# Revista de Educación Bioquímica

### **REB 2020**



Profesores de Bioquímica, A.C.





Departamento de Bioquímica Facultad de Medicina **UNAM** 



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**

#### ARTURO BECERRA MARTÍNEZ

Facultad de Ciencias Universidad Nacional Autónoma de México

#### **RAFAEL CAMACHO CARRANZA**

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

### KARLA GUADALUPE CARVAJAL AGUILERA

Instituto Nacional de Pediatría

### **ALICIA GAMBOA DE BUEN**

Instituto de Ecología Universidad Nacional Autónoma de México

### MARCO ANTONIO JUÁREZ OROPEZA

Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México

#### MARÍA ESTHER REVUELTA MIRANDA

Sección Bioquímica y Farmacología Humana Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

### **ROCÍO SALCEDA SACANELLES**

Instituto de Fisiología Celular Universidad Nacional Autónoma de México

### YOLANDA SALDAÑA BALMORI

Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México

### **VÍCTOR M. VALDES LÓPEZ**

Facultad de Ciencias Universidad Nacional Autónoma de México

### **ÁNGEL ZARAIN HERZBERG**

Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México

Correo E: reb@bq.unam.mx

### **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

#### MARISELA AGUIRRE RAMÍREZ

Instituto de Ciencias Biomédicas Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Chihuahua

#### MARÍA MALDONADO VEGA

Dirección de Planeación, Enseñanza e Investigación Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío

### **JUAN RAFAEL RIESGO ESCOBAR**

Instituto de Neurobiología, UNAM Campus Juriquilla, UNAM

#### **ERIKA TORRES OCHOA**

Departamento Académico de Ingeniería en Pesquerías Universidad Autónoma de Baja California Sur

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 3, septiembre 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.

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 po el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Diseño: Celia Virginia Sánchez Meza, Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM. Disponible en septiembre 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	OTRAS COMUNICACIONES
EDITORIAL	CRUCIBIOQ REGULACIÓN METABÓLICA
LOS TIEMPOS DE COVID-19 ¿HACIA DÓNDE VAMOS?	Yolanda Saldaña Balmori96
Celia Virginia Sánchez Meza69	¿SER O NO SER? UN DILEMA CELULAR María Fernanda Vergara Martínez y
ARTÍCULOS	Francisco Pinta Castro99
LA RESPUESTA PRO-INFLAMATORIA EN LA INTOXICACIÓN POR PLOMO	SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ REGULACIÓN METABÓLICA
Nadia Cristina López Vanegas, José Víctor Calderón Salinas71	Yolanda Saldaña Balmori101
	INSTRUCCIONES PARA LOS
DEL BIG BANG AL ORIGEN DE LA VIDA: ASPECTOS BÁSICOS	COLABORADORES DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA102
Eréndira Rojas-Ortega, Ketzalzin Vázquez,	
Claudia Segal-Kischinevzky,	
lames González83	

### **EDITORIAL**

### LOS TIEMPOS DE COVID-19 ¿HACIA DÓNDE VAMOS?

Para nadie es un secreto que el espacio preferido en la educación es el espacio presencial, sin embargo, esta pandemia de Covid-19 nos obligó a migrar a una educación a distancia en tiempo récord, bajo presión, de una semana a otra pasamos al ámbito a distancia o en línea, haciendo lo que específicamente no se debe hacer en educación, improvisación, sin planificación previa, sin los recursos que se utilizan en un entorno a distancia en cualquiera de sus modalidades. Migramos hacia una educación a distancia con uso de la tecnología de una forma básica por no decir elemental que dista mucho de lo que sería óptimo, el correo electrónico o el whatsapp fueron los recursos más usados y en el mejor de los casos, las salas de videoconferencia tratando de emular la presencialidad pero en formato remoto.

Para decirlo fuerte y claro, lo que se hizo y lo que se está haciendo mayoritariamente en este contexto de Covid-19 es lo que muchos coinciden en denominar una docencia remota de emergencia con la estrategia de cursar el ciclo escolar a como dé lugar. En condiciones óptimas los modelos a distancia pueden ser equivalentes o incluso de mayor calidad que la educación presencial. La experiencia vivida en estos últimos meses de educación remota de emergencia no puede equipararse con lo que realmente es la formación a distancia de calidad.

Reitero, la educación a distancia requiere de planeación, anticipación y todas, todas las modalidades a distancia tienen sus propias metodologías, requerimientos en equipamiento, formación especializada de los docentes, recursos de aprendizaje, distintas dinámicas y sistemas de evaluación.

La pandemia nos reveló a mi manera de ver algunos problemas, más allá del tema de conectividad, de los recursos didácticos, del poco equipamiento con el que se contaba, nos reveló que profesores y alumnos no estábamos preparados para desenvolvernos en un entorno a distancia, nos mostró un bajo nivel de acceso digital, un bajo nivel de oferta virtual, y entre más bajo el nivel, el problema es mayor.

Estamos en una pandemia, que afecta a más de 200 millones de estudiantes solo en el sector universitario en todo el mundo, y hay que decirlo, afecta básicamente a las universidades que no habían avanzado hacia la educación a distancia, evidentemente las escuelas menos afectadas son aquellas que sí la habían consolidado, pero en México, son sectores minoritarios, tan solo 0.6 millones de estudiantes en programas a distancia o en línea comparados con los 3.8 millones de estudiantes en programas presenciales (1).

Lo anterior no significa que todo es malo, de ninguna manera, nos hemos encontrado con experiencias muy positivas y otras no tanto, pero no por falta de voluntad de los actores involucrados en el proceso educativo sino básicamente porque no se contó con el tiempo suficiente para la planeación. Creo que todos nos debemos felicitar, se terminó el ciclo escolar 2019-2020 de una manera muy digna, los profesores tuvieron que aprender muy rápido, posteriormente todos estuvieron muy activos en la planeación del siguiente ciclo, que empezó también en su mayoría de manera remota tratando de replicar la presencialidad y solo a manera de complemento, de manera virtual.

Podemos decir que el balance, después de estos meses, es dispar, para algunos, el descubrimiento de todo el potencial transformador de las tecnologías de la información y la comunicación, las llamadas TIC para la educación, con resultados muy positivos con la educación remota de emergencia. Aquellos con experiencias positivas, probablemente en el futuro migrarán hacia modelos mixtos o semipresenciales y en aquellas asignaturas donde sea posible, migrarán hacia la educación virtual, pues descubrieron todas las bondades de estas modalidades a distancia.

Para otros, en cambio, la experiencia que viven por la emergencia ha servido para poner de manifiesto las dificultades de la educación en línea y desean una rápida vuelta a la presencialidad de siempre, como la única vía para garantizar una educación de calidad. 70 Sánchez Meza CV

¿Cuál de estos dos escenarios futuros es el que debemos seguir? antes de contestar vale la pena la reflexión sobre qué se hizo bien y que no, para querer o añorar uno u otro escenario.

¿Hacia donde vamos? a mi modo de ver, hacia la desaparición de la pureza de los escenarios presenciales y a distancia para dar lugar a lo mixto, híbrido, semipresencial o "blended" y también vamos a ver un corrimiento hacia lo virtual, seguramente con aprendizaje móvil – es decir a través de teléfonos inteligentes y tabletas- que son fáciles de usar y llevar a todas partes, donde las aplicaciones que usan son de bajo costo o gratuitas y son ideales para la colaboración. Cualquiera que sea la decisión que se adopte mientras sea de calidad ibienvenida la educación presencial, a distancia o mixta!

Si bien la enseñanza presencial seguirá siendo una parte esencial de la educación superior en el futuro previsible, ahora vemos la necesidad de tener presente otras modalidades de educación y estar preparados para su rápida implementación para responder no solo a condiciones extremas como es esta pandemia, sino también ante algún desastre natural de carácter local. Seguro todos recuerdan el pasado temblor del 19 de septiembre, paramos en el sector educativo más de una semana, hasta no ver que las instalaciones escolares fueran seguras. A veces cuando no tomamos las decisiones y las acciones a tiempo las vicisitudes lo hacen por nosotros, la pandemia de Covid-19 nos lo demuestra.

1. Educación Superior en México RESULTADOS Y RELEVANCIA PARA EL MERCADO LABORAL Resumen / Evaluación y recomendaciones. Disponible en: https://www.oecd.org/centrodemexico/medios/educacion superior en mexico.pdf

Celia Virginia Sánchez Meza Departamento de Bioquímica Facultad de Medicina, UNAM

## LA RESPUESTA PRO-INFLAMATORIA EN LA INTOXICACIÓN POR PLOMO\*

### Nadia Cristina López Vanegas, José Víctor Calderón Salinas

Departamento de Bioquímica, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.

Avenida IPN. 2508, Zacatenco, C.P. 07000, Ciudad de México, México.

\*Autor de correspondencia correo E: jcalder@cinvestav.mx

#### **RESUMEN**

La inflamación es un fenómeno que inicia cuando se altera la homeostasis celular y tisular. El reconocimiento de patógenos y daño celular desencadena una respuesta que implica diversos mecanismos fisiológicos y patológicos, especialmente del sistema inmune. A pesar de que las bases moleculares de la inflamación está bien estudiada, en las enfermedades donde existen procesos pro-inflamatorios y crónicos, como en la intoxicación por plomo, es necesario estudiarlos para entender la patología y sus complicaciones. En el presente trabajo se explican los aspectos moleculares de la cascada de la inflamación, desde el reconocimiento de un agente o daño, las vías de señalización para liberación de citocinas, los efectos vasculares y celulares, hasta su resolución. Además, se describen los efectos que tiene la exposición al plomo en los elementos de la respuesta inflamatoria e inmune en poblaciones expuestas y trabajadores ocupacionalmente expuestos.

### PALABRAS CLAVE:

Citocinas, respuesta inmune, inflamación crónica, exposición a plomo, daño oxidativo.

### **ABSTRACT**

The inflammation phenomenon begins when there are disturbances of cellular and tissue homeostasis. The recognition of pathogen or damage in cells and tissues trigger a response that involves physiological and pathological mechanisms, especially of the immune system. Despite the molecular basis of inflammation is well described, in diseases with chronic and pro-inflammatory processes, such as the lead intoxication is not fully known. Therefore, it is necessary to study these processes to understand the pathology and its complications. In the present work we explain the molecular pathways of the inflammatory cascade, from the agent or damage recognition, the pathway of cytokines release, vascular and cellular effects, to the inflammation resolution. Also, we described the effects that the lead exposure has over elements of the inflammatory and immune response, it is reported in exposed populations and lead exposed workers.

### **KEY WORDS:**

Cytokines, immune response, chronic inflammation, lead exposure, oxidative damage.

### Introducción

La capacidad del organismo para resolver una lesión, evitar la entrada de un agente patógeno y eliminarlo, así como responder ante el daño celular y tisular, a la aparición de una metaplasia (cambio de un tipo celular en otro debido a un estímulo anormal) y de células neoplásicas depende de la respuesta inmune, de la reacción inflamatoria y de la reparación del daño. La respuesta inmune innata y la adquirida forman una red dinámica y compleja de moléculas, células y tejidos que interactúan a nivel local y sistémico cuando se activan vías de señalización intracelular que regulan la producción de citocinas pro-inflamatorias que desencadenan inflamación.

La inflamación es un fenómeno de respuesta desencadenada por estímulos y condiciones nocivas, es una importante primera línea de defensa del organismo que se caracteriza por una cascada es-

\*Recibido: 17 de junio de 2020 Aceptado: 8 de julio de 2020

trechamente regulada por procesos inmunológicos y fisiológicos que son orquestados por moléculas de señalización y por células efectoras (1).

Dado que el plomo es un metal nocivo usado en muchas actividades industriales, la exposición humana a este elemento es frecuente y puede inducir varios efectos toxicológicos dependiendo del nivel y la duración de la exposición. Tales efectos son a nivel hematopoyético, renal, cardiovascular, nervioso y reproductivo posiblemente a través del incremento en el estrés oxidante. El plomo puede incidir en patologías como la hipertensión arterial, insuficiencia renal y daño neurológico visualizado como alteraciones en la coordinación motora (2). El daño oxidativo inducido por la exposición a plomo se puede explicar porque este metal, al reducir la actividad de varias enzimas (ácido delta aminolevulínico sintetasa, ácido delta aminolevulínico deshidratasa y ferroquelatasa) de la vía de síntesis del grupo hemo (cofactor de la hemoglobina y de citocromos), genera moléculas oxidantes y pro-oxidantes que propician condiciones de oxidación y autooxidación con producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Por otro lado, el plomo puede modificar los mecanismos de defensa antioxidante disminuyendo la respuesta a la primera línea de protección antioxidante, existe evidencia de que inhibe la enzima antioxidante superóxido dismutasa y la catalasa (3). La exposición a plomo además está asociada con efectos tóxicos en el sistema inmune, incrementando la incidencia de alergias, enfermedades infecciosas y autoinmunidad (4).

### Inmunidad innata e inmunidad adaptativa

La defensa innata se encuentra presente desde el nacimiento y comprende los mecanismos que confieren protección inmediata, general e inespecífica contra la invasión por una amplia variedad de patógenos. Las barreras mecánicas y químicas de la piel y las mucosas constituyen la primera línea defensiva en esta respuesta, mientras que la segunda línea defensiva está conformada por proteínas antimicrobianas (interferones, complemento y transferrinas), los fagocitos (principalmente neutrófilos y macrófagos), células citolíticas naturales (NK, de sus siglas en inglés natural killer), la inflamación y la fiebre (5).

