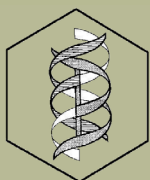


Revista de Educación Bioquímica

REB 2021



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



Asociación Mexicana de
Bioquímicos, A.C.

Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
UNAM

Facultad de Medicina



EDITADO DESDE 1982 COMO BOLETÍN DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA

COMITÉ EDITORIAL

EDITOR EN JEFE

JOSÉ VÍCTOR CALDERÓN SALINAS

Departamento de Bioquímica
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

EDITORES

ARTURO BECERRA BRACHO

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

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 40, Número 2, junio de 2021, publicación trimestral, editada por Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C., Avenida Universidad No. 3000, Colonia Universidad Nacional Autónoma de México, Delegación Coyoacán, C.P. 04510. Ciudad de México, México. Correspondencia: Apartado Postal 70-281, Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México.

Correo E: reb@bq.unam.mx

<http://www.facmed.unam.mx/publicaciones/ampb/index.html>

Editor responsable Dr. José Víctor Calderón Salinas. ISSN: 1870-3690. Reserva de derechos al Uso Exclusivo No. 04-2015-113014523300-203, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Diseño: Celia Virginia Sánchez Meza, Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM. Disponible en junio del 2021.

El contenido de los artículos y las opiniones expresadas en ellos son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente las del Comité Editorial. Se autoriza la reproducción parcial o total de los textos aquí publicados siempre y cuando se cite la fuente completa y la dirección electrónica de la publicación.

CONTENIDO

COMITÉ EDITORIAL

EDITORIAL

EL PENSAMIENTO MÁGICO EN LA PANDEMIA
Ma. del Rosario Cruz Nieto
José Víctor Calderón Salinas.....37

ARTÍCULOS

FOLATOS: METABOLISMO Y DEFECTOS DEL
TUBO NEURAL
Ricardo Adolfo Manivel Chávez.....41

EL EPITRANSCRIPTOMA: ESCRIBIENDO,
BORRANDO Y LEYENDO LA METILACIÓN EN
EL RNA MENSAJERO
Ana Gabriela López Pérez,
Alberto de la Cruz Piedra,
José Luis Reyes Taboada y
Claudia Díaz Camino.....48

ALTERACIONES METABÓLICAS Y
FUNCIONALES DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO
Y CARDIACO EN EL SÍNDROME METABÓLICO
Y SU PAPEL REGULADOR DE LA
SENSIBILIDAD A LA INSULINA
Eduardo Rodríguez-Correa,
Carolina B. Gómez,
Pedro Isauro Clavel-Pérez,
Yolanda Contreras-Vargas,
Karla Carvajal.....61

OTRAS COMUNICACIONES

CRUCIBIOQ
CONCEPTOS DE ÁCIDOS NUCLEICOS
Yolanda Saldaña Balmori.....76

CONVOCATORIA ELECCIONES MESA SMB
2021-2023.....79

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ
CONCEPTOS DE ÁCIDOS NUCLEICOS
Yolanda Saldaña Balmori.....80

INSTRUCCIONES PARA LOS
COLABORADORES DE LA REVISTA DE
EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....81

EDITORIAL

EL PENSAMIENTO MÁGICO EN LA PANDEMIA

En los momentos de emergencia, de crisis y de enfrentar algo desconocido se generan las condiciones necesarias y suficientes para que ideas derivadas del pensamiento mágico germinen y se reproduzcan en proporciones y con efectos peligrosos y hasta alarmantes. En tal sentido la pandemia por el virus SARS-CoV-2 es un excelente caldo de cultivo para la dispersión del pensamiento mágico que siempre esta presente, funcionando, circulando e invadiendo a la población de todos los niveles socioeconómicos y culturales.

El pensamiento mágico es una constante en la evolución de la humanidad, justificada por la necesidad del ser humano de explicar el mundo, los fenómenos de la naturaleza, el nacimiento, crecimiento, enfermedad y muerte del propio *Homo sapiens sapiens*. El pensamiento mágico esta emparejado con el nacimiento de la conciencia de sí mismo, que se presume solo lo tiene nuestra especie. Esa conciencia de la propia existencia cuestiona de inmediato ¿Qué somos? ¿Qué hacemos? ¿Para qué estamos? ¿Por qué hay fenómenos naturales que nos benefician y otros que nos dañan? ¿Por qué las enfermedades y la muerte? y ¿Cómo evitarlas, atenuarlas o curarlas? Todo pensamiento mágico favorece una explicación simple, fácil, general, determinista, que involucra elementos con posibilidades de acceso y que acude a explicaciones y justificaciones emocionales, sentimentales, religiosas y a experiencias anecdóticas y personales, mismas que se distribuyen como leyendas y comunicaciones individuales y de grupo que por su impacto y número se van convirtiendo en verdades, aún sin un análisis preciso de su nacimiento y difusión, pero que gana adeptos por su propia naturaleza general, simple y fácil, aun cuando su aplicación puede ser peligrosa por su propia interpretación, uso o por impedir el uso de otras medidas para su control. Las inundaciones por tormentas no se controlan con cuchillos en la tierra como se plantea en

el pensamiento mágico de diferentes comunidades, sino con diques, zonas de contención, conocimiento de mareas y el impacto de la circulación de ciclos de corrientes marinas, del viento, la formación de huracanes, entre múltiples conocimientos que distan de ser mágicos. Es necesario reconocer que, en el caso de la salud el pensamiento mágico es popular porque genera una máscara para afrontar el miedo a sufrir, a estar mal y a morir, lo que permite ofrecer esperanzas y soluciones que tal vez el pensamiento científico no logra o lo hace incierto.

En contraste, el desarrollo de la humanidad ofreció pensadores, filósofos e investigadores de todas las esferas del conocimiento que desarrollaron y privilegiaron la observación de los fenómenos y los pensamientos inductivos y deductivos, la generación, refinamiento y utilización del método científico que permite la base de conceptualizaciones en función de paradigmas, la concepción de premisas y la obtención de conocimientos mediante hipótesis y resultados que pueden ser planteados y demostrados con diferentes estructuras experimentales, sometidos a una estructura coherente que relaciona múltiples saberes que generan una estructura de conocimientos y conceptos fundamentados entre sí y no en experiencias individuales, opiniones, leyendas o elementos empíricos con ideas mágicas que no pueden reproducirse, explicarse y someter a escrutinio, sino en conocimientos y conceptos sólidos, con la posibilidad de la demostración, la evaluación y la experimentación que hace que el conocimiento sea solido, pero a su vez criticable, puesto a prueba y con opción a descartarse si no cumple con los requisitos que el método científico impone y siempre reevalúa e integra al conocimiento general. Sin este conocimiento no se hubiera alcanzado el desarrollo tecnológico, científico y social que ahora se tiene y se seguiría poniendo un cuchillo en la tierra para hacer frente a las

inundaciones provocadas por las tormentas. Por supuesto, que las explicaciones científicas también pueden parecer, para la gran mayoría de la población, actos de fe, dado que no es fácil entender conceptos elaborados como son: aspectos celulares, moleculares, epidemiológicos, estadísticos, poblacionales, y qué decir de experimentos aleatorizados, controles experimentales, entre muchos otros sistemas de contrastes de hipótesis en el método científico, todo esto debido a la falta de penetración de un pensamiento científico en la población general.

A pesar de lo anteriormente descrito y de los grandes avances de la humanidad gracias a la aplicación sistemática del método científico, el pensamiento mágico sigue vigente en una buena parte de la población y la pandemia de la COVID 19 no es la excepción, es más, resalta la penetración y presencia de pensamientos mágicos en la población. ¿Por qué? Porque el pensamiento mágico, ya lo dijimos, es general, fácil, rápido y no implica esfuerzos mayores, da una sensación de seguridad y ofrece explicaciones sencillas, directas y que pueden ser entendidas sin saber sobre los temas tratados, además promete soluciones generales y factibles sin grandes esfuerzos o compromisos personales o sociales y se ignora el daño que per se puede provocar la acción o la inacción.

