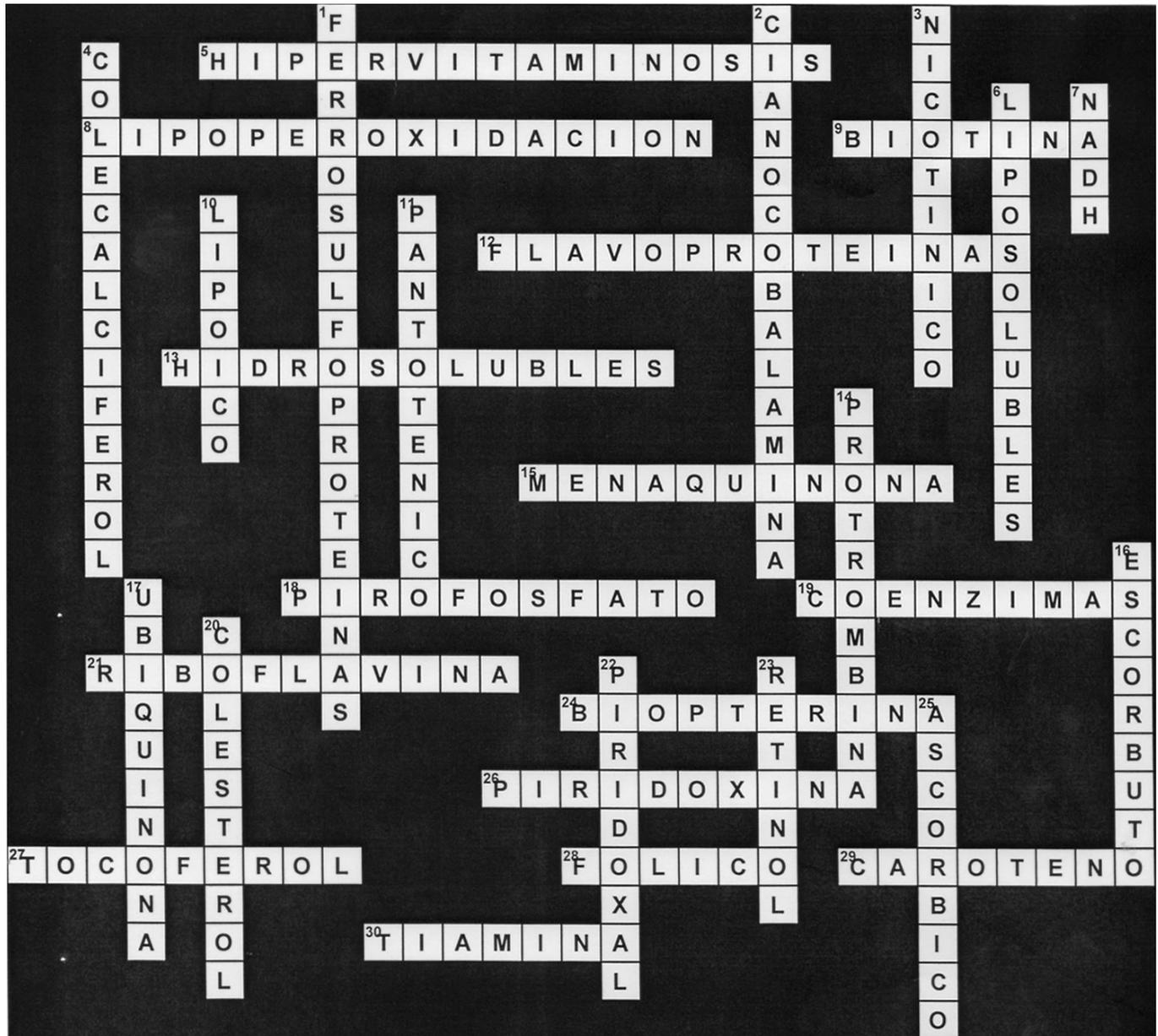
asoc.mex.prof.bq@gmail.com

torresmerino_manuel@yahoo.com.mx

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ[®]

LAS VITAMINAS EN EL METABOLISMO

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



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

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

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

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

1) Portada. En el primer párrafo incluir el título, el cual debe de ser claro, simple, atractivo y evitar las abreviaturas o en su caso, definir las al inicio del texto. En el siguiente párrafo se anotarán los nombres completos de los autores, iniciando por el nombre propio completo. La afiliación de los autores se escribirá en el siguiente párrafo, indicando departamento, institución, ciudad, estado y país y la dirección de correo electrónico del autor responsable. La afiliación de los autores se indicará con números entre paréntesis. Se proporcionará un título breve con un máximo de 60 caracteres.

2) Resumen. Se deberán incluir dos resúmenes, uno en idioma español y uno en inglés (Abstract) de no más de 350 caracteres.

3) Palabras clave. Se deberá proporcionar de tres a seis palabras clave en idioma español y en inglés.