La inmunidad adaptativa o específica se pone en marcha ante el reconocimiento exacto y dirigido de un patógeno en particular, se desarrolla en el tiempo e incluye la activación de linfocitos específicos que puedan combatir de manera eficaz a un determinado patógeno (5). En la inmunidad adquirida se genera una respuesta amplificada y es-

pecífica del tipo humoral (se producen anticuerpos por los linfocitos B) y una mediada por células (se activan linfocitos T específicos) con la posibilidad de generar memoria inmunológica, para que en una posterior exposición al patógeno la respuesta sea más rápida y efectiva (6).

### Inflamación aguda y crónica

La inflamación es una reacción biológica que ocurre cuando la homeostasis de algún tejido ha sido alterada. En el proceso del daño o destrucción de un tejido se involucra el reclutamiento de elementos de la sangre hacia dicho tejido dañado, como proteínas del plasma, suero y leucocitos. Esta migración de elementos es facilitada por alteraciones en la vasculatura local que conduce a vasodilatación, con incremento de la permeabilidad vascular y del flujo sanguíneo (1).

Distinguir entre diferentes tipos de inflamación es crítico para entender el relativo costo/beneficio para el hospedero, debido a que una baja respuesta podría resultar en una respuesta deficiente, mientras que una respuesta excesiva conducirá a un daño colateral que, si no se limita, podría causar serias patologías, por ello Ashley y colaboradores (1) proponen la clasificación de la Tabla 1.

La inflamación aguda es la respuesta temprana a la infección o a la lesión, y es rápidamente resuelta para reparar y restablecer la funcionalidad del tejido (1). Tiene una duración relativamente corta dado que dura entre minutos y varios días. Es inespecífica, puede ser inducida por una infección o una lesión y se caracteriza por una respuesta de fase aguda, que consiste en la liberación de citocinas pro-inflamatorias y la secreción de proteínas por el hígado (proteínas C reactiva y proteínas del complemento) hacia la circulación para el reclutamiento de leucocitos al sitio de lesión, para eliminar al agente agresor y limitar la magnitud del daño tisular (6).

Diferente a la inflamación aguda, la inflamación crónica resulta cuando la infección o daño persiste y tiene una duración más prolongada puesto que puede durar de días a años. Puede desarrollarse debido a un proceso inflamatorio agudo recurrente o progresivo, o de respuestas de baja intensidad que no evocan una respuesta aguda (6). Este tipo de inflamación está asociada a una gran variedad de enfermedades cardiovasculares, metabólicas y neurodegenerativas (Tabla 1) (1).

### Agentes que provocan inflamación

Las infecciones causadas por virus, bacterias, hongos, abrasiones, irritación química, deformaciones

Intensidad	Duración	
	Aguda	Crónica
Bajo grado	Para-inflamación (Estrés moderado de tejidos). Metaplasia.	Enfermedades inflamatorias (artritis reumatoide, diabetes mellitus). Desórdenes autoinmunes. Enfermedades neurodegenerativas. Crecimiento tumoral. Daño tisular (fibrosis).
Alto grado	Respuesta de fase aguda. Liberación de citocinas. Migración de neutrófilos. Reclutamiento de células efectoras (neutrófilos, macrófagos).	Sepsis. Tormenta de citocinas. Destrucción del tejido.

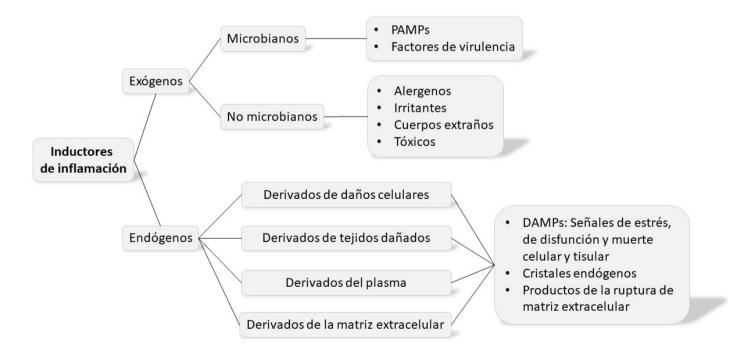
TABLA 1
Tipos de inflamación clasificados por intensidad y duración. Modificado de [1]

o trastornos celulares, temperaturas extremas, xenobióticos (fármacos, vacunas, tóxicos) pueden desencadenar una respuesta inflamatoria (5). Dichos agentes pueden nombrarse de manera genérica como inductores (Fig. 1), puesto que inician la respuesta inflamatoria activando sensores especializados (receptores), los cuáles producen una respuesta con un conjunto de mediadores: aminas vasoactivas (histamina y serotonina), péptidos va-

Daño tisular localizado.

soactivos (cininas, fibrinopéptidos), fragmentos del complemento, mediadores lipídicos (eicosanoides, factor activador plaquetario), citocinas, quimiocinas y enzimas proteolíticas (catepsinas, metaloproteasas de la matriz extracelular) (7).

Los microorganismos infecciosos si bien son los principales agentes que promueven la respuesta inflamatoria, una lesión física (en ausencia de infección) o una lesión química (exposición a par-



**Figura 1. Inductores de la inflamación clasificados como exógenos y endógenos**. Los inductores son las señales que inician la respuesta inflamatoria. PAMPs (pathogen-associated molecular patterns), patrones moleculares asociados a patógenos. DAMPs (damage-associated molecular patterns), patrones moleculares asociados al daño. Modificado de referencia 7.

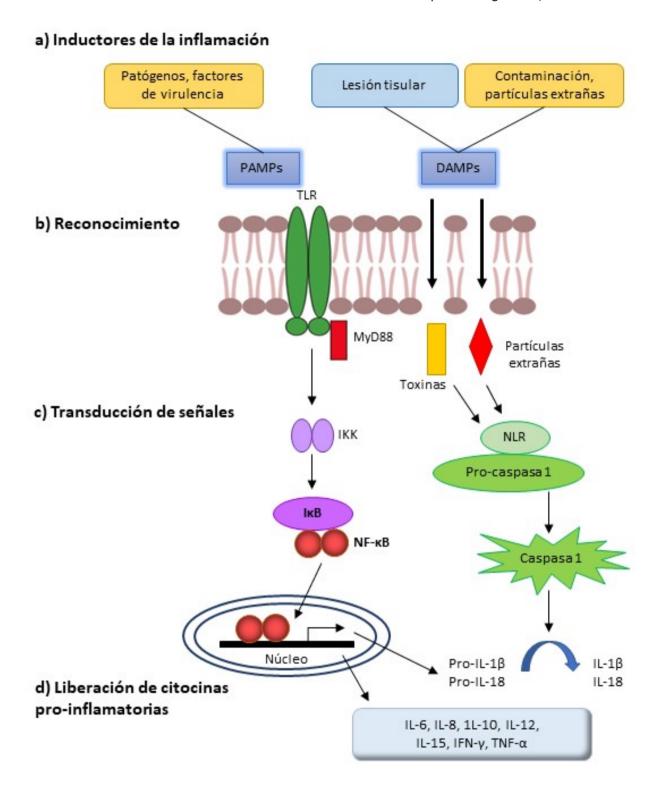
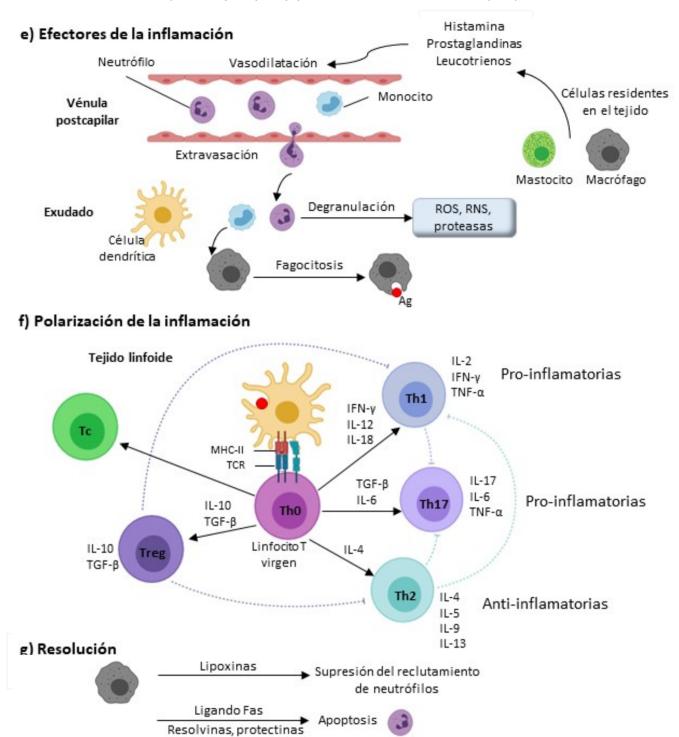


Figura 2. Elementos inmunológicos y fisiológicos que participan en la cascada de la inflamación. a) Señales que inician y promueven la respuesta inflamatoria (inductores). b) Reconocimiento de la infección o el daño a través de los TLRs transmembranales y los NLRs intracelulares. c) Los TLRs activan la vía de señalización dependiente de MyD88 que involucra la fosforilación de la proteína inhibitoria IκB por parte de IKK, NF-κB es liberado y se transloca al núcleo para iniciar la transcripción de genes. Las señales de los NLRs activan a la caspasa 1 para convertir citocinas a su forma activa. d) Una variedad de citocinas y quimiocinas pro-inflamatorias son producidas y liberadas para promover las funciones efectoras de la inflamación.



**Figura 2. e)** Los neutrófilos y monocitos migran al sitio de lesión por quimiotaxis, pasan entre las células endoteliales junto con proteínas del plasma y suero (exudado). Los mastocitos y macrófagos residentes en los tejidos promueven esta migración por la liberación de histamina, leucotrienos y prostaglandinas, lo cual tiene un efecto rápido sobre la vasculatura, como la vasodilatación y la incrementada permeabilidad vascular. Los neutrófilos liberan ROS, RNS y proteasas para dañar a los patógenos. Los macrófagos y las células dendríticas participan en la fagocitosis de antígenos (Ag). **f)** Los fagocitos migran al tejido linfoide para estimular a los linfocitos Th0 y diferenciarse en células efectoras (Th1, Th17 y Th2), regulatorias (Treg) y citotóxicas (Tc). Las flechas representan acción estimulatoria y las punteadas acción inhibitoria. **g)** En la resolución de la inflamación ocurre cuando los neutrófilos promueven el cambio de leucotrienos producidos por los mastocitos y macrófagos a lipoxinas. El ligando Fas, las resolvinas y protectinas favorecen la apoptosis de neutrófilos. Figuras y estructura obtenida y modificada de referencia 1. La figura se construyó con ayuda del programa BioRender: https://biorender.com/.

tículas o contaminantes) también son potentes activadores de la inflamación; lo que sugiere que esta respuesta probablemente evolucionó como una adaptación general para hacer frente al tejido dañado o disfuncional (Fig. 2a). La explicación por la cual, tanto una infección como un trauma pueden desarrollar una respuesta inflamatoria similar, es porque la infección sigue a la herida, lo cual implica que sería ventajoso responder a un trauma como si ocurriera una infección. La idea más acertada es que tanto los patógenos y las heridas causan daño a las células y a los tejidos desencadenando respuestas similares (1).

### La exposición a plomo como inductor de la inflamación

La presencia de mecanismos celulares, intracelulares y moleculares han sido propuestos para explicar el perfil toxicológico del plomo, como lo son el daño oxidativo y la eriptosis. A nivel molecular, la toxicidad por plomo involucra enlaces covalentes a proteínas, interacción con sitios estereoespecíficos de cationes divalentes como el calcio y el zinc, generación de metabolitos tóxicos y daño oxidativo (2, 8). El plomo entra a las células a través de canales de calcio y puede unirse a la calmodulina en el lugar del calcio alterando la función celular, de igual manera el plomo puede inhibir a la enzima ácido delta aminolevulínico deshidratasa (δ-ALAD) de tres maneras: 1) sustituyendo el zinc que tiene como cofactor, 2) interaccionando con los grupos sulhidrilo de esta enzima formando mercáptidos, y 3) oxidándola (2). La inhibición de δ-ALAD resulta en un incremento de la concentración del sustrato ALA generando condiciones de oxidación y autooxidación que propician el aumento de ROS, las cuales interaccionan con los lípidos de las membranas, este proceso se conoce como lipoperoxidación, donde uno de los productos principales es el malondialdehído, por lo que su medición se considera como marcador de daño oxidativo (9). No obstante, en trabajadores expuestos ocupacionalmente a plomo se han reportado cambios en las respuestas de subpoblaciones de células T, en las concentraciones de inmunoglobulinas y factores del complemento, y en la actividad quimiotáctica de leucocitos (10).

En la exposición a plomo las células o tejidos que producen señales de estrés, daño o disfunción por los mecanismos toxicológicos o bien por afectación a mecanismos de la respuesta inmune, podemos aludir a que tales células han sufrido daño y por consiguiente desencadenar una respuesta inflamatoria.

### Etapas de la respuesta inflamatoria y mediadores que participan

La primera etapa de la cascada de la inflamación involucra el reconocimiento de la presencia de una infección o del daño (Fig. 2b), lo cual es logrado por la detección de los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), que son moléculas o secuencias de moléculas de los patógenos y que son esenciales para su supervivencia. Por otro lado, las alarminas ó patrones moleculares asociados al daño (DAMPs), son moléculas endógenas liberadas o expuestas por las células del hospedero que señalan daño o necrosis y son reconocidas también por el sistema inmune innato (1).

El reconocimiento de los patógenos o del daño se lleva a cabo por receptores transmembrana tipo Toll (TLRs, Toll-like receptors) y por los receptores que contienen secuencias repetidas de aminoácidos ricas en leucina y dominios de unión a nucleótidos intracelulares (Receptores NLRs, NOD-like receptors) (7). El reconocimiento y la unión de los ligandos a los TLRs activa la vía de señalización donde se activa el factor de transcripción NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) (Fig. 2c), este factor es encontrado en todos los tipos celulares y permanece inactivo cuando está unido a su proteína inhibitoria, IkB. Sobre la transducción de señales, NF-κB es translocado al núcleo una vez que es liberado de IκB, y actúa regulando la transcripción cuando se une a sus genes blanco. Los NLRs intracelulares responden a un gran número de DAMPs que alertan al sistema inmune de la lesión celular y proporcionan una vía de señalización para identificar exposición a posibles toxinas o contaminantes del ambiente (Fig. 2c) (1).