Por el contrario, los conocimientos derivados del pensamiento científico implican compromisos y acciones que no son directos, que requieren tiempo y un esfuerzo personal, familiar, de grupo y de la sociedad en general. Por supuesto es más sencillo creer que el cáncer es derivado de odios o estrés, que comprender una explicación sobre la predisposición por tabaquismo, alcoholismo, obesidad y demás factores hereditarios, de estilo de vida o de falta de cuidados higiénico-dietéticos y es aún más complejo entender sobre mutaciones, moléculas antiapoptóticas y oncogenes. También es más esperanzador pensar y aceptar que se puede curar un cáncer con infusiones o el consumo de ciertos alimentos o fórmulas que con cirugía, quimioterapia, inmunoterapia o radioterapia. Sin embargo, la falta de pensamiento científico en la toma de decisiones y los conocimientos derivados de él, para generar

un diagnóstico o proponer un tratamiento, incluyendo mecanismos preventivos, es no solo inadecuado, sino inherentemente peligroso. De ahí la clasificación de estas enfermedades como catastróficas, dado que afectan todos los ámbitos, no solo el de salud e incluyen entre otros problemas las crisis económicas en las personas enfermas y sus familias.

Para colmo, en la época actual el pensamiento mágico y su divulgación no solo pasa de boca en boca, sino que se distribuye explosiva y exponencialmente debido a las redes sociales y los medios de comunicación. Para el caso particular de la pandemia de la COVID-19, han circulado tratamientos, curativos o profilácticos que se basan en arbolaria ancestral y regional, cítricos, jengibre, cannabis, eucalipto, cáscara de la uva, hoja santa y orina de vaca, entre muchos otros. Todos estos tratamientos, ofrecen efectos supuestamente probados por testimonios personales, empíricos y sustentados por una historia individual sostenida como verdad, que se da como ejemplo irrefutable y válido, sin un análisis preciso. Por supuesto que muchos de nosotros conocemos personas que no tuvieron cáncer a pesar de fumar toda la vida, lo cual implica la presencia o ausencia de ciertas enzimas, la activación o inactivación de factores de transcripción, la generación de defensas antioxidantes, una buena respuesta inmunológica, la inactivación de oncogenes y la apoptosis de células con potencial de malignidad, entre otros fenómenos individuales, que explicaría científicamente la falta de susceptibilidad de estas personas a desarrollar cáncer pulmonar y no por un evento mágico, el uso de un té o la protección de un fetiche. En el caso de la COVID-19 pasa lo mismo, sin conocer aun de manera plena, los elementos científicos los fundamentos moleculares y celulares implicados en la susceptibilidad individual, que aunque se avanza a pasos agigantados, aún no se tiene completo el panorama fisiopatológico general, pero aun cuando se dilucide, seguramente se preferirán las explicaciones mágicas.

En otro contexto también surgen productos basados en conceptos de "pseudociencias" que aprovechan el marco del pensamiento científico y disfrazan de ciencia a pruebas, interpretaciones, etiologías y tratamientos en forma

de conocimientos y conceptos supuestamente basados en evidencia científica o que han pasado pruebas basadas en conocimientos o experiencias empíricas y que no se basan en estudios científicos rigurosamente planteados y controlados, con las pruebas a los diferentes niveles correctamente planteadas y éticamente validas, que emplean compuestos químicos que no tienen controles de calidad y que se pueden formular por casi cualquier persona o en cualquier cocina y que ofrecen la solución mundial a problemas globales como la pandemia, infecciones, el cáncer o diversas enfermedades crónico degenerativas. No deben de ser validos los estudios individuales, empíricos y anecdóticos que no muestran una estadística confiable, sin división de doble ciego, sin pruebas moleculares, sin la información correcta del tipo de evaluación de los pacientes, los datos demográficos, la condición previa, los datos de anticuerpos y si nos han sido evaluados por pares como los publicados en revistas de prestigio y circulación internacional.

Evidentemente ante una enfermedad como la COVID-19, donde más del 80 % son asintomáticos pueden abundar casos de pacientes positivos a la enfermedad que no evolucionaron a enfermedad grave y si tomaron dióxido de cloro o té de jengibre entre muchos otros remedios y se curó que en este caso quiere decir que no se complicó, bajo estas circunstancias sin un estudio con controles y el empleo de pruebas de gabinete y moleculares no podemos saber que porcentaje se curó por el tratamiento y no podemos saber la evolución que tendría sin el tratamiento, ya que posiblemente de cualquier manera hubiera evolucionado asintomático o sin complicaciones graves como más del 80 % de los pacientes.

Y claro que todo esfuerzo por lograr un tratamiento es siempre bienvenido. Pero debe ser con bases científicas y con las pruebas adecuadas en su planteamiento y ejecución, con todas las consideraciones éticas de los mecanismos moleculares involucrados y pruebas epidemiológicas pertinentes lo que, por su propia naturaleza, involucra mucho trabajo, dinero, tiempo y conocimiento, para poder ser aprobado, validado y puesto a disposición de gobiernos y población en general, como es el caso de las vacunas.

En el marco de pensamiento mágico, se ha difundido por un lado que el virus no existe, que ha sido provocado, que se ha generado en laboratorios para dañar al mundo, que es parte de un engaño para desestabilizar gobiernos y países, que se busca un nuevo *estatus* mundial, un nuevo mercado para beneficiar a ciertas empresas, una guerra de empresas y países donde todos estamos involucrados, provocar guerras con virus para un nuevo orden internacional, matar a todos los mayores de 60 años para evitar la sobrepoblación, que se debe a la red 5G para controlar la mente de las personas, sin faltar ideas apocalípticas y los castigos divinos. Por otro lado, hay quien sugiere que basta con decretar que el virus y la pandemia no existen. Sin duda cualquier idea se debe contrastar desde el punto de vista científico y numerosos grupos de investigación estudian el origen de la pandemia, evalúan la secuencia genética del virus y las posibilidades que fuera creado en el laboratorio o mutado en alguno de sus hospederos originales, las formas de la enfermedad, los mecanismos coadyuvantes y los de resistencia, la participación de los estilos de vida y por supuesto los tratamientos farmacológicos e inmunológicos. Sin embargo, estos estudios aún con la disponibilidad de recursos, son lentos y complejos, por lo meticuloso y la aplicación de los elementos necesarios del método científico. Con el análisis adicional de lo que ahora se considera no solo como pandemia, sino como sindemia, que significa que la pandemia debe ser estudiada y analizada en marcos específicos y particulares con las manifestaciones particulares en ámbitos de un grupo étnico, de población, de sociedad y de características fisiopatológicas, los aspectos sociodemográficos económicos y culturales de cada población donde se desarrolla la pandemia.

El caso de las vacunas no es la excepción, el pensamiento mágico ha provocado miedo a que provoquen daño, que no sirven por el hecho de que han sido generadas en muy poco tiempo, que seremos un experimento, que están hechas para controlar o matar a los no alineados, que introducirán un "chip" de control de la mente y poder saber donde estamos y qué hacemos en cada momento, que solo favorecen a las compañías farmacéuticas transnacionales, que inducirán enfermedades

para que dependamos de otros tratamientos, que generan un control por psicología de masas, que nos venderán siempre más vacunas tratamientos para generar dependencia fármaco-inmunológica. Evidentemente el conocimiento científico y los científicos exigen una serie de elementos para verificar, aceptar, recomendar y promover la vacunación. Estas pruebas incluyen el estudio detallado de los elementos y las bases moleculares de la propuesta de vacunas, los mecanismos validados para la obtención de los elementos a administrar, llámense RNAm, proteínas del virus, virus atenuados, fragmentos virales, entre otras posibilidades, los vehículos que llevan los antígenos, como el mismo virus, otros virus o liposomas y los adyuvantes que incrementan la respuesta inmunológica, para producir una memoria que haga frente a infecciones y exposiciones posteriores al virus. Aún con las vacunas ya en circulación los estudios continúan tratando de entender la respuesta de las personas, la presencia de efectos indeseables, el tiempo que se mantienen anticuerpos neutralizantes, la presencia de células T de memoria, la eficacia contra las variantes que aparecerán por razón necesaria dadas las características del material que conforma al virus en este caso de RNA y su tendencia natural a mutaciones, la necesidad de más dosis de acuerdo a la efectividad de las dosis aplicadas, las mejores posibilidades de transporte y conservación incluyendo la cadena de conservación para lugares remotos, de difícil acceso y sin infraestructura de ultracongeladores, congeladores o incluso refrigeradores. En todos estos conocimientos científicos participan universidades, centros de investigación, las propias compañías farmacéuticas; estas últimas sin duda, con intereses económicos,

con historias de abuso en sus cobros, políticas de distribución, manejos de patentes y cambios de producción para obtener ganancias. Han habido también cuestionamientos serios en la aplicación de recursos de investigación para enfermedades que no tienen prioridad económica y algunas empresas junto con gobiernos no han escapado a los juegos de la geopolítica y los intereses económicos de control, influencia e intervención ideológica. Sin embargo, todo ello no demerita los esfuerzos mundiales que han logrado la aplicación del pensamiento científico para lograr vacunas y avances diagnósticos y terapéuticos en tiempos record y con ingeniosas aplicaciones de técnicas moleculares.