4) Texto. El artículo deberá ser escrito en el procesador de textos "Word", con una extensión máxima recomendada de 15 cuartillas a doble espacio, en "Times New Roman 12" como fuente de la letra, sin formato de texto, tabuladores o pies de página. Las figuras y tablas se presentarán separadas del texto.

5) Referencias. Se indicarán en el texto con números entre paréntesis de acuerdo a su orden de aparición. Las referencias se enlistarán por orden numérico de aparición en el texto al final del trabajo y deben incluirse en el formato "Vancouver".

Autor/es. Título del artículo. Abreviatura internacional de la revista. Año; volumen (número): página inicial-final del artículo de acuerdo con el siguiente ejemplo: Dawes J. Rowley J. Enhancing the customer experience: contributions from information technology, J Business Res. 2005; 36(5):350-7. Los libros deben citarse de la siguiente forma: Libro completo: Autor/es. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. Por ejemplo: Bell J. Doing your research project 5th. ed. Maidenhead: Open University Press; 2005. Capítulo de libro: Autor/es del capítulo. Título del capítulo. En: Director/Coordinador/Editor del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. Página inicial-final del capítulo. Por ejemplo: Franklin AW. Management of the problem. En: Smith SM, editor. The maltreatment of children. Lancaster: MTP; 2002. p. 83-85.

6) Figuras y Tablas. Las figuras se pueden presentar en formato "jpg" o integradas en un archivo de "Power Point" o del mismo "Word" separadas del texto del artículo. Las figuras pueden presentarse en colores, con fondo y sombreado. Las tablas deben de estar en "Word" sin formatos especiales y separadas del texto del artículo. Las figuras y las tablas se deberán numerar con arábigos. Las leyendas y los pies de figuras se deberán presentar en una hoja aparte. Se deberá considerar que las figuras y las tablas se reducirán a la mitad o a un cuarto de las dimensiones de una hoja tamaño carta; las letras y números más pequeños no deben ser menores de dos milímetros después de la reducción. En caso de emplear figuras previamente publicadas, deberá darse el crédito correspondiente y en su caso

obtener el permiso para su publicación. Las figuras dentro del texto deberán mencionarse con minúsculas, la palabra entera y sin paréntesis; cuando se haga referencia a ellas deberá citarse con la abreviatura, la primera letra mayúscula y entre paréntesis (Fig. 2). Las tablas siempre llevarán la primera letra a mayúscula y entre paréntesis (Tabla 2).

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

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

- 1) El contenido deberá ser desarrollado en forma resumida y de una manera explícita.
- 2) Se aceptará un máximo de 10 referencias que se citarán entre paréntesis en el texto, como se indica en el inciso I-5. Se podrán incluir figuras o tablas, con las características que se indican en el inciso I-6.

Los manuscritos que no cumplan con las especificaciones de la Revista no serán aceptados de primera instancia para su revisión.

Los manuscritos serán evaluados por lo menos por tres revisores seleccionados por el Comité Editorial a quienes se les enviará el trabajo con los autores en anónimo y quienes en todo momento permanecerán anónimos para los autores y entre ellos; los revisores opinarán sobre la relevancia

del trabajo en un lapso no mayor a un mes. Las correcciones y sugerencias de los revisores serán enviadas con anonimato entre ellos al Editor en Jefe. El resultado de la evaluación puede ser: rechazado, enviado para correcciones o aceptado. Una vez obtenida una evaluación global, el Editor en Jefe enviará las evaluaciones al autor responsable para que corrija e incorpore en el manuscrito las diferentes observaciones o en su caso, indique su opinión a observaciones que considere discutibles en los dictámenes de los revisores. El manuscrito corregido por los autores deberá ser devuelto a la Revista, en un lapso no mayor a 30 días naturales; de otra forma se considerará como un manuscrito enviado por primera vez. De ser necesario el Comité Editorial podrá enviar nuevamente el manuscrito corregido a los revisores para tener una nueva ronda de revisión, todo ello continuando con el anonimato. Una vez aceptado el trabajo, las pruebas de galera, se enviarán al autor responsable.

Los archivos electrónicos se deberán enviar a la Revista de Educación Bioquímica como archivos adjuntos (reb@bq.unam.mx), con atención al Editor en Jefe y a partir de una dirección de correo electrónico que será considerada como la dirección oficial para la comunicación con los autores. El autor responsable deberá indicar plenamente su adscripción con teléfono, dirección electrónica y postal para comunicaciones posteriores. En el texto del mensaje enviado se deberá expresar la solicitud para considerar la posible publicación del artículo, el título del mismo, los nombres completos de los autores y su adscripción institucional, así como el número, tipo y nombre de los archivos electrónicos enviados. En el mismo texto se debe de aclarar que el trabajo no ha sido enviado a otra revista en su forma total o parcial, para su evaluación o que el mismo está en proceso de publicación en otra revista o en otro tipo de publicación. De igual manera se debe de aclarar que no existe conflicto de intereses entre los autores que envían el trabajo.