Al activarse NF- $\kappa$ B se lleva a cabo la transcripción y la traducción de genes, induciendo la expresión y liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  (Fig. 2d). Las citocinas en conjunto con las quimiocinas y moléculas coestimuladoras (histamina, prostaglandinas, leucotrienos) son responsables de los cambios vasculares y además facilitan el reclutamiento de células efectoras de la sangre (monocitos y neutrófilos) hacia el sitio de lesión (1, 11).

### Vasodilatación e incremento de permeabilidad vascular

Los cambios vasculares, o hemodinámicos, se manifiestan como constricción momentánea de los vasos sanguíneos de pequeño calibre presentes en el área de lesión. Esta vasoconstricción es seguida con rapidez por la vasodilatación de las arteriolas y las vénulas que irrigan la zona. Como resultado, el área se congestiona y se favorece el aumento de la permeabilidad capilar, donde las proteínas del plasma y el suero pasan a los tejidos (exudado) con la finalidad de diluir al agente agresor y favorecer la migración de leucocitos al sitio dañado (Fig. 2e) (6).

### Quimiotaxis y migración de los fagocitos

Una vez que se incrementa la permeabilidad capilar continua la etapa celular; para que la movilización de leucocitos (extravasación de monocitos y neutrófilos) sea rápida se requiere la liberación de mediadores químicos y citocinas por parte de los mastocitos y macrófagos que se encuentran en los tejidos, a este proceso se denomina quimiotaxis. Los mediadores químicos activan a las células endoteliales de los capilares aumentando la expresión de moléculas de adherencia (integrinas, adhesinas) para favorecer la migración de los leucocitos entre las células endoteliales de los vasos sanguíneos (Fig. 2e) (1, 6).

Los leucocitos emiten seudópodos y atraviesan las paredes capilares mediante un movimiento ameboide y al salir de los capilares viajan a través del tejido guiados por el gradiente de concentración de las citocinas secretadas, los detritos bacterianos y celulares y las fracciones del complemento (C3a y C5a) (6).

Los neutrófilos son los primeros fagocitos que llegan al sitio de lesión y crean un ambiente citotóxico en el proceso llamado degranulación, en este proceso las ROS, especies reactivas de nitrógeno (RNS) y proteasas son liberadas de los gránulos por exocitosis, destruyen a los patógenos e inducen necrosis del tejido circundante para evitar una diseminación del patógeno, este mecanismo contribuye al daño en el tejido, generando mayor señalización y la migración de leucocitos (Fig. 2e) (1).

### **Fagocitosis**

Los neutrófilos, las células dendríticas (presentadoras de antígenos) y los macrófagos internalizan por endocitosis y degradan los agentes patógenos y los detritos celulares en el proceso denominado fagocitosis, donde se pueden identificar tres pasos: 1) opsonización, 2) internalización y 3) destrucción intracelular (6). El proceso de opsonización inicia con el contacto del agente patógeno, la célula dañada o el antígeno con la membrana de la célula fagocítica, si el antígeno está unido a un anticuerpo o al sistema del complemento la adherencia aumen-

ta. Una vez reconocido el agente como extraño se produce la internalización, los pseudópodos de la célula fagocítica rodean y encierran la partícula en una vesícula fagocítica limitada por una membrana o fagosoma. En el citoplasma celular el fagosoma se une con un lisosoma que contiene moléculas antibacterianas y enzimas que pueden dirigir al microorganismo (12).

La destrucción intracelular de los patógenos se cumple a través las ROS, las RNS (óxido nítrico y peroxinitritos), ácido hipocloroso, así como de enzimas metabólicas como mieloperoxidasa, NADPH oxidasa y sintasa del óxido nítrico (12).

El efecto neto de estas interacciones desde el contacto con el agente patógeno o el daño hasta el proceso de la fagocitosis culmina en los típicos signos cardinales de la inflamación: calor, hinchazón, enrojecimiento, dolor y pérdida de la función (1).

### Polarización de la inflamación

Las funciones efectoras de la inflamación están reguladas por el sistema inmune adaptativo, las células dendríticas y los macrófagos migran a los tejidos linfoides y polarizan por primera vez a los linfocitos T helper vírgenes (Th0 ó CD4+), es decir, los fagocitos estimulan a los TCR de los Th0 al presentar y unir el antígeno a través de los receptores MHC clase II. Posteriormente las células Th0 se diferencian en distintos fenotipos: en células Th1 (pro-inflamatorias), Th2 (anti-inflamatorias), Treg (regulatorias) y Th17 (pro-inflamatorias); sin embargo, dependiendo del tipo de patógeno y del daño, la población Th resultante pueden ser parcial hacia un determinado fenotipo. En efecto, las respuestas de Th1 y Th2 son antagonistas, representan un equilibrio entre los mecanismos pro-inflamatorios y anti-inflamatorios que podrían influir sobre la resolución de la infección o del daño. Además, las células Treg moderan la proliferación de Th1 y Th2 por la secreción de IL-10 y TGF-β probablemente para disminuir el daño al tejido (1). Las células Th0 se diferencian por otra vía en el fenotipo Tc (citotóxicas o CD8+), las cuales contribuyen a atacar directamente a la célula infectada, maligna o dañada (Fig. 2f) (12).

Los linfocitos Th0 una vez estimulados son esenciales no solo para la activación de otros linfocitos T sino también para activación de otros macrófagos, células NK y linfocitos B. Para que los linfocitos B produzcan anticuerpos, tienen que ser activados por contacto directo con el antígeno y además por la interacción del antígeno a través de los linfocitos Th diferenciados, esta activación antígeno específica de las células B y T se lleva

a cabo en los nodos linfoides y se conoce como selección clonal para la producción específica de anticuerpos que favorezca a la respuesta inmune (12).

### Resolución de la inflamación

La última fase de la inflamación es su resolución, que es crítica para limitar el daño colateral al hospedero. Los macrófagos cuando son reclutados hacia el tejido dañado producen también prostaglandinas y leucotrienos, pero rápidamente cambian hacia la producción de lipoxinas, las cuales señalizan para bloquear el reclutamiento de neutrófilos e inhibir la quimiotaxis (1), además promueven el reclutamiento de monocitos de la circulación para remover las células dañadas e iniciar la remodelación del tejido (7). La secreción del ligando Fas, las resolvinas y las protectinas es crucial porque promueven la apoptosis de los neutrófilos y el comienzo de la reparación del tejido (1).

### Patrones de inflamación: respuesta hipersensible, tolerancia y sinergia

Cuando el proceso inflamatorio no es regulado adecuadamente pueden generarse diferentes patrones de respuesta, una inflamación excesiva resultando en daño colateral excesivo, o bien, una función inmune que puede resistir o tolerar la infección resulta en una respuesta disminuida (1, 7).

Una respuesta de hipersensibilidad es cuando las células en una segunda exposición al estímulo patógeno, el sistema responde de manera intensa y exacerbada con respecto a la exposición inicial; la primera exposición de la célula al agente conduce a una red de señalización entre citocinas, células efectoras (células T y NK) y células blanco, el sistema queda sensibilizado y por tanto en una reexposición al patógeno o incluso con otro patógeno diferente se genera una respuesta excesiva. En otras situaciones las células expuestas inicialmente al agente, induce una respuesta intensa donde las citocinas liberadas generan mecanismos de regulación negativa ya sea de manera paracrina o autocrina, debido a esta regulación en una posterior exposición ocurre una respuesta disminuida conduciendo a la supresión de la inflamación, este patrón se conoce como tolerancia (11).

La acción conjunta de citocinas, mediadores o inductores de inflamación puede generar una respuesta sinérgica, es decir, pueden actuar juntos para potenciar el efecto. Ejemplos de ello, son los casos del IFN- $\gamma$  y el TNF- $\alpha$  que producen mayor expresión de moléculas MHC clase I (12), otro caso es cuando la concentración y el efecto del TNF- $\alpha$ 

aumentan exponencialmente con la presencia de IL-1 y el lipopolisacárido (LPS) (11).

Las formas o patrones de inflamación mencionados son procesos donde las citocinas inician, organizan y coordinan diferentes cambios funcionales dependiendo del estímulo y de su regulación, por tanto, generan fases fenotípicamente diferentes en el proceso inflamatorio.

### La respuesta pro-inflamatoria y el estado pro-inflamatorio

La inflamación normalmente comienza en un área localizada, no obstante, dependiendo de la severidad de la infección o del daño, ésta puede propagarse a la periferia e incluso sistémicamente. La respuesta sistémica es desencadenada por citocinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ ), las cuales son liberadas a la circulación para provocar la fiebre y otros síntomas asociados, así como la secreción de proteínas de fase aguda. La inflamación en esta respuesta de fase aguda sistémica requiere más energía tanto para iniciarse como para mantenerse que la inflamación local (1).

El estado pro-inflamatorio puede definirse como una respuesta al daño que aumenta las citocinas pro-inflamatorias, que se vuelve un proceso constante que no ha sido resuelto y por tanto se presenta enfermedad.

### **Enfermedades con procesos pro-inflamatorios:** artritis reumatoide y diabetes mellitus

En ausencia de infección, la inflamación incrementada es claramente mal adaptada y puede conducir a patologías inapropiadas, como enfermedades inflamatorias y de autoinmunidad. En estas enfermedades con procesos pro-inflamatorios se considera la magnitud de la respuesta inflamatoria puesto que una baja respuesta podría resultar en una respuesta inmune poco reactiva o deficiente, mientras que una respuesta excesiva conduciría a un daño colateral que causa serias patologías (1).

El propósito de la respuesta inflamatoria es eliminar la fuente de daño y restaurar la funcionalidad del tejido, si sucede lo contrario, el hospedero se enfrenta a una resolución de la respuesta incompleta o inadecuada, si esta condición anormal es transitoria, entonces la respuesta de fase aguda permite regresar a la homeostasis, por el contrario, si la condición anormal es sostenida el estado inflamatorio cambia al sistema y desencadena patologías con presencia de una inflamación crónica (7).

La artritis reumatoide es una enfermedad caracterizada por factores de autoinmunidad, inflamación

crónica sistémica y daño a las articulaciones (incluyendo la membrana sinovial, cartílago y hueso). En cuanto a la autoinmunidad, se manifiesta como la producción de anticuerpos específicos para IgG (conocido como factor reumatoide) o para antipéptidos citrulinados. La inflamación crónica es apoyada por la inducción de la autoinmunidad y el deseguilibrio entre citocinas pro- y anti-inflamatorias medidas en el suero y en el líquido sinovial de pacientes con artritis (13). La inflamación sinovial desencadena la producción de citocinas pro-inflamatorias. TNF-  $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e IL-10 por differentes tipos celulares, macrófagos activados, fibroblastos sinoviales, linfocitos B y T, células NK, osteoblastos y osteoclastos, originando señalización paracrina y autocrina que conlleva a una mayor expresión de estas citocinas pro-inflamatorias, mayor reclutamiento y acumulación de células inmunes en el espacio sinovial, amplificando y perpetuando el proceso inflamatorio (14).

Así mismo, en pacientes con diabetes, enfermedad del tipo metabólica e inflamatoria, se han encontrado altas concentraciones de IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ . Los estudios sugieren que las citocinas proinflamatorias pueden inducir resistencia a la insulina, debido a que en el mecanismo de resistencia está involucrado la vía NF- $\kappa$ B; en las células beta pueden estar presentes desordenes moleculares debido a la activación de NF- $\kappa$ B o bien daños por la sintasa de óxido nítrico (iNOS), la cual es estimulada por citocinas pro-inflamatorias (15).

El modelo para explicar cómo el daño oxidativo se relaciona con los daños vasculares, renales y neurológicos en la diabetes mellitus es el siguiente; la hiperglicemia puede conducir a un incremento en las vías de auto-oxidación, el sorbitol, productos de glicación avanzada y la cadena respiratoria, todas ellas llevan a la producción del radical superóxido (O2<sup>--</sup>) que estimula la actividad de PKC y las vías de señalización de estrés. Estas señales de estrés inducen la mayor síntesis de NO y aumento de citocinas, además las propias señales de estrés junto con la actividad de PKC contribuyen a incrementar la actividad de NADPH y NADH oxidasas. Estas últimas producen un incremento adicional de O2<sup>--</sup> con la consecuente formación del ONOO<sup>-</sup> (radical peroxinitrito) el cual ocasiona daño oxidativo a lípidos, proteínas y DNA, la suma de estos procesos resulta en la generación del daño vascular, nefropatías, neuropatías y retinopatías (16).

Si la disfunción del tejido no está causada por infecciones o lesiones se puede definir el termino para-inflamación, la cual puede permanecer por un tiempo largo; la para-inflamación se ha derivado del prefijo para- que hace referencia a "al margen de", y fisiopatológicamente se trataría de una respuesta

adaptativa del tejido ante una condición de estrés o disfunción caracterizada como intermedia entre el estado basal y el estado inflamatorio propiamente dicho; las enfermedades humanas asociadas con esta condición pueden ser obesidad, diabetes mellitus tipo 2, artritis reumatoide, aterosclerosis, asma y enfermedades neurodegenerativas, que pueden estar asociadas con factores como el estilo de vida tales como la dieta, la actividad física, el estrés emocional, la exposición a contaminantes ambientales y la edad (7).