Es necesario insistir por todos los medios la necesidad de cumplir con las vacunaciones contra COVID-19 de acuerdo con los planes establecidos, no poner en duda la necesidad de la vacunación, desmitificar efectos nocivos y muertes. Apoyar el trabajo de las instituciones de salud, científicas, académicas y empresariales nacionales e internacionales para buscar una solución a la pandemia con la única herramienta que le ha demostrado a la humanidad su utilidad no solo en esta pandemia sino a lo largo de la historia: La Investigación científica y las aplicaciones tecnológicas.

Ma. del Rosario Cruz Nieto
UMF8, IMSS, Castaños, Coahuila
mari.cn@hotmail.com

José Víctor Calderón Salinas
Editor en Jefe de la REB
Laboratorio de Bioquímica Médica
Departamento de Bioquímica, CINVESTAV
jcalder@cinvestav.mx

FOLATOS: METABOLISMO Y DEFECTOS DEL TUBO NEURAL*

Ricardo Adolfo Manivel Chávez

Facultad de Químicofarmacobiología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. CP. 58030. Morelia, Michoacán. México. Autor para correspondencia: ricardo.manivel@umich.mx

RESUMEN

La vitamina B₉ o ácido fólico es un nutriente esencial obtenido a través de la dieta o bien en forma de suplemento vitamínico. En el organismo su función es actuar como cofactor de enzimas que participan en el metabolismo y síntesis de compuestos de importancia biológica como proteínas, nucleótidos, S-adenosilmetionina, entre otros. Su deficiencia está relacionada con desórdenes característicos como anemia macrocítica, enfermedad cardiovascular (ECV) así como malformaciones congénitas en el recién nacido, como los defectos del tubo neural. Se ha asociado que su ingesta antes y durante el primer trimestre del embarazo contribuye a disminuir significativamente el riesgo de presentar dichas malformaciones. El objetivo de esta revisión es presentar de forma clara y sencilla pero suficientemente profunda el metabolismo de esta vitamina y la relación de su deficiencia con los defectos del tubo neural en el recién nacido.

ABSTRACT

Vitamin B₉ or folic acid is an essential nutrient obtained from diet or vitamin supplements. In the body it acts as cofactor of many enzymes that participate in the metabolism and synthesis of several compounds of biological importance such as proteins, nucleic acids, among others. Its deficiency is associated with disorders such as macrocytic anemia, cardiovascular disease and congenital malformations in the newborn, like neural tube defects. The adequate intake of folic acid before and during the first three months of pregnancy has been shown that contributes to significantly reduce the risk to present these malformations. The aim of this review is to present clearly and simply but deep enough the metabolism of this vitamin and its relationships of its deficiency with neural tube defects in the newborn.

Introducción

La vitamina B₉ es una vitamina hidrosoluble perteneciente al complejo B, denominada genéricamente ácido fólico o folatos. Sin embargo, estos términos connotan conceptos diferentes en ciencias de la salud y nutrición. El término "ácido fólico" se refiere a la forma sintética protonada encontrada en suplementos y alimentos fortificados, mientras que el término "folatos" engloba las diferentes especies químicas presentes de forma natural en los alimentos, como el dihidrofolato (DHF), tetrahidrofolato (THF), mono y poliglutamatos de folato. El folato

natural presenta menor biodisponibilidad (\approx 50 %) con la forma sintética (100 %) (1). Las fuentes principales de esta vitamina son vegetales como frutas y verduras de hoja verde, cereales integrales, legumbres, carnes e hígado. A mayor edad, mayor la dosis recomendada (200-400 μ g/día) salvo en la etapa de embarazo y lactancia, donde se recomiendan 400-600 μ g/día (2).

Su estructura química está conformada por un anillo de pteridina unido mediante un grupo metileno a un ácido p-aminobenzoico y al cual se unen uno o más residuos de glutamato por medio de enlaces amida (Fig. 1). Los distintos folatos se

PALABRAS CLAVE:

Ácido fólico, S-adenosilmetionina, embarazo, deficiencia.

KEY WORDS:

Folic acid, S-adenosylmethionine, pregnancy, deficiency.

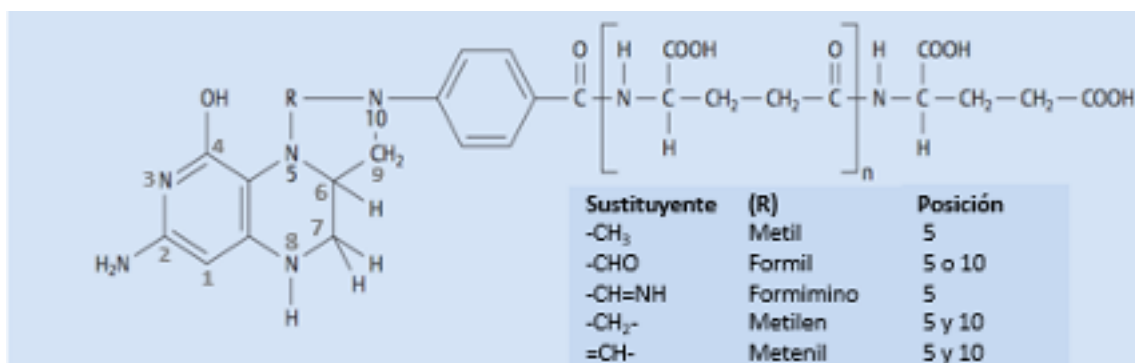


Figura 1. Estructura química del folato. Se indican las diferentes unidades de carbono que pueden ser transportadas y las posiciones de unión (N^5 ó N^{10}) para cada una. Los hidrógenos en las posiciones 5, 6, 7 y 8 permiten diferenciar entre las formas reducidas 7,8-dihidrofolato (DH2-folato) y 5,6,7,8-tetrahidrofolato (TH4-folato), respectivamente. Las diferentes especies químicas de los folatos difieren en la cantidad de residuos de glutamato unidos. Modificado de: Thaler. (6).

diferencian por el número de residuos de glutamato unidos llegando a tener hasta nueve residuos (forma poliglutámica). En alimentos naturales, los folatos se encuentran en diferentes formas químicas siendo la forma poliglutámica la más abundante (3, 4).

Absorción y función de los folatos

La absorción de los folatos ocurre a nivel intestinal, específicamente en yeyuno y duodeno. Las formas poliglutámicas son convertidas a la forma monoglutámica mediante hidrólisis previa catalizada por dos tipos de enzimas: la poliglutamilcarboxipeptidasa (de origen pancreático) y una conjugasa (dependiente de zinc), situada en la membrana apical del enterocito (4, 5). Su absorción se efectúa mediante transporte activo mediado por proteínas transportadoras (proteína de unión al folato y transportador de folato reducido), el cual es saturable y un transporte pasivo, dependiente del pH. El folato absorbido por el enterocito es reducido y transformado en N^5 -metil-tetrahidrofolato el cual pasa a circulación en sangre, libre o unido a proteínas transportadoras (albumina y proteína transportadora de folatos) para ser captado y almacenado por diversos tejidos principalmente hígado, riñones y eritrocitos (6, 7).

Los folatos actúan como coenzimas en reacciones de transferencia de grupos químicos de un átomo de carbono, con diferentes grados de oxidación, en las posiciones N^5 y N^{10} , respectivamente (Fig. 1), participando en diferentes procesos como: síntesis de nucleótidos, poliaminas, S-adenosilmetionina (SAM) y en el metabolismo de aminoácidos (histidina, serina, glicina y metionina). Por lo anterior, tienen gran importancia en tejidos de continua división celular como pared intestinal y médula ósea y en procesos como eritropoyesis, embriogénesis y lactancia (1, 8).

Su deficiencia puede originarse por diversas causas como una mala alimentación, absorción insuficiente, interacción con medicamentos (metotrexato, anticonvulsivos, barbitúricos o anticonceptivos orales) ya sea por antagonismo competitivo o inhibición enzimática, deficiencia de vitamina B₁₂, alcoholismo crónico, polimorfismos en enzimas relacionadas con su absorción y/o utilización (8). Lo anterior se ha asociado a desórdenes característicos como anemia macrocítica, enfermedad cardiovascular (ECV), disfunción cognitiva y diversas malformaciones congénitas en recién nacido, entre otros (9).

Metabolismo del folato

El metabolismo del folato es complejo ya que participa en diversas rutas metabólicas implicadas en la síntesis de compuestos de importancia biológica (Fig. 2). Dentro de la célula, el folato es convertido en sus formas activas: 7,8-dihidrofolato (DH2-folato) y 5,6,7,8-tetrahidrofolato (TH4-folato) por acción de la enzima dihidrofolato reductasa (dependiente de NADP⁺). El TH4-folato es cofactor de la enzima serina hidroximetiltransferasa que cataliza la conversión del aminoácido serina en glicina al captar un grupo metilo (-CH₃) proveniente de la serina (10). El 5,10-metilen-TH4-folato resultante de la reacción anterior puede seguir diferentes rutas:

A) Síntesis de metionina—SAM

El 5,10-metilen-TH4-folato es reducido por acción de la metilentetrahidrofolato reductasa, enzima dependiente de fosfato de piridoxal (vitamina B₆) y dinucleótido de flavina y adenina (vitamina B₂) como cofactores, en 5-metil-TH4-folato. Este último es co-sustrato de la metionina sintasa (dependiente de vitamina B₁₂) donando un grupo metilo (-CH₃)

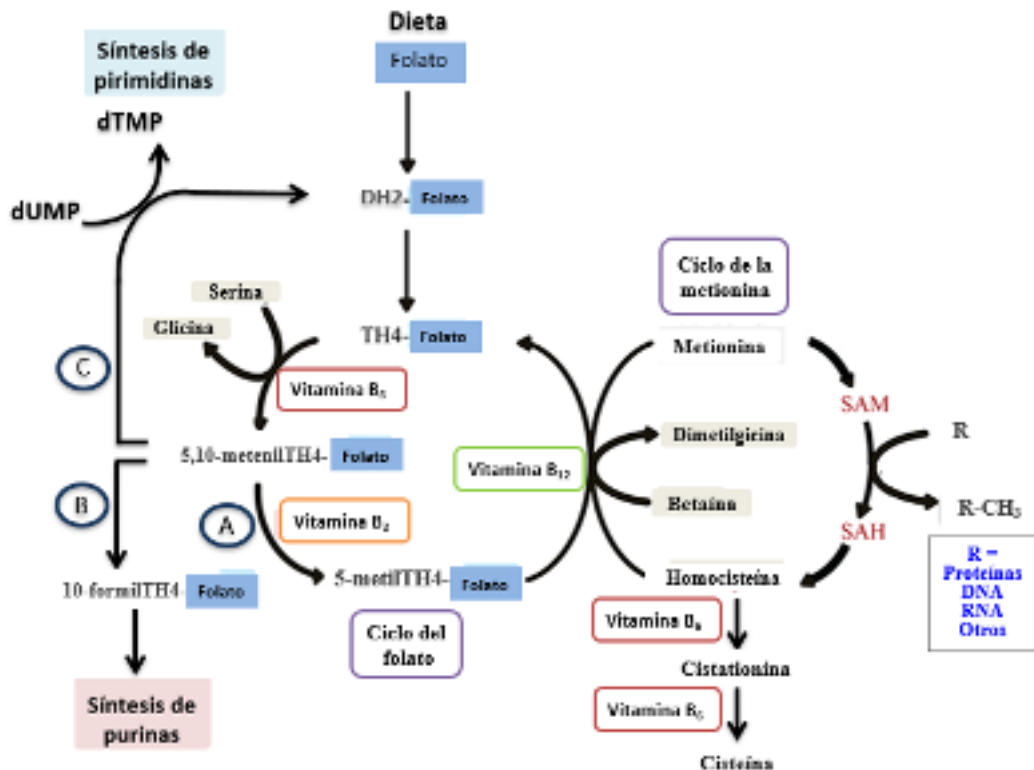


Figura 2. Esquema general del metabolismo del folato. En la parte central se muestra el ciclo del folato y su interacción con el ciclo de la metionina (A) y la síntesis de nucleótidos (B y C). DH2-folato, 7,8-dihidrofolato; TH4-folato, 5,6,7,8-tetrahidrofolato; dUMP, desoxiuridina monofosfato; dTMP, deoxitimina monofosfato; SAM, S-adenosilmetionina; SAH, S-adenosilhomocisteína. Modificado de: [https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/folato.\(5\)](https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/folato.(5)).

en la conversión de homocisteína en metionina. Esta reacción regenera el TH4-folato iniciando el ciclo nuevamente (Fig. 2). Una reacción alterna (efectuado en hígado y riñón) es catalizada por la betaína homocisteína metiltransferasa requiere betaína como donador del grupo metilo. La metionina es convertida en S-adenosilmetionina (SAM) por acción de la metionina adenosiltransferasa, además de ser esencial en la síntesis de proteínas (10, 11).

SAM es un donador de grupos metilo en diversas reacciones que involucran compuestos como DNA, RNA, proteínas, fosfolípidos, neurotransmisores y poliaminas de forma que, una deficiencia de folatos afecta las concentraciones de SAM disponibles en el organismo alterando los patrones de metilación en estos compuestos (12, 13). Al ceder su grupo metilo, SAM se convierte en S-adenosilhomocisteína (SAH) que es hidrolizada en adenosina y homocisteína, por acción de la S-adenosilhomocisteína hidrolasa. La homocisteína puede ser remetilada entrando nuevamente al ciclo de la metionina o convertirse en cisteína mediante dos reacciones sucesivas (ruta de transulfuración) catalizadas por la cistationina β sintetasa y cistationina γ liasa, res-

pectivamente. Ambas dependientes de fosfato de piridoxal (vitamina B₆) como cofactor (14).

La metilación adecuada del DNA, RNA, histonas y algunas poliaminas (putresina, espermidina y espermina) constituye uno de los principales mecanismos de control epigenético por lo que su alteración contribuye a aumentar la inestabilidad, fragilidad y rompimiento cromosómico así como la expresión anormal de genes (mutaciones). Las mutaciones en cualquiera de los genes involucrados en el proceso del cierre del tubo neural puede ser origen a las diferentes malformaciones como los defectos del tubo neural (DTN) durante la embriogénesis (15, 16).

Una deficiencia de folatos también contribuye a incrementar los niveles de homocisteína en el organismo (hiperhomocisteinemia) debido a su acumulación en el metabolismo (Fig. 2). Aunque se desconocen los mecanismos exactos, la hiperhomocisteinemia contribuye a incrementar el estrés oxidativo así como la formación de derivados de la propia homocisteína, hecho que se ha relacionado con diversos desórdenes como afecciones neurológicas, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis,