### ¿Es la intoxicación por plomo una enfermedad pro-inflamatoria?

Los resultados de varios estudios indican que el plomo tiene un efecto negativo sobre el sistema inmune y que puede promover una respuesta proinflamatoria. Es posible que el plomo tenga efectos sobre mecanismos moleculares y bioquímicos involucrados en la respuesta pro-inflamatoria, por ejemplo, sobre citocinas, en la actividad y expresión de enzimas que participan en el proceso inflamatorio, células del sistema inmune o en la secreción de anticuerpos (17).

En la intoxicación por plomo el desequilibrio entre la producción de ROS y la respuesta antioxidante conduce al daño de estructuras celulares, especialmente a los fosfolípidos de membrana, este daño oxidativo puede desencadenar un proceso inflamatorio en el que pueden desarrollarse regulaciones y adaptaciones en vías de señalización intracelulares, que pueden dar pie a una inflamación crónica (18).

### Efectos de la intoxicación por plomo sobre elementos del proceso pro-inflamatorio

En la toxicidad por plomo el sistema inmune es afectado, puesto que los cambios en las concentraciones de moléculas pro-inflamatorias, el daño a las células inmunitarias, la modificación de respuestas celulares, son algunos de los efectos que tiene este metal en modelos celulares y animales (19, 20, 21). Diferentes estudios muestran la relación de moléculas y células de la respuesta inmune y pro-inflamatoria en poblaciones expuestas y en trabajadores ocupacionalmente expuestos a plomo.

### **Citocinas**

Las citocinas son moduladores del proceso inflamatorio, participan en una respuesta aguda como en una respuesta crónica en una compleja red de interacciones. La exposición a plomo puede generar cambios notablemente mayores en las concentraciones de citocinas pro-inflamatorias (tormenta de citocinas), en trabajadores de cerámica, de fundidoras y de reciclado de baterías que tienen altas concentraciones de plomo en sangre, se han encontrado mayores concentraciones de TNF- $\alpha$ , factor estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) e IL-10 respecto a un grupo no expuesto (22, 23). De igual manera, mayores concentraciones de IL-8 y menores concentraciones de leptina (adipocina) se encontraron en un grupo de niños con elevadas concentraciones de plomo en sangre, quienes vivían cerca de una refinería de plomo (24). En contraste, investigadores han reportado concentraciones significativamente menores de IL-1β y de IFNy en trabajadores de una fábrica de reciclaje de baterías (25).

La diferencia de resultados en los estudios de citocinas en la exposición a plomo es una evidencia de disfunciones en las que se involucra la interacción y comunicación entre células, la estimulación del movimiento de células hacia el sitio de daño (17), y los procesos regulatorios y autoregulatorios (adaptaciones) que propician y que sin duda están presentes en la intoxicación por plomo.

### Enzimas involucradas en la respuesta proinflamatoria

La ciclooxigenasa (COX) y la lipoxigenasa (LOX) son enzimas que participan en el metabolismo del ácido araquidónico (AA), el cual proviene de los fosfolípidos de membrana por la acción de la fosfolipasa A2 (PLA2). Los mediadores lipídicos producidos a partir del AA y que participan en la respuesta inflamatoria son: 1) prostanoidesprostaglandinas, prostaciclinas y tromboxanos por parte de la COX-1 y -2, y 2) leucotrienos, hidroxiecosanotetraenoides y lipoxinas por parte de la 5/12/15 LOX (26). Estudios in vitro indican que la exposición a plomo en células de músculo liso vascular induce mayor expresión de los genes cPLA, y COX-2 con la consecuente secreción de prostaglandina  $E_2$  (PGE2) (27). No obstante, en trabajadores con altas concentraciones de plomo se ha encontrado mayor actividad de PLA2 en eritrocitos relacionada al daño oxidativo causado por el plomo (28).

En mujeres con exposición a plomo moderada del tipo ambiental, se determinaron metabolitos del AA en plasma:  $F_2$ - $8\alpha$  isoprostano por acción de la COX, ácido 9-hidroxi-10,12-octadecadienoico (9-HODE) y ácido 13-hidroxi-9,11-octadecadienoico (13-HODE), por acción de la 15-LOX, no encontrando cambios respecto al grupo no expuesto (17).

### Proteínas de fase aguda

La proteína C reactiva (PCR) principalmente producida en el hígado y por células grasas en respuesta a citocinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6), reconoce microorganismos y células dañadas para su eliminación. Concentraciones elevadas de esta proteína se ha encontrado en trabajadores expuestos a componentes con plomo, encontrando una correlación positiva entre la concentración de plomo en sangre y la concentración de PCR (29). Además, en el personal de una planta de reciclaje de baterías han encontrado niveles bajos de las proteínas C3 y C4 del sistema del complemento, en comparación a un grupo no expuesto (30).

### Células del sistema inmune

El plomo puede influenciar la producción y la actividad de células como granulocitos y monocitos, las actividades funcionales de estas células son reguladas por citocinas y NO , teniendo una función central en la respuesta inmune innata y adaptativa, la hipótesis sugiere que el plomo puede influenciar la respuesta inmune celular y humoral (4). La actividad quimiotáctica y la migración aleatoria de neutrófilos fue analizada en trabajadores de una recicladora de baterías, encontrando estos parámetros disminuidos respecto a un grupo no expuesto, lo que sugiere que la exposición al metal altera la reactividad de estas células que son componentes de la primera línea de defensa inmunitaria (30).

Estudios en cultivos de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) en la exposición a plomo sugieren alteraciones en linfocitos T. Investigadores encontraron en trabajadores expuestos respecto a no expuestos, una menor proliferación de linfocitos T y mayor liberación de IFN-γ ante una estimulación con fitohemaglutinina (31). En concordancia a estos resultados se ha reportado un menor conteo de linfocitos T CD4+ o linfocitos Th cooperadores en trabajadores con altas concentraciones de plomo en sangre (30). Además, en trabajadores de una fábrica de reciclaje de baterías se ha encontrado que los leucocitos en general presentan mayor apoptosis, un reflejo de daño celular debido posiblemente a los efectos directos e indirectos de la intoxicación, tal como el daño oxidativo o por el proceso inflamatorio crónico y que precisamente puede contribuir a una disfunción del sistema inmune (32).

### **Anticuerpos**

La exposición a plomo es capaz de reducir las concentraciones de inmunoglobulinas en suero, lo cual dependerá de la dosis y duración de exposición. Sin embargo, la idea más aceptada de la distribución de las clases y subclases de anticuerpos (producidos por los linfocitos B activados o plasmocitos) en una exposición al plomo, está asociada a la alteración en la diferenciación de los linfocitos Th y la respuesta antígeno específica en la interacción con los linfocitos B para la activación de éstas (10).

El efecto que tiene el plomo sobre esta respuesta inmune humoral se estudio en un grupo de niños expuestos a plomo y se observó que las niñas tuvieron concentraciones de IgG e IgM significativamente más bajas. En contraste, el impacto de la exposición a plomo ambiental en niños, quienes presentaron altas concentraciones de plomo correlacionó con altos niveles de anticuerpos IgA, IgG a IgM (17). Sin embargo, en trabajadores ocupacionalmente expuestos a plomo también han encontrado niveles bajos de IgG e IgM en comparación a un grupo no expuesto (30).

### Conclusión

Los elementos celulares y moleculares tanto inmunológicos y fisiológicos presentes en el proceso de la respuesta inflamatoria son mecanismos fundamentales del organismo para la defensa ante

agentes patógenos, daño o disfunción celular y tisular. El estudio de la respuesta aguda o crónica v su intensidad nos lleva a entender los fenómenos y patologías respecto al proceso pro-inflamatorio, desde el reconocimiento hasta la resolución y el porqué de la no resolución. Las enfermedades que son desencadenadas por deseguilibrios en la respuesta inflamatoria o bien por patrones que alteran la función arroja una perspectiva de la complejidad del sistema y de las regulaciones por parte de las moléculas v células involucradas. La intoxicación por plomo aquí estudiada es una enfermedad crónica de la cual se conocen las manifestaciones clínicas y el daño molecular, sin embargo, al integrar los efectos que ocasiona el plomo sobre los elementos de la respuesta pro-inflamatoria y del sistema inmune, permitirá comprender los procesos de regulación o adaptaciones que se desarrollan ante el insulto de daño directo o indirecto ocasionado por la exposición al plomo. El tipo y grado de exposición al metal, el mayor o menor daño oxidativo, el estado antioxidante del individuo, la resistencia al daño y las medidas de seguridad por el personal ocupacionalmente expuesto son consideraciones que influyen al analizar los procesos de la respuesta inflamatoria en el fenómeno de la intoxicación por plomo en humanos.

### REFERENCIAS

- Ashley NT, Weil ZM, Nelson RJ, (2012). Inflammation: Mechanisms, Costs, and Natural Variation. Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics, 43(1): 385– 406.
- 2. Flora G, Gupta D, Tiwari A, (2012). Toxicity of lead: A review with recent updates. Interdisciplinary Toxicology, 5(2), 47–58.
- Calderón Salinas JV, Maldonado Vega M, (2008). Contaminación e Intoxicación por Plomo. Trillas. México.
- 4. Fenga C, Gangemi S, Di Salvatore V, Falzone L, Libra M, (2017). Immunological effects of occupational exposure to lead (Review). Molecular Medicine Reports, 15(5):3355–3360.
- 5. Tortora G, Derrickson B, (2006). Principios de Anatomía y Fisiología. Medica Panamericana, 11<sup>a</sup> edición. México.
- 6. Porth C, (2006). Fisiopatología, Saludenfermedad: un enfoque conceptual. Médica Panamericana, 7<sup>a</sup> edición. México.

- Medzhitov R, (2008). Origin and physiological roles of inflammation. Nature, 454(7203), 428–435.
- 8. Aguilar-Dorado I, Hernández G, Quintanar-Escorza M, Maldonado-Vega M, Rosas-Flores M, Calderón-Salinas J, (2014). Eryptosis in lead-exposed workers. Toxicology and Applied Pharmacology 281: 195–202.
- Singh N, Kumar A, Kumar GV, Sharma B, (2018). Biochemical and molecular bases of lead induced toxicity in mammalian systems and possible mitigations. Chemical Research in Toxicology 15;31(10):1009-1021.
- 10. Dietert RR, Piepenbrink MS, (2006). Lead and immune function. Critical Reviews in Toxicology, 36(4), 359–385.
- 11. Wallach D, (2016). The cybernetics of TNF: Old views and newer ones. Seminars in Cell and Developmental Biology, 50, 105–114.
- 12. Bhagavan NV, Ha CE (2011) Immunology Chapter 33. En: Essentials of Medical Biochemistry With Clinical Cases. Academic Press Elsevier, 449-472.

- 13. McInnes IB, Schett G, (2007). Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Nature Reviews Immunology, 7(6), 429–442.
- 14. Moelants EAV, Mortier A, Van Damme J, Proost P, (2013). Regulation of TNF- $\alpha$  with a focus on rheumatoid arthritis. Immunology and Cell Biology, 91(6), 393–401.
- 15. Tian R, Hou G, Li D, Yuan TF, (2014). A possible change process of inflammatory cytokines in the prolonged chronic stress and its ultimate implications for health. Scientific World Journal, 2014.
- 16. Calderón-Salinas JV, Muñoz-Reyes EG, Quintanar-Escorza MA, (2013). Estrés oxidativo y diabetes mellitus. REB, 32(2), 53–66.
- 17. Metryka E, Chibowska K, Gutowska I, Falkowska A, Kupnicka P, Barczak K, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I, (2018). Lead (Pb) exposure enhances expression of factors associated with inflammation. International Journal of Molecular Sciences, 19(6).
- Machoń-Grecka A, Dobrakowski M, Boroń M, Lisowska G, Kasperczyk A, Kasperczyk S, (2017). The influence of occupational chronic lead exposure on the levels of selected pro-inflammatory cytokines and angiogenic factors. Human Experimental Toxicology. 36 (5), 467-473.
- 19. Villanueva MBG, Koizumi S, Jonai H, (2000). Cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells after exposure to heavy metals. Journal of Health Science, 46(5), 358–362.
- 20. Flohe SB, Brüggeman J, Herder C, Goebel C, Kolb H, (2002). Enhanced proinflammatory response to endotoxin after priming of macrophages with lead ions. Journal of Leukocyte Biology. 71(3), 417–424.
- 21. Cheng YJ, Yang BC, Liu MY, (2006). Lead increases lipopolysaccharide-induced liver injury through tumor necrosis factor-α overexpression by monocytes/macrophages:role of protein kinase C and P42/44 mitogen-activated protein kinase. Environmental Health Perspectives. 114 (4), 507–513.
- 22. Di Lorenzo L, Vacca A, Corfiati M, Lovreglio P, Soleo L, (2007). Evaluation of tumor necrosis factor-alpha and granulocyte colonystimulating factor serum levels in lead-exposed smoker workers. International Journal of Immunopathology and Pharmacology. 20 (2): 239–247.
- 23. Valentino M, Rapisarda V, Santarelli L, Bracci M, Scorcelletti M, Di Lorenzo L, Cassano F,

- Soleo L, (2007). Effect of lead on the levels of some immunoregulatory cytokines in occupationally exposed workers. Human & Experimental Toxicology, 26(7), 551–556.
- 24. Yang Y, Zhang X, Fu Y, Yang H, (2014). Leptin and IL-8: Two novel cytokines screened out in childhood lead exposure. Toxicology Letters, 227(3), 172–178.
- 25. Yücesoy B, Turhan A, Üre M, Imir T, Karakaya A, (1997). Effects of occupational lead and cadmium exposure on some immunoregulatory cytokine levels in man. Toxicology, 123(1–2): 143–147.
- 26. Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, McNerlan SE, Denis Alexander H, Ross OA, (2018). Age and age-related diseases: Role of inflammation triggers and cytokines. Frontiers in Immunology, 9(586): 1–28.
- Chang WC, Chang CC, Wang YS, Wang YS, Weng WT, Yoshioka T, Juo SHH, (2011). Involvement of the epidermal growth factor receptor in Pb<sup>2+</sup>-induced activation of cPLA2/COX-2 genes and PGE<sub>2</sub> production in vascular smooth muscle cells. Toxicology, 279(1–3), 45–53.
- 28. Hernández G, Villanueva-Ibarra CA, Maldonado-Vega M, López-Vanegas NC, Ruiz-Cascante CE, Calderón-Salinas JV, (2019). Participation of phospholipase-A2 and sphingomyelinase in the molecular pathways to eryptosis induced by oxidative stress in lead-exposed workers. Toxicology and Applied Pharmacology, 371(2019), 12–19.
- 29. Khan D, Qayyum S, Saleem S, Khan F, (2008). Lead-induced oxidative stress adversely affects health of the occupational workers. Toxicology and Industrial Health, 24(9), 611–618.
- 30. Başaran N, Ündeger Ü, (2000). Effects of lead on immune parameters in occupationally exposed workers. American Journal of Industrial Medicine 38: 349-354.
- 31. Mishra KP, Singh VK, Rani R, Yadav VS, Chandran V, Srivastava SP, Seth PK, (2003). Effect of lead exposure on the immune response of some occupationally exposed individuals. Toxicology, 188(2–3), 251–259.
- López-Vanegas NC, Hernández G, Maldonado-Vega M, Calderón-Salinas JV. (2020). Leukocyte apoptosis, TNF-a concentration and oxidative damage in lead-exposed workers. Toxicology and Applied Pharmacology, 391(2020), 114901.