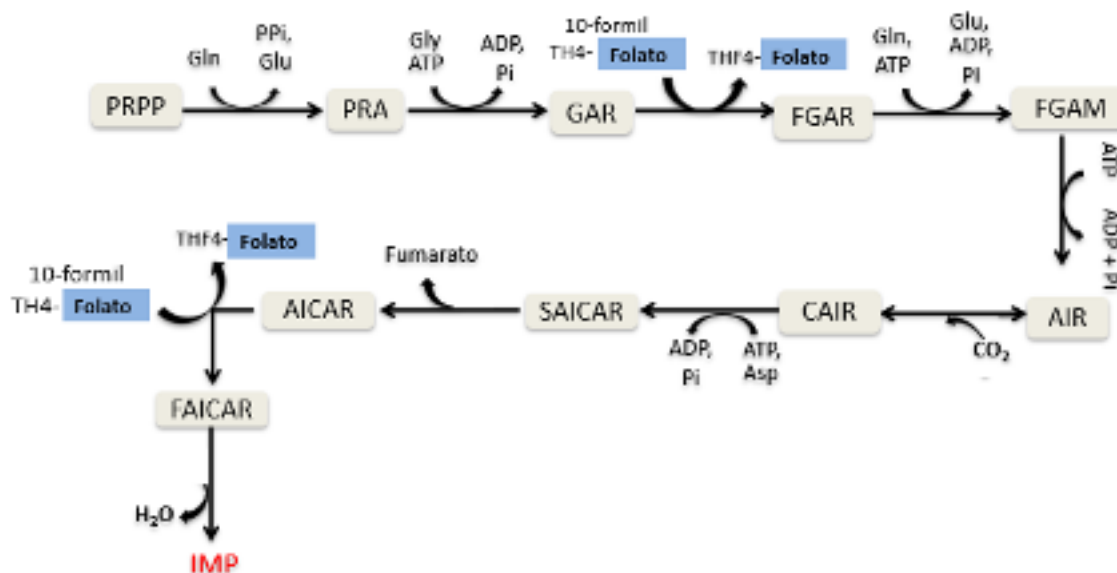


Figura 3. Participación del 10-formilTH4-folato en la síntesis de nucleótidos de purina. El IMP es convertido posteriormente en guanosina monofosfato (GMP) mediante dos reacciones sucesivas catalizadas por la IMP deshasa y xantosina monofosfato (XMP) aminasa, y en adenosina monofosfato (AMP) por la adenilosuccinato sintetasa y adenilosuccinato liasa, respectivamente. PRPP, fosforribosil pirofosfato; Gln, glutamina; Glu, ácido glutámico; PPI, pirofosfato inorgánico; PRA, 5-fosforribosilamina; Gly, glicina; ATP, adenosina trifosfato; ADP, adenosina difosfato; Pi, fosfato inorgánico; GAR, Glicinamida ribonucleótido; FGAR, formilglicinamida ribonucleótido; FGAM formilglicinamida ribonucleótido; AIR, 5-aminoimidazol ribonucleótido; CAIR, 4-carboxi-5-aminoimidazol ribonucleótido; Asp, ácido aspártico; SAICAR, N-succinilo-5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido; AICAR, 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido; FAICAR, N-formilaminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido; IMP, inosin-5-monofosfato. Modificado de: Mathews. (19).

nacimientos prematuros, preeclampsia y cáncer (14, 17). El estado de estrés oxidativo incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) que favorecen la oxidación de componentes celulares como proteínas, lípidos y DNA, provocando daño e incluso muerte celular en tejidos (18).

B) Síntesis de purinas

El 5,10-metilen-TH4-folato es transformado en 10-formil-TH4-folato mediante dos reacciones sucesivas catalizadas por la metilentetrahidrofolato deshidrogenasa y metilentetrahidrofolato ciclohidrolasa, respectivamente. El 10-formil-TH4-folato es cofactor para las enzimas glicinamida ribonucleótido transformilasa (GAR-transformilasa) y 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido transformilasa (AICAR-transformilasa) durante la síntesis de inosin-5'-monofosfato (IMP), en ambos casos donando un grupo formilo (-CHO) al anillo en formación (Fig. 3). El IMP es precursor a su vez de los nucleótidos adenina y guanina, respectivamente, elementos fundamentales en la composición de los ácidos nucleicos (20). Por lo que una deficiencia de folatos contribuye a disminuir las concentraciones disponibles de estos nucleótidos afectando los procesos

de síntesis y/o reparación de los ácidos nucleicos, esenciales en los procesos de división celular (21).

C) Síntesis de pirimidinas

El 5,10-metilen-TH4-folato es cofactor de la enzima timidilato sintasa donando su grupo metileno (-CH₂-) y reduciéndolo a grupo metilo (-CH₃) durante la conversión de deoxiuridina monofosfato (dUMP) en deoxitimidina monofosfato (dTMP), precursor del nucleótido timina (22). Concentraciones bajas de timina implican una incorporación excesiva de uracilo durante la síntesis y/o reparación del DNA por lo que su remoción produce fracturas y una reparación deficiente del mismo, generando alteraciones en su estructura, centrómeros y en los procesos de división celular, posible apoptosis y cáncer (23, 24).

Defectos del tubo neural por deficiencia de folatos

Durante las primeras etapas del embarazo la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas es elevada, por lo que los requerimientos de folato durante este periodo aumentan significativamente (400-600 µg/día). Su deficiencia durante esta etapa tiene

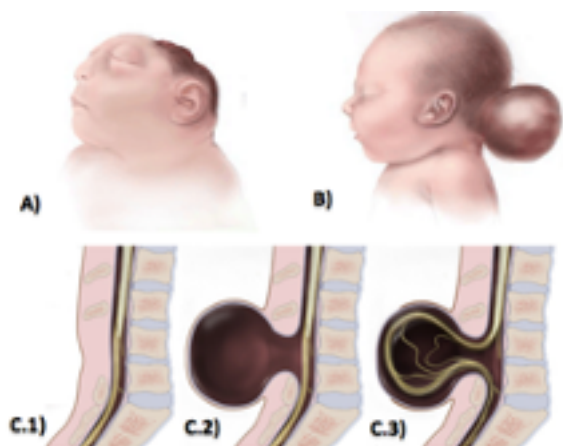


Figura 4. Malformaciones asociadas al recién nacido por DTN. A) Anencefalia: ausencia total o parcial de cerebro. B) Encefalocele: protuberancia del cerebro y/o meninges en la región occipital o frontal de la cabeza; C) Espina bífida: cierre incompleto de los arcos vertebrales en la columna vertebral con lo que la médula espinal y/o meninges quedan expuestos. Tipos: occulta (C.1), meningocele (C.2), mielomeningocele (C.3). Modificado de: <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/spinabifida/>. (26).


implicaciones tanto en la madre como en el recién nacido debido a los cambios fisiológicos que ocurren en ambos (25). En la madre se ha asociado con anemia macrocítica, desprendimiento de placenta, partos prematuros y preeclampsia, mientras que en el recién nacido está relacionada con diferentes alteraciones como bajo peso, trastornos del neurodesarrollo y malformaciones congénitas como los DTN, malformaciones en el área auricular y urogenital, cardiopatías congénitas, labio y paladar hendido (2, 12).

Los DTN son anomalías congénitas del sistema nervioso central y columna vertebral resultado de la ausencia o cierre parcial del tubo neural en desarrollo. Estos defectos pueden manifestarse en forma de encefalocele, anencefalia, incefalia o exencefalia cuando el defecto es a nivel de cerebro y, espina bífida (en cualquiera de sus variantes) o raquisquis cuando es la ausencia total de cierre del tubo neural siendo la forma más grave de espina bífida (Fig. 4) (26, 27). Lo anterior deriva en muerte o invalidez permanente siendo un problema

de salud pública con implicaciones familiares y sociales. Aunque se desconocen los mecanismos exactos estas anomalías pueden presentarse por diversos factores como una deficiencia de vitamina B₁₂, niveles altos en homocisteína, obesidad, factores genéticos y ambientales, así como por deficiencia de folatos (15, 28).

El consumo de esta vitamina contribuye a disminuir significativamente el riesgo de presentar dichas anomalías durante el embarazo (50-60 %), cuando se toma antes y durante el primer trimestre, tiempo en que ocurre el cierre del tubo neural (29). A pesar de existir campañas que promueven el consumo de ácido fólico en mujeres en edad fértil, especialmente en aquellas que se consideran como grupo de alto riesgo (mujeres con antecedentes de DTN en embarazos previos) y que los índices de mortalidad infantil han disminuido significativamente (1-2/1000 nacimientos), estas anomalías ocupan el segundo puesto en defunción infantil solo después de las malformaciones cardiacas (30, 31).

Conclusión

El folato es un nutriente esencial para un buen funcionamiento del organismo cobrando mayor relevancia durante el embarazo. Su metabolismo es complejo ya que tiene participación en diversas rutas metabólicas relacionadas en la síntesis de compuestos de importancia biológica. Aunque se desconocen los mecanismos exactos, su deficiencia genera implicaciones graves que afectan tanto a la madre como al recién nacido al alterar procesos claves en esta etapa como es la síntesis y reparación del DNA así como la estabilidad y funcionalidad (expresión génica y mutaciones) del mismo, afectando también la síntesis de proteínas y otros compuestos e incrementando el estrés oxidativo. Lo anterior provoca que las células no puedan replicarse de forma adecuada y tejidos en constante división celular como médula ósea, pared intestinal y tubo neural se vean seriamente afectados originando desórdenes característicos como anemia macrocítica, enfermedad cardiovascular (ECV) y malformaciones congénitas en el recién nacido, como los DTN. Su consumo en las etapas previas e iniciales del embarazo contribuye a disminuir el riesgo de presentar dichas malformaciones. 

REFERENCIAS

1. Barco TB, Neves FA, Lima JC, Tozo GC. (2015). Knowledge of folic acid supplementation during pregnancy. *Invest. Educ. Enf.* 33(3): 456-464.
2. Organización Mundial de la Salud (O.M.S). 2019. Administración diaria de suplementos de hierro y ácido fólico durante el embarazo. Disponible en: https://www.who.int/elena/titles/daily_iron_pregnancy/es/. Consultado el 10/04/20.
3. Brito A, Hertrampf E, Olivares M, Gaitán D, Sánchez H, Allen L, Uauy R. (2010). Folatos y vitamina B₁₂ en la salud humana. *Rev. Med. Chil.* 140: 1464-1475.
4. Reyes BJ, Díaz de la Garza RI, Dubrovsky GJ. (2015). Folatos: su síntesis, metabolismo, transporte y papel en el desarrollo de plantas. *REB.* 32(2):39-48.
5. Folato. Instituto Linus Pauling. Oregon State University. Disponible en: <https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/folato>. Consultado en 19/04/20.
6. Thaler CJ. (2014). Folate metabolism and human reproduction. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 74(9): 845-851.
7. Herrera MJ, Muñoz MA, Parras SB. (2016). Factores determinantes del estado nutricional del folato y el rol de la variante genética C677T de la enzima metilen tetrahidrofolato reductasa (MTHFR). *Rev. Chil. Nut.* 43(4):336-345.
8. Hodgetts VA, Morris RK, Francis A, Gardosi J, Ismail KM. (2015). Effectiveness of folic acid supplementation in pregnancy on reducing the risk of small for gestational age neonates: a population study systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 122(4): 478-490.
9. Bioquímica del ácido fólico y las pterinas. Disponible en: http://seduci.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/2215/3_-_Bioqu%C3%ADmica_del_%C3%A1cido_f%C3%B3lico_y_las_pterinas.pdf?sequence=6&isAllowed=y. Consultado el 26 de mayo de 2020.
10. Carrillo GC, Molina NL, Torres BO. (2017). Ácido fólico económico modulador de la estabilidad genómica epigenética y cáncer, deficiencia, fuentes, efectos adversos y recomendaciones gubernamentales. *El Residente.* 12(3): 89-103.
11. Navarro PS, Mayorquín GE, Petarra Del Río S, Casas CM, Romero RB, Torres BO, Lozano de la Rosa C, Zavala CM. (2016). El ácido fólico como crioprotector después de una revisión. *El Residente.* 11(2): 51-59.
12. Iglesias VL, Abajo S, Serrat ON, Arija VV. (2015). Estado periconcepcional del ácido fólico: Revisión sobre su relevancia para la salud de la madre y de la descendencia. Revisión del estado periconcepcional del ácido fólico sobre el neurodesarrollo. *Rev. Esp. Nut. Com.* 21(3): 38-44.
13. Shane B. (2008). Folate and vitamin B₁₂ metabolism: overview and interaction with riboflavin, vitamin B₆ and polymorphisms. *Food Nutr. Bull.* 29(2, suppl): S5-S16.
14. González DJ, Mendieta ZH. (2013). Hiperhomocisteinemia/homocisteinuria como factor de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes. *Rev. Costarr. Cardiol.* 15(2): 15-22.
15. Flores SG. (2019). Defectos del tubo neural: factores de riesgo etiológico. *Rev. Clin. Esc. Med.* 9(1): 65-71.
16. Guasco HC, Chávez JL, Ferriz MR, De la Torre K, Elton PE., García GT. (2014). Poliaminas: pequeños gigantes de la regulación metabólica. *REB.* 33(2): 51-57.
17. Cosar A, Ipcioglu OM, Özcan Ö, Gültepe M. (2014). Folate and homocysteine metabolisms and their roles in the biochemical basis of neuropsychiatry. *Turk. J Med. Sci.* 44:1-9
18. Vizcaíno G, Vizcaíno J. (2017). Homocisteína: bases genéticas y sus implicaciones cardiovasculares y cognitivas como factor de riesgo. *Invest. Clin.* 58(4): 406-436.
19. Mathews CK, Van Holde KE, Ahern KG. (2003) *Bioquímica.* Addison-Wesley, Madrid España, p. 893-897.
20. Froese DS, Fowler B, Baumgartner MR. (2019). Vitamin B₁₂, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. *J. Inherit. Metab. Dis.* 42(4): 673-685.
21. Castellanos SH, Ramos PC, Santoyo SA, Collazo JJ, Martínez MC, Montañó FE, Sinco AA. (2015). Megaloblastic anaemia: folic acid and vitamin B₁₂ metabolism. *Rev. Med. Hosp. Gral. Mex.* 78(3): 135-143.
22. Warzyszynska JE, Young-In JK. (2014). Folate in human health and disease. eLS. John Wiley and Sons, Ltd. DOI 10.1002/9780470015902.a0002268.pub2.

23. Fakhira H, Nazki NF, Syed SA, Ganai B. (2014). Folate: metabolism, genes, polymorphism and associated diseases. *Gene*. 533(1): 11-20.
24. Suárez OF, Ordoñez VA, Ignacio ZM. (2010). Defectos del tubo neural y ácido fólico: patogenia, metabolismo y desarrollo embriológico. Revisión de la literatura. *Rev. Colomb. Obstet. Ginecol.* 61(1): 49-60.
25. Hernández UF, Martínez LG, Rodríguez AY, Hernández SD, Pérez GA, Almeida CS. (2019). Ácido fólico y embarazo, ¿beneficio o riesgo? *Rev. Med. Electrón.* 41(1): 142-155.
26. Centro para el control y la prevención de enfermedades. Espina bífida. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/spinabifida/>. Consultado el 22 de mayo de 2020.
27. Moradi B, Shakki KF, Gity M, Ali Kazemy M, Shakiba M, Fatthai MF. (2017). Neural Tube Defects: Distribution and associated anomalies diagnosed by prenatal ultrasonography in Iranian fetuses. *J. Obstet. Gynecol. Cancer Res.* 2(4):1-8.
28. Castaño E, Piñuñuri R, Hirsch S, Ronco AM. (2017). Folatos y embarazo, conceptos actuales, ¿es necesaria una suplementación con ácido fólico? *Rev. Chil. Pediatr.* 88(2): 199-206
29. Ordoñez VA, Suárez OF. (2015). Defectos del tubo neural y del ácido fólico. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos.* 22(4): 1157-1172.
30. López CA, Romero PI, Leyva LA, Zamorano AA. (2018). Consumo de suplementos, hierro y ácido fólico en la etapa pre-gestacional y durante el embarazo en mujeres mexicanas. *Arch. Med. Fam.* 20(1): 23-33.
31. Rosenthal J, Casas J, Taren D, Alverson CJ, Flores A, Frias J. (2013). Neural tube defects in Latin America and the impact of fortification: a literature review. *Public Health Nutrition.* 17(3): 537-550.

EL EPITRANSCRIPTOMA: ESCRIBIENDO, BORRANDO Y LEYENDO LA METILACIÓN EN EL RNA MENSAJERO*

Ana Gabriela López Pérez, Alberto de la Cruz Piedra,
José Luis Reyes Taboada y Claudia Díaz Camino**

Departamento de Biología Molecular de Plantas, Instituto de Biotecnología, Cuernavaca, Morelos, México

**Autor de correspondencia correo E: cdiaz.camino@gmail.com

RESUMEN

La metilación en la posición N6 de la adenosina (m^6A) es la modificación más frecuente encontrada en el RNA mensajero (mRNA) en eucariotes. Es un mecanismo conservado de regulación postranscripcional de la expresión génica que regula el destino y función del mRNA. En esta revisión, se analizan y resumen los avances más recientes sobre m^6A , así como su papel en la regulación genética. La modificación reversible de m^6A en los mRNA representa un marcador epigenético novedoso con papeles regulatorios en procesos biológicos fundamentales.

ABSTRACT

Adenosine methylation at position N6 (m^6A) is the most frequent modification in messenger RNA (mRNA) in eukaryotes. It is a conserved post-transcriptional mechanism that regulates the fate and function of mRNA. In this review, we analyze and summarize the latest developments in m^6A , as well as its role in gene regulation. The reversible modification of m^6A in mRNAs represents a novel epigenetic marker with regulatory roles in fundamental biological processes.

PALABRAS

CLAVE:

N6-metil-adenosina (m^6A), metabolismo de mRNA, regulación genética en eucariotes.