### DEL BIG BANG AL ORIGEN DE LA VIDA: ASPECTOS BÁSICOS\*

Eréndira Rojas-Ortega<sup>1</sup>, Ketzalzin Vázquez<sup>2</sup>, Claudia Segal-Kischinevzky<sup>2</sup> y James González<sup>2</sup>\*\*

<sup>1</sup>Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, CDMX, México. <sup>2</sup>Departamento de Biología Celular, Facultad de Ciencias, UNAM, CDMX, México. \*\*Autor de correspondencia correo E: james@ciencias.unam.mx

#### **RESUMEN**

Los seres vivos son sistemas autosustentables y organizados con la capacidad de replicar su información genética y heredarla a su descendencia a lo largo de diferentes generaciones. Sin embargo, ¿Cómo se formaron las moléculas precursoras de la vida en el Universo? ¿Cuándo surgió la vida en la Tierra? ¿Cuáles son las macromoléculas que dictan la vida? Esta revisión abordará estas y otras preguntas desde una perspectiva científica, pero de forma amena y sencilla.

### **ABSTRACT**

The living beings are self-sustaining and organized systems with the ability to replicate their genetic information and inherit it from their offspring over different generations. However, how were the precursor molecules of life formed in the Universe? When did life on Earth arise? Which are the macromolecules that dictate life? This review will address these and other questions from a scientific perspective, but enjoyably and easily.

"La belleza de la vida no hace referencia a los átomos que la componen, sino a la forma en que estos átomos se juntan" Carl Sagan

### PALABRAS CLAVE:

La gran explosión, el origen de la vida, macromoléculas de la vida.

### **KEY WORDS:**

Big Bang, the origin of life, macromolecules of life.

### **INTRODUCCIÓN**

¿Cómo apareció el Universo? Esta pregunta tuvo una respuesta importante en el año 1929, cuando el científico Edwin Hubble logró observar que las galaxias se alejaban de la Tierra. Las investigaciones de Hubble le permitieron plantear que mientras más lejana estuviera una galaxia, más rápido se alejaría, lo cual significa que el Universo está en constante expansión; este fenómeno permitió establecer la famosa teoría del "Big Bang" o en español "la gran explosión" (1). Se plantea que en un inicio el Universo estaba formado por partículas subatómicas de luz y energía, estas partículas con energía estuvieron expuestas a altas temperaturas y comenzaron a multiplicarse y expandirse. A medida que las partículas se fueron generando, expandiendo y ocupando más espacio,

el Universo comenzó a enfriarse. Las partículas subatómicas se asociaron logrando formar átomos y estos a través de reacciones químicas originaron las estrellas, las cuales conformaron átomos más grandes y moléculas (Ilustración 1). Así comenzó el nacimiento de estrellas, asteroides, cometas y planetas, todo a través de la fusión de átomos y moléculas (2). En la actualidad, los científicos proponen que el Universo está constituido por un 70 % de energía obscura, 25 % de materia obscura, 4 % de hidrógeno y helio, 0.5 % de estrellas, 0.3 % de neutrinos y 0.03 % de elementos más pesados que el helio. Se calcula que el Universo está formado aproximadamente por 2,000,000,000,000 de galaxias (2x1012) y que éste fue originado hace 13,750 millones de años (2-3).

¿Qué es una estrella? Es una masa densa de gas que alcanza altas temperaturas, tiene forma

\*Recibido: 6 de mayo de 2020 Aceptado: 14 de julio de 2020



Ilustración 1. El Big Bang originó el Universo.

esférica y brilla con su propia luz. En el centro de esa esfera se propician condiciones de presión y temperatura permitiendo que ocurran reacciones termonucleares. Estas reacciones producen átomos pesados (uranio, torio y plutonio), combustión de hidrógeno a helio y de helio a carbono, que genera una gran cantidad de energía, la cual se transporta hasta la superficie de la estrella para producir su brillo. El Sol es la estrella de nuestro sistema planetario, sin él, la vida en la Tierra no existiría (4).

¿Qué es la energía oscura? Es la energía que provoca la expansión acelerada del Universo, esta es capaz de producir repulsión gravitatoria. Se ha calculado que el 73 % de la energía del Universo es energía oscura (2).

¿Qué es la materia oscura? Es la materia que no emite ningún tipo de radiación electromagnética. Se ha calculado que la materia oscura constituye el 23 % de la materia del Universo. Aunque no podemos ver la materia oscura, sí podemos saber de su existencia gracias a los efectos gravitacionales que ésta genera en la materia ordinaria (2).

¿Qué son los neutrinos? Son partículas elementales que no tienen carga eléctrica, su masa es muy pequeña, es millones de veces menor a la de un electrón. Una peculiaridad de los neutrinos es que son muy abundantes en comparación con otras partículas elementales como los protones, electrones y neutrones. Otra de las peculiaridades que hace destacar a los neutrinos es que pueden atravesar la materia ordinaria (2).

### Formación de los elementos químicos más pesados que el helio

La materia está compuesta por átomos, los cuales poseen un núcleo que contiene casi toda la masa conformada por protones y neutrones. Asimismo, el núcleo posee electrones que giran a su alrededor. Los científicos han clasificado a los átomos de acuerdo con el número específico de protones en su núcleo, a éstos los han nombrado elementos químicos (5). Esto es sorprendente, ya que, de acuerdo con las interacciones fundamentales de la materia, a causa de la Fuerza de Coulomb, dos partículas con la misma carga eléctrica se repelen entre sí. Sin embargo, en el núcleo del helio, sus dos protones no se repelen, sino que se mantienen unidos debido un neutrón que estabiliza las dos cargas positivas protónicas (5).



Ilustración 2. La Vía Láctea tiene forma de espiral.

La formación de elementos químicos más pesados que el helio, fue posible gracias a las reacciones nucleares que continuamente formaron isótopos inestables (elementos que tienen un corto tiempo de vida), cuya posibilidad de encontrar estabilidad radica en ganar o perder un neutrón. Para entender un poco mejor, imagínate el momento en el que se lleva a cabo la explosión de una estrella, se ha calculado que en las capas externas de esta explosión se alcanzan temperaturas tan altas que propician reacciones químicas que convierten al hidrógeno y al helio en elementos más pesados, de hecho, la explosión participa en la dispersión de dichos átomos (5).

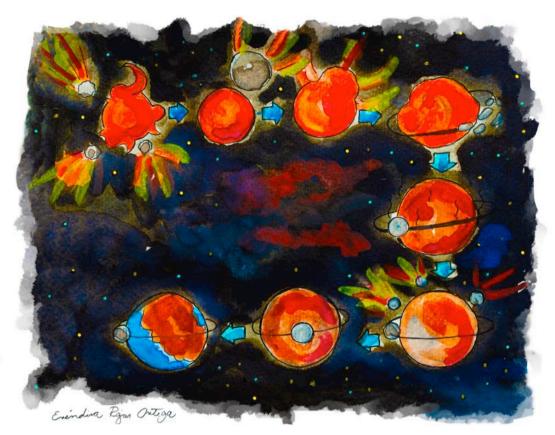
### Forma y tamaño de la Vía Láctea

El planeta Tierra se encuentra inmerso en la Vía Láctea, la cual es parte de un conjunto de unas cuarenta galaxias. Si pudiéramos observar la Vía Láctea desde un punto lejano en el Universo, observaríamos que ésta tiene forma de espiral (Ilustración 2). Se calcula que la Vía Láctea tiene un tamaño de 30 000 parsec de largo por 1000 parsec de ancho. Pero ¿Qué es la unidad parsec?

Un parsec corresponde al cambio de ángulo que ocurre en un segundo cuando la Tierra se mueve en dirección opuesta al sol, en números, un parsec equivale a  $1.3 \times 10^{16}$  metros (esto es igual a  $1.67567568 \times 10^{14} = 167, 567, 568, 000, 000$  estadios olímpicos) o bien 3.26 años luz. Actualmente los científicos calculan que la Vía Láctea está conformada por  $200 \times 10^9$  estrellas y un centro que cuenta con un agujero negro llamado "SrgA", que tiene un radio equiparable al del Sol, pero con una densidad inmensamente superior (4.31 x  $10^6$  masas solares) (2).

### El origen de la Tierra y su formación

Se calcula que la Tierra se formó hace 4530 millones de años mediante acrecimientos constantes debido a varios impactos de cuerpos planetesimales, siendo el último impacto el más catastrófico, tanto así, que formó la Luna (Ilustración 3). En un inicio, la Tierra tenía una temperatura de 1726 °C, sin embargo, con el paso del tiempo fue disminuyendo, permitiendo que el vapor de agua presente en la atmósfera primitiva se condensara y se produjeran las primeras lluvias, lo que dio lugar



**Ilustración 3.** El planeta Tierra se originó a través de varios impactos de objetos espaciales que fueron agregándose hasta llegar a una forma ovoide.

a la formación de los ríos, mares y océanos. Los estudios geológicos predicen que en un periodo de entre 1 y 10 millones de años, la temperatura disminuyó hasta 100 °C. Siguiendo la escala de la edad de la Tierra de 4530 millones de años, los ríos, mares y océanos comenzaron a formarse hace 4300 millones de años. Durante un largo periodo de tiempo existieron grandes colisiones de cuerpos celestes en la Tierra, por ejemplo, los impactos de meteoritos que constantemente evaporaban el agua de los mares y océanos (6). Pese a todo, en algún momento estas condiciones aparentemente adversas promovieron el inicio de la vida (7).

¿Cuándo se originó la vida en la Tierra? La respuesta a este interrogante vino a partir del estudio de la historia evolutiva de los seres vivos. Hasta ahora se ha planteado que el primer organismo vivo apareció hace unos 4100 millones de años, aunque no existe ninguna prueba física que lo demuestre. Sin embargo, los elementos fósiles nos indican que los organismos vivos estaban presentes desde hace 3750 millones de años, prueba de esto es la existencia de estromatolitos (estructuras formadas por cianobacterias, es decir bacterias que pueden llevar a cabo la fotosíntesis) de esa edad. (6-8).

### Teoría de la sopa prebiótica

Esta teoría fue propuesta por el científico ruso Oparin, siendo la explicación del origen químico de la vida. Se planteó que los compuestos orgánicos se sintetizaron a partir de compuestos inorgánicos en reacciones químicas catalizadas por una cascada de radiaciones que comprendían los rayos cósmicos, los gamma, los X y los ultravioleta (UV) del Sol en un ambiente reductor. Se cree que estos compuestos fueron concentrados y almacenados en membranas lipídicas llamadas coacervados (gotas aisladas del medio acuoso mediante una membrana primaria). Se propone que en el interior de los coacervados ocurrió la polimerización de las macromoléculas de la vida, las cuales con el paso del tiempo adquirieron la capacidad de replicación. Posteriormente, en 1952, los científicos Urey y Miller, inspirados por la teoría de Oparin, realizaron el primer experimento de síntesis de macromoléculas en un laboratorio (Ilustración 4). Para ello, recrearon condiciones similares a las de la Tierra primitiva, es decir un ambiente reductor en presencia de vapor de agua, amonio, metano e hidrógeno y agregaron descargas eléctricas. De este experimento resultó



Ilustración 4.
Experimento de Miller y Urey demostró que las moléculas orgánicas necesarias para la vida podrían haberse sintetizado en las condiciones de la tierra primitiva.

la síntesis de macromoléculas como aminoácidos, ácidos hidroxílicos y urea, biomoléculas que se formaron a partir de compuestos inorgánicos (7, 9). Sin embargo, los detractores de la teoría de la sopa prebiótica argumentan que los coacervados son impermeables y por tanto no pueden adquirir nutrientes del exterior o eliminar sus desechos. A pesar de la controversia que generó lo anterior, la teoría de la sopa prebiótica ha evolucionado. Actualmente existe la hipótesis de que la vida se originó en las pozas de marea. Esta nueva hipótesis propone que en las pozas de marea surgió la vida, ya que en este ambiente hay sedimentos de minerales, ciclos de evaporación y concentración y gradientes de agua. A pesar de que esta teoría

está vigente, sigue teniendo retractores, ya que como premisa sostiene que el ambiente en el cual se sintetizaron las primeras biomoléculas de la vida fue en un ambiente reductor; sin embargo, datos recientes demuestran que el ambiente primitivo fue neutro.