KEY WORDS:

N6-methyl-adenosine (m^6A), mRNA metabolism, gene regulation in eukaryotes.

Introducción

La información genética que se encuentra en el ácido desoxirribonucleico (DNA), debe ser decodificada para dirigir la síntesis de proteínas celulares. Esta información pasa por un intermediario conocido como RNA mensajero (mRNA). El mRNA a su vez está sujeto a múltiples procesos de regulación, entre los cuales existen diversas modificaciones químicas.

Se han identificado más de 150 distintas modificaciones químicas en el RNA celular (1). Entre este tipo de modificaciones, la metilación de la adenosina en la posición N6 (m^6A) es la modificación interna más frecuente en mRNA de eucariotes (2-5). Esta modificación, que se encontró inicialmente en mRNA de mamíferos en los años 70's (2, 3), también se ha encontrado en plantas (4, 5) y virus (6); más tarde se reportó en levadura (7) y mucho más recientemente en bacterias (8), pero debido a la falta de métodos de detección y cuantificación eficientes,

sus implicaciones funcionales no se lograron elucidar en ese momento.

El estudio de m^6A adquirió aún más interés al descubrirse que su adición puede ser revertida, sugiriendo que esta marca es dinámica (9). Posteriormente, en el 2012, dos grupos de investigación describieron un método de detección por anticuerpos acoplado a secuenciación de alto rendimiento, que es capaz de localizar los sitios m^6A en todos los transcritos de mRNA en una condición biológica particular (10, 11). Este método de identificación reveló que solo ciertos mRNA contienen la marca m^6A , y que además, esta modificación química suele localizarse cerca de los codones de paro y en las regiones 3' no traducidas (3'UTR) del mRNA (Figura 1). En estos estudios también se demostró que la adenosina (A) que se metila está presente en la secuencia consenso RRACH [donde R puede ser guanosina (G) ó adenosina, y H puede ser adenosina, citosina (C) ó uracilo (U)]. A partir de

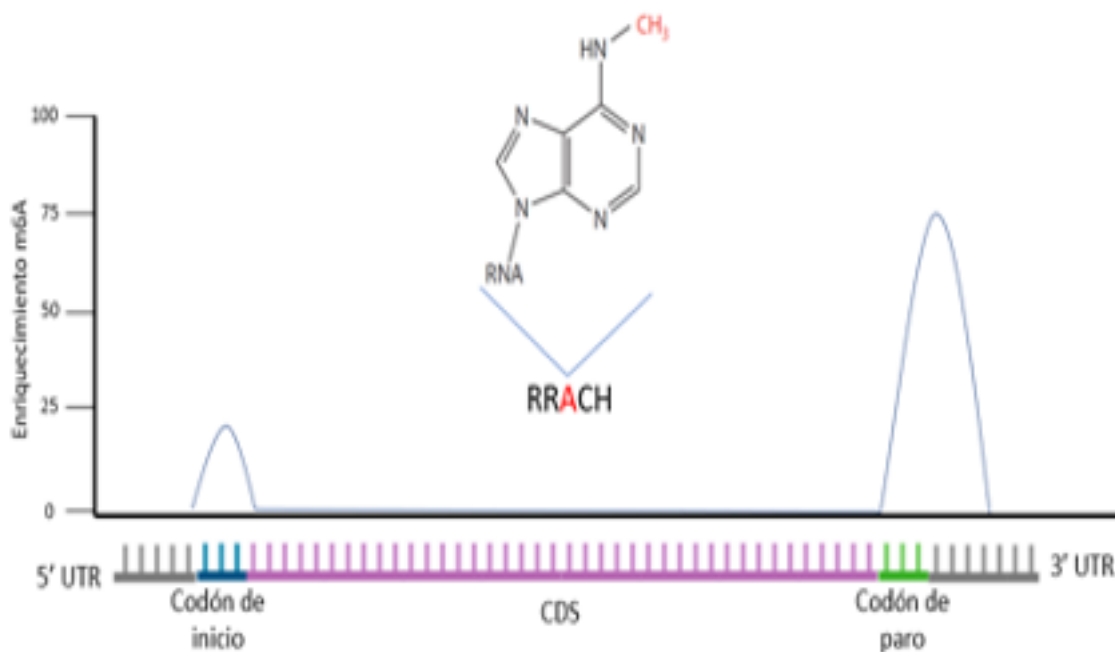


Figura 1. Distribución de la modificación de m⁶A en los mRNA. La modificación se encuentra con mayor frecuencia en la región 3' UTR y cerca del codón de paro (en verde), además de presentarse en menor proporción en el codón de inicio (en azul), como se muestra en la gráfica que representa la abundancia de m⁶A, como se ha descrito en diversos estudios (ver texto para mayor detalle). La modificación dependiente del complejo de metilación se coloca en la secuencia RRACH, donde la adenosina es el nucleósido que se metila en la posición 6 (en rojo en el esquema superior). Imagen tomada y modificada de Luo et al., 2014 (12).

ese momento, otros métodos de detección se han desarrollado, incluyendo aquellos que son capaces de detectar la modificación m⁶A a nivel de un sólo nucleótido. En la Tabla 1 se presentan algunas de las técnicas más utilizadas de mapeo y medición de la modificación m⁶A.

¿Qué procesos biológicos son afectados por m⁶A?

Se ha demostrado que la metilación m⁶A afecta diferentes y variados destinos del metabolismo del mRNA. En mamíferos, la modificación m⁶A tiene un papel importante en distintos procesos de la maduración del mRNA, en la regulación de su estabilidad, en el mecanismo de transporte del mRNA del núcleo al citoplasma, en la regulación de la traducción del mRNA por los ribosomas, e incluso puede afectar el plegamiento y estructura secundaria del mRNA (para estos y otros ejemplos favor de consultar la referencia 13). Por el contrario, se conoce muy poco acerca de la función y regulación de la modificación m⁶A en el mRNA de plantas. Los estudios realizados a la fecha se limitan a entender cómo la marca m⁶A regula la estabilidad del mRNA (14, 15).

Los cambios que ocasiona la marca m⁶A en el destino del mRNA se traducen en una gran variedad

de cambios fisiológicos en los organismos en donde se ha estudiado. En humanos, la desregulación de la marca m⁶A está vinculada a numerosas enfermedades, incluyendo distintos tipos de cáncer, como el de pulmón y de mama (16, 17); defectos en la regulación del metabolismo y obesidad (18-20); desórdenes neurológicos como la depresión, adicciones, epilepsia, déficit de atención y otros (21-27). Algunos desórdenes reproductivos, infecciones virales e inflamación, también se encuentran entre las enfermedades influenciadas por alteraciones en m⁶A (28-33). En otros animales también se ha estudiado el efecto de alterar los niveles de m⁶A. Por ejemplo, se determinó que cambios en la modificación de m⁶A en un solo mRNA están relacionados con la determinación del sexo en la mosca de la fruta (34, 35), uno de los primeros organismos en los que se detectó m⁶A en el mRNA (36). En el pez cebra, mutaciones en la maquinaria de adición de m⁶A causan defectos en el desarrollo (37, 38), mientras que en ratón, mutaciones en el mecanismo de eliminación de m⁶A causan defectos en la espermatogénesis, provocando infertilidad (39). Por otro lado, en plantas, la reducción en los niveles de m⁶A durante el desarrollo afecta la embriogénesis, los patrones de crecimiento y la dominancia apical