### Teoría extraterrestre

En esta teoría se plantea que la vida surgió fuera de nuestro planeta y posteriormente se trasladó a la Tierra por medio de material extraterrestre, como los cometas y los meteoritos (Ilustración 5). Esta teoría se originó al encontrar materia orgánica en meteoritos. Se propone que uno de los posibles



**Ilustración 5.** La teoría extraterrestre propone que vida en el planeta Tierra provino de material extraterrestre.

planetas cercanos donde pudo haberse desarrollado la vida fue Marte. Este planeta cuenta con altas concentraciones de boro y fosfatos, que son condiciones fisicoquímicas idóneas para la síntesis de biomoléculas, además se ha encontrado agua y tiene un ambiente reductor. De hecho, se ha demostrado que la superficie de meteoritos provenientes de Marte que logran caer sobre el planeta Tierra, no llega a temperaturas tan altas debido a que la velocidad con que viaja un meteorito puede estar determinada por la distancia entre el origen y el destino final. Sabemos que Marte es uno de los planetas más cercanos a la Tierra y que la temperatura interna de un meteorito proveniente de Marte puede mantenerse a bajas temperaturas que oscilan entre los -250 y -280 °C, esto apoya a la teoría de que la vida en ese planeta pudo ser trasladada a la Tierra a través de numerosas colisiones de meteoritos de Marte (10).

#### Teoría de las fuentes hidrotermales

El descubrimiento de los organismos termófilos en las fuentes hidrotermales planteó una nueva teoría, resaltando que el surgimiento de la vida se originó en este nicho (Ilustración 6). El origen de la vida pudo ocurrir en las fuentes hidrotermales, las razones que promueven esta teoría son la protección contra los meteoritos, la radiación ultravioleta, la fuente de energía termal y el poder catalítico de los minerales en esas condiciones. Las evidencias que apoyan la teoría de las fuentes hidrotermales son los rastros de organismos metanogénicos que datan de 3500 millones de años. Además, se ha demostrado que los organismos más antiguos aún presentes en la Tierra son microorganismos termófilos. Asimismo, las fosas hidrotermales favorecen la síntesis de biomoléculas a partir de moléculas inorgánicas. Recientemente, se descubrieron unas chimeneas a más de 2000 metros de profundidad en la dorsal del Océano Atlántico Norte, las cuales fueron apodados como las fuentes hidrotermales de la "Ciudad Perdida". Un dato curioso es que el agua que circula en estos respiraderos tiene una roca disuelta llamada peridotita. La peridotita reacciona con el hierro y el agua de mar produciendo un pH alcalino que es rico en hidrógeno (H<sub>2</sub>), metano (CH<sub>4</sub>) y otros hidrocarburos de bajo peso molecular. Se hipotetiza que la vida pudo originarse en fosas de este tipo, ya que, al mezclarse el agua de las fosas de pH alcalino con el pH ácido del océano, se forma un gradiente de protones que podría haber proporcionado la energía necesaria para el surgimiento de la vida (10).

### ¿Quién fue LUCA?

El ancestro más antiguo de la vida es conocido por el acrónimo de LUCA, por las siglas en inglés de "Último ancestro común universal" (Last Uni-



Ilustración 6. La teoría de las fuentes hidrotermales propone que la vida surgió en el planeta Tierra bajo condiciones extremas como las fuentes hidrotermales.

versal Common Ancestor). Algunos biólogos han hipotetizado que LUCA era un organismo unicelular y calculan que vivió aproximadamente hace 4000 millones de años, cuando la Tierra tenía 560 millones de años. El origen de LUCA es incierto, debido a que los tres dominios actuales de la vida primigenia (Bacteria, Arquea y Eucaria) no parecen tener un punto de origen en común. Sin embargo, se descubrió que los dominios de la vida tienen 355 genes en común, que posiblemente LUCA también los tenía. LUCA fue un organismo que se propone que vivió en condiciones similares a las que existen actualmente en las fuentes hidrotermales de las profundidades de los océanos. Por lo tanto,

LUCA debió habitar en un ambiente cargado de metales y temperaturas elevadas provocadas por la interacción entre el agua de mar y el magma emergente de las profundidades (9).

### ¿Cómo podemos saber si algo está vivo?

Los biólogos han definido que los seres vivos tienen al menos cuatro características fundamentales:

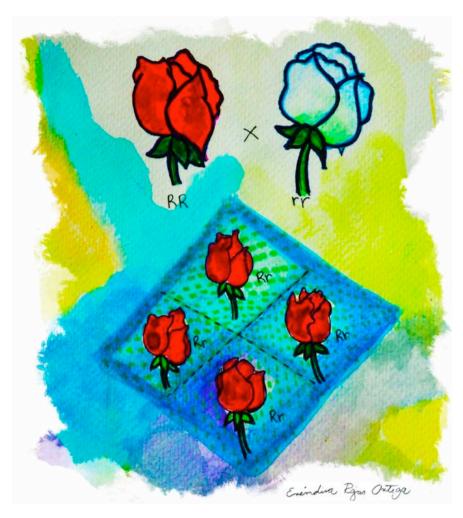
 Son sistemas autosustentables y producen energía. Los seres vivos están compuestos por células. Todas las células son capaces de obtener su energía a través de transformaciones bioquímicas. Adicionalmente, las células euca-



Ilustración 7. La célula es autosustentable. Todas las células son capaces de obtener su energía a través de transformaciones bioquímicas. Adicionalmente, las células eucariontes tienen un organelo especializado llamado mitocondria, en el cual llevan a cabo una serie de reacciones bioquímicas para obtener energía.



**Ilustración 8.** Las células son sistemas delimitados por membranas.



**Ilustración 9.** Los seres vivos heredan los caracteres de las células progenitoras.

riontes tienen un organelo especializado llamado mitocondria (Ilustración 7), en el cual llevan a cabo una serie de reacciones bioquímicas para obtener energía (11).

- Se organizan en células, tejidos y/u órganos. Los seres vivos están conformados por átomos y moléculas orgánicas. Estas últimas están constituidas por átomos de carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre (CHONPS). Algunos ejemplos de moléculas orgánicas son los ácidos nucleicos, los carbohidratos, los lípidos y las proteínas, los cuales constituyen las células brindándoles estructura, función y energía (11).
- Son sistemas cerrados y están compartamentalizados. Las células eucariontes y procariontes están delimitadas por membranas. Las células eucariontes tienen compartimentos llamados organelos; uno de los más importantes es el núcleo, en el cual está contenido el material genético (Ilustración 8). Las células procariontes no tienen organelos definidos, pero sí una separación de sus funciones (11).
- Pueden heredar información genética a su descendencia. Los seres vivos heredan los caracteres de sus progenitores. El fenotipo son todas aque-

llas características físicas de un organismo que podemos observar, mientras que el genotipo es toda la información genética que codifica para el fenotipo de un organismo. Algunos seres vivos, como los animales y las plantas tienen dos copias de cada gen, cada uno de cada célula progenitora, lo cual los convierte en organismos diploides (11). Por ejemplo, si cruzamos una flor con dos genes involucrados en el pigmento rojo de los pétalos (RR), con una flor blanca que posee dos genes inactivos de este mismo pigmento (rr), la descendencia tendrá como fenotipo pétalos rojos; sin embargo, sus genotipos serán Rr (R= gen activo de la pigmentación roja y r= gen inactivo de la pigmentación). Por tanto, decimos que R es un gen dominante y r es un gen recesivo, puesto que el fenotipo que se observa es el del gen dominante (Ilustración 9).

### ¿Qué son los virus? ¿Están vivos?

Los virus son entidades que constan de material genético y que pueden secuestrar o aprovecharse de la maquinaria de síntesis de una célula viva para multiplicarse y formar partículas virales que

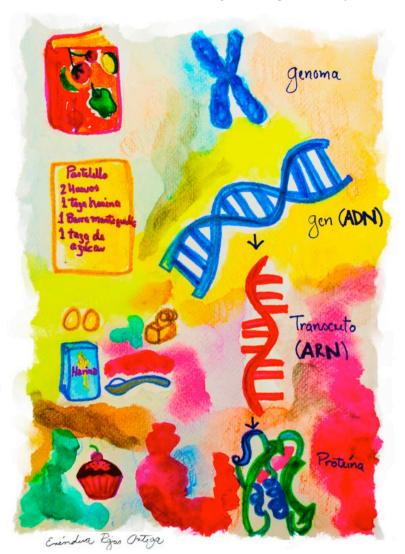


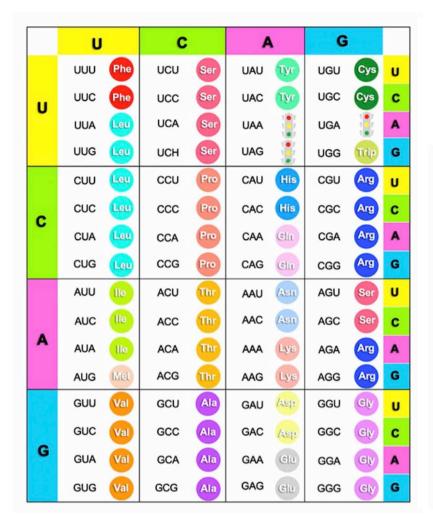
Ilustración 10. El flujo de la información genética en los seres vivos es parecido a una receta de cocina.

permiten la transferencia de su material genético a otras células vivas. Son capaces de infectar a bacterias, plantas y animales. Sin embargo, debido a que carecen de metabolismo propio no se consideran seres vivos. Por lo tanto, los virus no son procariontes, ni eucariontes y ni están vivos.

### **DNA, RNA y Proteínas**

Existen tres macromoléculas fundamentales en los seres vivos, estas son el ácido desoxirribonucleico (DNA o ADN), el ácido ribonucleico (RNA o ARN) y las proteínas. El DNA contiene toda la información de un organismo vivo, es decir, el DNA tiene la receta de la vida. El DNA es un polímero de cuatro moléculas diferentes llamadas "nucleótidos", que son: Adenina (A), Timina (T), Guanina (G) y Citosina (C). Los nucleótidos están conformados por un azúcar llamado "desoxirribosa", una base nitrogenada que puede ser A, T, G o C y un grupo fosfato. El mecanismo por el cual la información se transmite de generación en generación siempre es

el mismo: el DNA se copia a sí mismo, generándose dos copias idénticas en la célula, de manera que cuando ésta se divide, cada una de las dos células hijas porta la misma información genética. Sin embargo, el DNA no sólo almacena la información genética, también es la molécula portadora de la regulación de la información de la expresión de genes en tiempo y espacio que mantiene a la célula viva. El programa de cada célula transcribe los RNA mensajeros (mRNA o ARNm) necesarios para llevar a cabo las funciones celulares, cada uno de estos mensajeros son traducidos en una secuencia específica de aminoácidos. Durante el proceso de la traducción, los aminoácidos tienen la capacidad de polimerizarse mediante un enlace peptídico y como resultado se genera una proteína. La secuencia de aminoácidos polimerizada tiene una organización tridimensional específica, la cual puede servir para darle estructura a la célula o bien puede llevar a cabo reacciones bioquímicas que producen metabolitos que requiere la célula para sobrevivir (8, 11).



### **Nucleótidos**

A=Adenina C=Citosina G=Guanina U=Uracilo

### **Aminoácidos**

Ala: Alanina Asn: Asparaaina Asp: Ácido Aspártico Cys: Cisteína Gln: Glutamina Glu: Ácido glutámico Glv: Glicina His: Histidina lle: I soleucina Leu: Leucina Lys: Lisina Met: Metionina Phe: Fenilalanina Pro: Prolina Ser: Serina Thr: Treoning Trp: Triptofáno Tyr: Tirosina

### **Figura 1.** El código genético es universal y degenerado. La combinación de tres nucleótidos codifica para más de 20 aminoácidos. Los tripletes UAA, UAG y UGA codifican para codones de paro.

### La receta de la vida

El flujo de la información genética en los seres vivos es parecido a una receta de cocina. Cuando queremos hacer un pastel recurrimos a un recetario que contiene toda la información para preparar diferentes tipos de pasteles. Cada página del recetario tiene la información para cocinar un tipo de pastel específico. Primero leemos la receta, luego obtenemos los ingredientes y después preparamos el pastel (Ilustración 10). En los seres vivos ocurre algo similar; el genoma de una célula contiene toda la información necesaria para sobrevivir. Sin embargo, sólo el 2% del genoma humano contiene información específica para sintetizar proteínas. Cuando la célula requiere llevar a cabo alguna función específica, recurre a su genoma y transcribe uno o varios genes específicos, luego son madurados (en eucariontes muchos genes contienen regiones no codificantes denominadas intrones que son removidos para empalmar las regiones codificantes también llamadas exones), y después traducidos, cada transcrito de mRNA puede generar una proteína que posteriormente puede llevar a cabo alguna función específica en la célula.

Val: Valina

### Una simple secuencia de cuatro nucleótidos guarda toda la información de un ser vivo

El código genético de todos los seres vivos es universal, consta de combinaciones diferentes que se generan a partir de tres de los cuatro nucleótidos. Durante el siglo pasado, los genetistas descubrieron que la combinación de tres nucleótidos, a lo que llamaron codón, codifica para un aminoácido específico, pero además de esto se dieron cuenta de que el código genético es degenerado, es decir, puede haber más de un codón codificando para un mismo aminoácido (Fig. 1). La mayor parte de esta degeneración se debe a variaciones en el tercer nucleótido de cada codón (8, 11-12).

### ¿Qué es un codón?

Se define como una unidad de código genético, constituida por tres bases de nucleótidos en una molécula de DNA, o bien en una molécula de mRNA que determina un aminoácido específico. El mRNA se conforma de 4 nucleótidos diferentes (Adenina, Citosina, Guanina y Uracilo) y existen 64 posibles combinaciones que codifican para un codón; casi siempre, tres de estos codones codifican para la terminación de una cadena polipeptídica, por lo cual son denominados codones de paro. Los 61 codones restantes codifican para 20 aminoácidos diferentes, esto significa que la mayoría de dichos aminoácidos pueden ser específicos para más de un solo codón (12). Algunos organismos han evolucionado con pequeñas modificaciones a las reglas; por ejemplo, en varios protistas uno de los codones de alto es traducido como alguno de los otros 20 aminoácidos e incluso en ciertas proteínas de algunos organismos, existen otros dos aminoácidos que están codificados en el DNA como codones que en el lenguaje universal significan paro (Ilustración 11), pero bajo ciertas condiciones codifican para pirrolisina y selenocisteína, dos aminoácidos alternos.

### Propiedades de los aminoácidos

En la naturaleza existen 21 aminoácidos (considerando la pirrolisina y/o la selenocisteína) que forman parte de las proteínas, las cuales en los seres vivos son combinaciones de aminoácidos y cada uno posee características, de acuerdo con su estructura. Existen aminoácidos que interaccionan con el agua, a estos aminoácidos se les conoce como hidrofílicos, porque les gusta interaccionar con el agua y generalmente se encuentran en el exterior de las proteínas. También existen los aminoácidos hidrofílicos que tienen carga, dentro de estos están los aminoácidos con carga positiva a pH fisiológico, los cuales reciben el nombre de aminoácidos básicos, mientras que a aquellos que tienen carga negativa se les denomina aminoácidos ácidos (12). Otros aminoácidos tienen una estructura que repele el agua, por tanto, se llaman aminoácidos hidrofóbicos ya que no les gusta interaccionar con el agua y generalmente se encuentran en el interior de las proteínas.

### La importancia de la estructura de las proteínas para su función

Ya vimos en la sección anterior que las proteínas se encuentran codificadas en el DNA y que un gen debe ser transcrito y madurado en un mRNA que no contiene intrones, luego este transcrito se traduce en una cadena de aminoácidos. Sin embargo, es importante mencionar que las cadenas polipeptídicas se pliegan en una estructura tridimensional específica. Esta estructura define la función de una proteína que bien podría hacer la de estructura celular, la de una reacción bioquímica, la de regular procesos celulares, etc (12).

### **CONCLUSIONES**

El Big Bang originó nuestro Universo hace miles de millones de años trayendo consigo la fusión de átomos, moléculas y la liberación de una gran cantidad de energía. Este evento debió ser colosal; sin embargo, el nacimiento de estrellas, asteroides, cometas y planetas tuvo lugar.

El planeta Tierra está ubicado en algún punto de la Vía Láctea y fue formado a través de objetos espaciales que fueron colisionando y agregándose. Existen al menos tres teorías que explican el origen de la vida: (i) teoría de la sopa prebiótica, (ii) teoría extraterrestre y (iii) teoría de las fuentes hidrotermales. Los experimentos de Miller y Urey demostraron por primera vez que las moléculas orgánicas esenciales para la vida pudieron haberse sintetizado en las condiciones de la tierra primitiva, lo cual apoya a la teoría de la sopa prebiótica.

Los seres vivos son capaces de asimilar recursos del medio exterior para obtener energía. También están compartamentalizados, es decir, están separados del medio ambiente por una membrana semipermeable. Además, los seres vivos tienen material genético capaz de replicarse y heredarse a lo largo de diferentes generaciones. El DNA es la molécula que almacena la información genética, mientras que el mRNA es la molécula mensajera que contiene la información genética para la síntesis de una cadena de aminoácidos. Los aminoácidos son los bloques en la síntesis de proteínas, este proceso obedece al código genético.

Nota: Las 10 ilustraciones presentadas en el artículo, son digitalizaciones de dibujos hechos con acuarelas por Eréndira Rojas-Ortega.

AGRADECIMIENTOS: Este artículo está dedicado a la Dra. Luisa Alba Lois, *Lichi*, quien dedicó más de 40 años de su vida a la docencia e investigación en la Facultad de Ciencias UNAM, sin su apoyo este texto no hubiera sido posible. Este trabajo fue financiado por el Programa de Apoyo a Proyectos para Innovar y Mejorar la Educación (PAPIME PE211619).

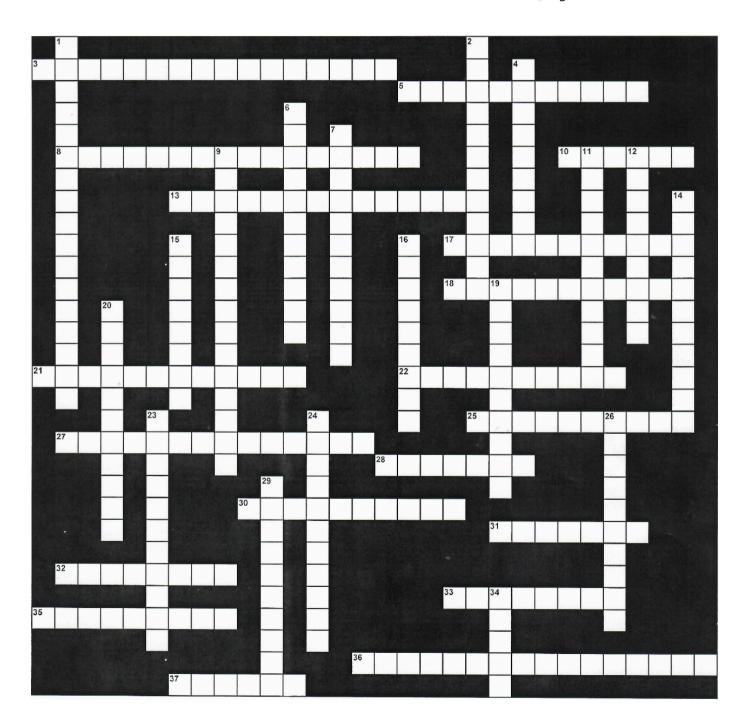
### REFERENCIAS

- 1. Gorbunov DS y Rubakov VA (2011) Introduction to the Theory of the Early Universe: Hot Big Bang Theory. En: World Scientific Publishing Company, New Jersey, USA.
- 2. Choppin G, Liljenzin J, Rydberg J y Ekberg C (2013) The Origin of the Universe and Nucleosynthesis. En: Radiochemistry and Nuclear Chemistry, Elsevier, 4ta ed, 12: 339-372.
- Villard R, Jaeger M y Conselice C (2016) Hubble Reveals Observable Universe Contains 10 Times More Galaxies Than Previously Thought. NASA. Consultar en https://www. nasa.gov/feature/goddard/2016/hubblereveals-observable-universe-contains-10times-more-galaxies-than-previously-thought
- 4. Teerikorpi P (2009) The Evolving Universe and the Origin of Life: The Search for Our Cosmic Roots. En: Springer, New York, USA.
- 5. Chang R y Overby J (2011) General Chemistry: The Essential Concepts. En: The McGraw-Hill Companies, New York, USA.

- 6. Halliday AN (2006) The Origin of the Earth What's New? Elements 2:205–210.
- 7. Ackert LT (2016) Origins of Life, History Of. Encyclopedia of Evolutionary Biology 1:181–185.
- 8. Ayala FJ (2016) Life's Origin. En: Evolution, Explanation, Ethics and Aesthetics, Academic Press, pp 47–53.
- 9. Lane N, Allen JF y Martin W (2010) How Did LUCA Make a Living? Chemiosmosis in the Origin of Life. BioEssays 32: 271–80.
- 10. Brack A (2018) An Origin of Life on Mars? En: From Habitability to Life on Mars, Elsevier, pp 13–35.
- 11. Kitadai N y Maruyama S (2018) Origins of Building Blocks of Life: A Review. Geoscience Frontiers 9:1117–53.
- 12. Nelson DL y Cox MM (2017) Lehninger Principles of Biochemistry.
- 13. Martin W, Baross J, Kelley D y Russell MJ (2008) Hydrothermal Vents and the Origin of Life. Nature Reviews Microbiology 6:805–14.

# CRUCIBIOQ® REGULACIÓN METABÓLICA\*

Yolanda Saldaña Balmori Correo E: balmori@laguna.fmedic.unam.mx



<sup>\*</sup>Parte de este material fue publicado por la autora en un CRUCIBIOQ anterior.

### **HORIZONTALES**

- 3 Una de las formas que tiene la célula para llevar a cabo la regulación es mediante la formación de estos complejos, tal es el caso de la síntesis de ácidos grasos en el que la proteína transportadora de acilos posee 7 actividades enzimáticas diferentes y si hubiese deficiencia de una de ellas, no se inicia el proceso.
- **5** Los \_\_\_\_\_ son agentes que intervienen en las reacciones catalizadas por las enzimas haciéndolas más lentas o deteniéndolas.
- 8 La aspartato \_\_\_\_\_\_ es la enzima que inicia la vía de la síntesis de las pirimidinas a partir de aspartato y carbamilfosfato; la regulación de este proceso se realiza mediante la retroinhibición de la enzima realizada por CTP, que es el producto final de la vía.
- 10 Modelo propuesto por Jacob y Monod para la regulación de la síntesis proteica, está constituido por un regulador, un gen operador, un centro promotor y una serie de genes estructurales.
- **13** El factor \_\_\_\_\_ aumenta la actividad de una proteína que acelera la coagulación de la sangre.
- 17 Secretado por las células principales de las glándulas gástricas, es el precursor alcalino de una enzima gástrica que tiene actividad proteolítica; a bajo pH; cuando en el estómago hay un ambiente con un pH inferir a 5.0 la molécula precursora se rompe liberándose un fragmento de 44 aminoácidos.
- 18 Fenómeno que conduce a la formación del coágulo sanguíneo, este proceso está constituido por una serie de zimógenos que una vez que se activa el primero cataliza la activación del segundo y así sucesivamente.
- **21** Existe una regulación entre las reacciones de este tipo que requieren energía para su realización y las reacciones oxidativas que la generan.
- 22 Enzimas que catalizan una misma reacción pero que son codificadas por distintos genes, tienen diferentes propiedades cinéticas e intervienen en la regulación de los procesos en los compartimentos celulares o en los tejidos, por ejemplo, la lactato deshidrogenasa M se encuentra predominantemente en tejidos relacionados con la anaerobiosis y la lactato deshidrogenasa H predomina en tejidos aeróbicos como el músculo cardiaco.

- **25** Enzima reguladora cuya actividad catalítica está modulada por la unión no covalente de una molécula a un sitio diferente del activo.
- 27 Enzima proteolítica producida por Steptococcus pyogenes, cataliza la conversión de plasminógeno en plasmina que es la enzima que digiere a la fibrina; se emplea como tratamiento par la oclusión de la arteria coronaria en el infarto al miocardio.
- **28** Molécula que se sintetiza en una glándula de secreción interna y que ejerce algún tipo de efecto fisiológico sobre las células diana a las que llega por vía sanguínea.
- 30 Enzima que cataliza la entrada de la glucosa libre a la vía glucolítica; tiene 4 isoenzimas, cuando la glucosa proveniente de la sangre satura a la isoenzima II que es la predominante, el producto final (glucosa-6-fosfato) la inhibe temporal y reversiblemente.
- 31 Metabolito del ciclo de los ácidos tricarboxilicos que es un regulador alostérico de la vía glucolítica, ya que bloquea a la fosfofructocinasa impidiendo la formación de fructosa-1,6bisfosfato cuando la concentración de ATP es alta.
- **32** Enzima proteolítica participante de la cascada de la coagulación sanguínea, actúa sobre el fibrinógeno para dar lugar a la fibrina, los monómeros de fibrina se asocian para producir el coágulo.
- 33 Cuadro clínico que se presenta debido a una deficiencia de la a1-antitripsina que es la es la encargada de proteger a los tejidos de la digestión ocasionada por un exceso de elastasa lo que conduce a la destrucción de las paredes alveolares de los pulmones debido a que se digieren las fibras elásticas.
- 35 Modificación que realizan muchas de las enzimas que participan en controlar el flujo de las vías metabólicas ya que tienen sitios que pueden fosforilarse o desfosforilarse; por ejemplo, la glucógeno fosforilasa se activa por fosforilación, mientras que la glucógeno sintasa se inactiva por fosforilación.
- 36 Enzima que como respuesta a la interacción hormona-receptor en la membrana plasmática y en presencia de una proteína G, hace posible que el ATP de lugar al AMP cíclico el cual difunde al citoplasma y participa como segundo mensajero.
- 37 Algunas reacciones como las de fosforilación, metilación, adenililación pueden modificar a las enzimas e impedir su acción; la \_\_\_\_\_\_ del cólera es una enzima que permite modificaciones de una proteína G que provoca la activación constante de la adenilatociclasa de

las células epiteliales del intestino, hay una elevación de AMP cíclico que conduce a la secreción de electrolitos y agua que ocasionan deshidratación y en ocasiones la muerte.

### **VERTICALES**

- 1 Es el precursor inactivo de la enzima digestiva que hidroliza proteínas. Se sintetiza en el páncreas y se secreta la duodeno mediante una señal hormonal; se activa cuando la tripsina rompe el enlace peptídico entre la arginina 15 y la isoleucina 16.
- Precursor inactivo de una enzima proteolítica que mediante una enteropeptidasa localizada en la membrana del epitelio intestinal se deshace de un hexapéptido terminal; la enzima activa hidroliza uniones peptídicas en donde participen los grupos carboxilo de arginina y lisina.
- **4** Precursores inactivos de algunas enzimas, para que se activen se requiere que se les hidrolice una secuencia peptídica.
- 6 Tipo de inhibición mediante la cual se vale la célula para regular la velocidad de una vía; el inhibidor que es estructuralmente parecido al sustrato impide temporalmente que el sustrato se aloje en la enzima.
- 7 Hormona de la capa externa de la corteza suprarrenal, regula el metabolismo iónico ya que facilita la retención de agua y sodio y propicia la eliminación de potasio, además de elevar la tensión arterial.
- 9 Nombre que recibe el proceso en el que una enzima reguladora disminuye la velocidad de la reacción en la que participa, lo que induce a que las siguientes enzimas participantes hagan lo mismo, de esta manera sólo se sintetiza el producto que la célula necesita.
- 11 Precursor soluble de la proteína fibrosa del tejido conjuntivo que se encuentra en tendones, cartílagos, matriz orgánica de los huesos y cornea del ojo.
- 12 Los estudios iniciales acerca de este tema se realizaron cuando a cultivos de *E. coli* se les adicionó triptofano y como consecuencia la triptofano sintetasa bloqueó su actividad ya que no era necesaria la síntesis de más producto el cual actúa como correpresor.
- 14 Cadena polipeptídica de 84 residuos de aminoácidos que es precursora de una hormona hipoglucemiante, esta estructura se pliega para su activación, se establecen varios

- puentes disulfuro y se desprende una porción central de aminoácidos (del 31 al 63), las dos secuencias extremas permanecen unidas por puentes disulfuro.
- **15** Hormona pancreática hiperglucemiante antagónica de la insulina, actúa liberando moléculas de glucosa a partir del glucógeno.
- **16** Los primeros estudios relacionados con este proceso fueron realizados con la β-galactosidasa de *E. coli* cuando se elevó el nivel de la enzima después de un periodo de tiempo en cultivos crecidos en presencia de lactosa.
- 19 Hormona de la médula suprarrenal que entre otras funciones participa en el metabolismo de los lípidos ya que cuando disminuyen las reservas energéticas estimula la lipólisis; esta molécula se une a receptores específicos de membrana del adipocito, lo que ocasiona una elevación en la concentración de cAMP el que a su vez, activa a la triacilglicerol lipasa sensible a hormonas.
- 20 Es la capacidad de los seres vivos para regular los procesos metabólicos, a pesar de la variabilidad de condiciones tanto en su ambiente interno como en el externo.
- 23 La mayoría de las reacciones que ocurren en la célula son de este tipo, pero hay algunas en las que sólo se pueden realizar en una dirección, esto permite inducir el flujo de productos en un sentido, este proceso tiene fines regulatorios.
- 24 Proteína reguladora que detecta la concentración intracelular del Ca<sup>2+</sup> en los eucariontes, además de activar a varias enzimas que contienen calcio.
- 26 Las hormonas proteicas son moléculas de gran tamaño y no pueden entrar al interior de la célula y son recibidas por moléculas \_\_\_\_\_ en la superficie de la membrana plasmática, esto induce la formación de un segundo mensajero el AMP cíclico, el que es responsable de inducir los cambios necesarios activando una serie de enzimas que ocasionan el efecto metabólico deseado.
- 29 Proceso que dependiendo de las diversas características del individuo (edad, sexo, actividad, etc.) mantiene casi constante los niveles de los metabolitos clave como es ATP y NAD en la célula y la glucosa en la sangre para su óptimo funcionamiento.
- 34 Acción que abre la posibilidad de que un individuo heterocigoto del tipo Z desarrolle enfisema, ya que el humo oxida a la metionina 358 del inhibidor de la elastasa y forma metionina sulfóxido lo que bloquea la acción inhibitoria de la a1-antitripsina.

### ¿SER O NO SER? UN DILEMA CELULAR

María Fernanda Vergara Martínez\*\* y Francisco Pinta Castro

LIBB, UNAM. \*\*Autor de correspondencia correo E: marifervergara11@gmail.com

La gran diversidad de los tejidos en un organismo pluricelular tiene su origen a partir de un óvulo fecundado, también llamado cigoto, donde por medio de un fenómeno denominado diferenciación las células adquieren una identidad. Por ejemplo: las de la retina se encargan de captar la luz mientras que las del estómago producen ácido para digerir los alimentos. Pero ¿cuál es el mecanismo que desata todo este fenómeno?

Anteriormente se pensaba que solo en las proteínas recae el papel de las funciones celulares, sin embargo, estudios pioneros como el del Dr. Benjamin Stark (1), demostrando la existencia de una proteína que solamente puede funcionar cuando se le une una molécula de RNA empezaron a cambiar este paradigma y a sugerir que los RNAs también pueden tener funciones más allá que las de ser precursores en la síntesis de proteínas, inaugurando una nueva clase de moléculas llamadas RNAs no codificantes.

En la actualidad se ha descubierto un amplio repertorio de este tipo de RNAs con una gran diversidad de funciones, por ejemplo, el IncRNA NEAT 1-2. Esta molécula constituye la columna vertebral de unos cuerpos nucleares llamados paraspeckles, los cuales son agregados moleculares de RNA y proteínas que se localizan en lugares discretos del núcleo celular. Una sola molécula de NEAT1-2, instantes después de ser sintetizada, une a numerosas proteínas específicas, creando un complejo riboproteico. Estos complejos riboproteicos se pueden acumular para formar dichos paraspeckles, manteniendo su estructura gracias a las proteínas específicas que se unieron a NEAT 1-2. El papel principal de este complejo es reclutar a otras proteínas y moléculas de RNA, manteniéndolas secuestradas y evitando que cumplan su función. Un ejemplo de dichas proteínas es TDP-43 que tiene como función inducir cambios químicos en estos RNAs alterando sus propiedades; sin embargo, la capacidad de los paraspeckles de capturar tanto a proteínas como a RNAs, les permite regular la actividad de algunos genes al retener moléculas necesarias para la expresión génica (2).

En un estudio reciente publicado por el Dr. Micha y colaboradores (3), se encontró que cuando las células están en un estado pluripotente, como las de un embrión, TDP-43 cambia la estructura, y por tanto su función, de las proteínas encargadas de mantener el estado indiferenciado de la célula, activándolas mediante modificaciones químicas "activadoras" de sus respectivos intermediarios (RNA mensajero o mRNA). De igual forma, TDP-43 se encarga de llevar a cabo modificaciones de RNAs no codificantes como NEAT, promoviendo el acortamiento de la molécula, y con ello, la aparición de una isoforma incapaz de formar paraspeckles.

Sin embargo, cuando comienza la diferenciación celular, los niveles de TDP-43 disminuyen y con ello también las modificaciones que efectuaba éste, evitando que las proteínas que preservaban el estado indiferenciado cumplan su función. Además, se previenen los cambios químicos ocurridos en NEAT, pasando de la isoforma NEAT 1-1 a la 1-2. Esta última es más larga y capaz de formar paraspeckles, permitiendo que lo poco que queda de TDP-43 sea atrapado en el núcleo promoviendo en mayor medida la diferenciación. Esto explica por qué en estudios anteriores se observaban únicamente estos compartimentos en células diferenciadas y no en aquellas con características pluripotentes (4).

A grosso modo, existe una colaboración y regulación cruzada entre TDP-43 y NEAT 1-2 en donde la abundancia de uno con respecto al otro es lo que determina si la célula mantiene un estado pluripotente o se compromete a diferenciarse, por lo que la manipulación de este delicado equilibrio, como cambiar el lado al que se inclina una balanza, es uno de los mecanismos por los cuales la célula suscita este cambio tan radical que ocurre en el desarrollo de los mamíferos (Fig. 1).

Por lo tanto, el estudio realizado revela otro papel fundamental que cumple uno de los miembros de los RNAs no codificantes, su relevancia en las funciones celulares y posibilitando responder a uno de los muchos misterios de la biología.

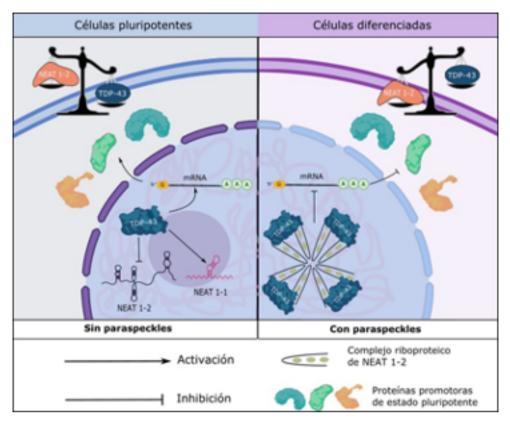


Figura 1. La regulación cruzada entre TDP-43 y NEAT 1-2 controla la diferenciación celular, debido a un cambio en la isoforma de NEAT 1-1 que mantiene secuestrado a TDP-43. Cuando el número de moléculas de NEAT 1-2 incrementa en las células diferenciadas, NEAT 1-2 forma un complejo riboproteico. La asociación de numerosos complejos riboproteicos de NEAT 1-2 da lugar a un paraspeckle.

### Glosario

Organismo pluricelular: Aquél constituido por más de una célula, donde éstas requieren permanecer en asociación para llevar a cabo diversas funciones.

Diferenciación (celular): Proceso por el cual ciertas células sufren modificaciones para adquirir características de un tipo celular específico.

RNA(s): Ácido ribonucleico. Molécula formada por una cadena simple de ribonucleótidos. Existen tanto los que regulan la expresión génica, como los que tienen actividad catalítica.

RNA(s) no codificante(s): RNA funcional que a diferencia de otros tipos de RNA, éste no se traduce en una proteína.

LncRNA(s): RNA no codificante Largo. Involucrado en procesos biológicos como diferenciación, proliferación y migración celular, apoptosis, respuesta inmune, desarrollo tisular, entre otros.

Expresión génica: Proceso que permite obtener proteínas a partir de genes.

*Pluripotente*: Es la capacidad de una célula para diferenciarse en otros tipos celulares.

RNA mensajero: Tipo de RNA que comunica la información del DNA del núcleo para determinar el orden en que se unirán los aminoácidos de una proteína.

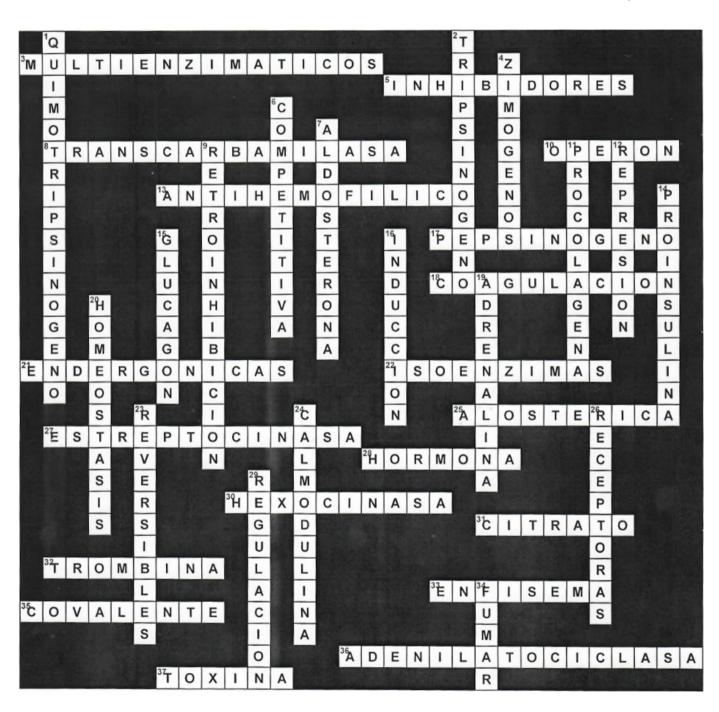
Isoforma: Es una de las distintas formas de una misma proteína.

#### Referencias

- Stark, B. C., Kole, R., Bowman, E. J., & Altman, S. (1978). Ribonuclease P: an enzyme with an essential RNA component. Proceedings of the National Academy of Sciences, 75(8):3717–3721.
- Fox, A. H., Nakagawa, S., Hirose, T., & Bond, C. S. (2018). *Paraspeckles*: Where Long Noncoding RNA Meets Phase Separation. Trends in biochemical sciences, 43(2): 124–135.
- Modic M, Grosch M, Rot G, Schirge S, Lepko T, Yamazaki T, Lee FCY, Drukker M, et al. (2019). Cross-Regulation between TDP-43 and Paraspeckles Promotes Pluripotency-Differentiation Transition. Mol. Cell 74(5):951-965.
- Brumbaugh, J., Di Stefano, B., Wang, X., Borkent, M., Forouzmand, E., Clowers, K. J., et al. (2018). Nudt21 Controls Cell Fate by Connecting Alternative Polyadenylation to Chromatin Signaling. Cell, 172(3): 629-631.

## SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ<sup>®</sup> REGULACIÓN METABÓLICA

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

- Abreviaturas. Las abreviaturas seguirán las normas de la IUPAC, aquellas específicas o poco comunes deberán definirse entre paréntesis, la primera vez que se utilicen.
- II. Otras comunicaciones incluyen: resúmenes de artículos científicos interesantes, relevantes o significativos, información científica o académica de interés general, avisos de reuniones académicas y cursos, problemas teóricos, ejercicios prácticos, juegos didácticos con orientación educativa, bolsa de trabajo o comentarios de artículos publicados previamente en la REB, cartas al editor, entre otras. Éstas deberán seguir los siguientes lineamientos:
- 1) El contenido deberá ser desarrollado en forma resumida y de una manera explícita.
- 2) Se aceptará un máximo de 10 referencias que se citarán entre paréntesis en el texto, como se indica en el inciso I-5. Se podrán incluir figuras o tablas, con las características que se indican en el inciso I-6.

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

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

Los archivos electrónicos se deberán enviar a la Revista de Educación Bioquímica como archivos adjuntos (reb@bg.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.