TABLA 1
Métodos de detección de la metilación m⁶A en el mRNA

TÉCNICA	DESCRIPCIÓN	REFERENCIA
Basados en la detección por anticuerpos		
meRIP-seq/m⁶A-seq (<i>Methylated RNA immunoprecipitation sequencing</i>)	Detecta sitios de m ⁶ A a lo largo del mRNA. Se basa en el uso de anticuerpos para inmunoprecipitar mRNA metilado con m ⁶ A, acoplado a secuenciación de alto rendimiento. La técnica permite una vista global de la distribución de la marca m ⁶ A en el transcriptoma.	Dominissini et al., 2012; Meyer et al., 2012
miCLIP (<i>m⁶A individual-nucleotide-resolution crosslinking and immunoprecipitation</i>)	Detecta sitios m ⁶ A por secuenciación, identificando mutaciones generadas al entrecruzar mRNA metilado con anticuerpos específicos empleando luz UV. Es una técnica que puede detectar sitios m ⁶ A con resolución de un sólo nucleótido.	Linder et al., 2015
Basados en la digestión de RNA		
LC-MS (<i>Liquid chromatography-mass spectrometry</i>)	La técnica involucra digestión total del mRNA y detección de m ⁶ A con luz UV, basándose en sus propiedades físico-químicas. Este método cuantitativo permite estimar la abundancia de m ⁶ A. Sin embargo, la técnica no provee información sobre la secuencia en la que se localiza m ⁶ A.	Thüring et al., 2017
SCARLET (<i>Site-specific cleavage and radioactive-labeling followed by ligation-assisted extraction and thin-layer chromatography</i>)	Método utilizado para cuantificar m ⁶ A. Se realiza un corte específico de cada sitio que contiene m ⁶ A y una ligación sitio-específica. Se utiliza cromatografía de capa fina para cuantificar la abundancia de m ⁶ A. Esta técnica tiene un alto nivel de precisión, ya que se detecta un sitio con m ⁶ A por mRNA.	Liu & Pan, 2015
Desoxirribosimas específicas de m⁶A	El método utiliza enzimas sintéticas hechas de DNA que cortan RNA (desoxirribosimas) diseñadas para reconocer m ⁶ A en la secuencia consenso RRACH en el RNA y cortar la secuencia adyacente. De esta forma se identifican sitios que contienen m ⁶ A.	Sednev et al., 2018
MAZTER-seq (<i>m⁶A-sensitive RNA digestion and sequencing</i>)	Método que permite la identificación y cuantificación de m ⁶ A con resolución de un nucleótido. Se basa en la capacidad de la endonucleasa MazF de cortar RNA en sitios no metilados dentro de la secuencia ACA, acoplado a secuenciación masiva.	García-Campos et al., 2019
Basados en la interrupción de la síntesis de DNA		
4SedTTP-RT	Método que utiliza al nucleótido 4Sed-dTTP durante la síntesis <i>in vitro</i> de DNA complementario a partir de una muestra de RNA. Este nucleótido hibrida con el RNA en posiciones que contienen A, pero no m ⁶ A, interrumpiendo la retro-transcripción (RT). La técnica detecta sitios de m ⁶ A con resolución de un nucleótido.	Hong et al., 2018
SELECT (<i>Single base elongation-and ligation-based qPCR amplification</i>)	Esta técnica utiliza a la <i>Bst</i> DNA polimerasa que al encontrarse con m ⁶ A en el RNA templado, termina la síntesis de DNA complementario. El fragmento interrumpido no es incorporado por la DNA ligasa en un producto final de DNA que puede cuantificarse por qPCR.	Xiao et al., 2018
Basados en la identificación directa de m⁶A en RNA		
Nanopore	El método detecta la presencia de m ⁶ A en el mRNA mientras éste es secuenciado en tiempo real, sin requerir amplificación por PCR o retro-transcripción previa. La técnica provee información del número y posición de los sitios con m ⁶ A por transcrito.	Garalde et al., 2018

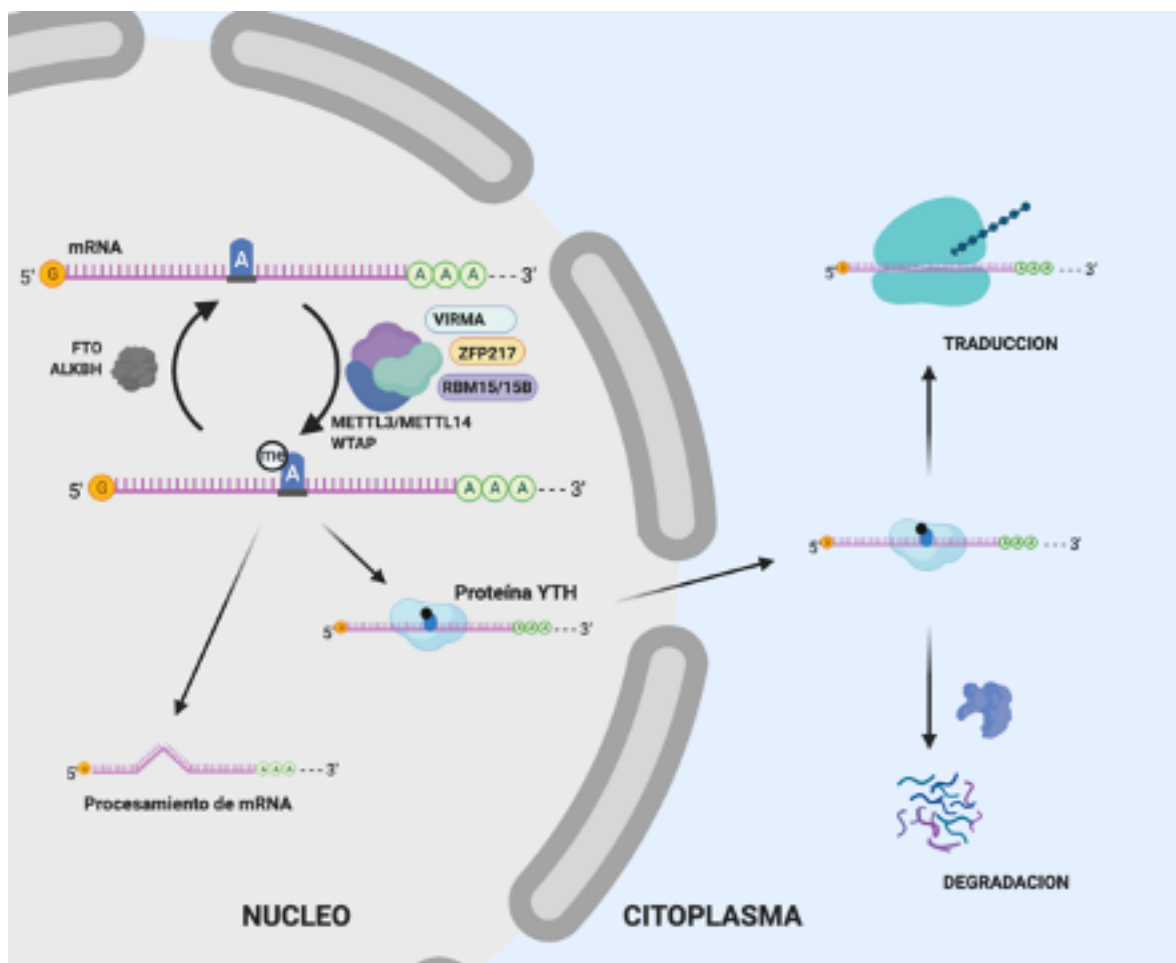


Figura 2. El "ciclo de vida" de un mRNA modificado por m⁶A. La adición o remoción de m⁶A ocurre en el núcleo, en donde se localiza tanto el complejo escritor m⁶A (que comprende a METTL3/METTL14, WTAP y a sus adaptadores), como proteínas borradoras (como ALKBH5 o FTO). El trayecto comienza durante la transcripción del gen, pues la maquinaria de metilación interactúa con la RNA polimerasa II. En el núcleo, los transcritos modificados con m⁶A se unen a proteínas lectoras específicas, lo que puede afectar su edición u otros procesos nucleares. Al exportarse al citoplasma, estos transcritos son reconocidos por proteínas lectoras que afectan su traducción a proteínas por los ribosomas, degradación y/o localización en la célula.

(14, 40-42). También se ha encontrado que los patrones de m⁶A en el mRNA difieren entre órganos de la misma planta, lo que sugiere que esta modificación afecta su desarrollo y funciones de manera específica (43), tal y como se ha observado en el desarrollo de tricomas y de hojas (44-46), o en la regulación del tiempo de floración (47).

Como podrá apreciar el lector, los defectos en la correcta adición, eliminación e interpretación de la marca m⁶A en el mRNA tienen diversas consecuencias en distintos aspectos de la biología de los organismos en los que se ha estudiado. Por ello, el descubrimiento de las proteínas involucradas en la regulación de m⁶A ha sido uno de los logros más significativos de las últimas dos décadas para entender la regulación de la expresión génica. Existen

proteínas *escritoras* (m⁶A-metil-transferasas que instalan m⁶A), *borradoras* (m⁶A-desmetilasas, que eliminan m⁶A) y *lectoras* (efectores que reconocen m⁶A). Las proteínas *escritoras* y *borradoras* determinan la prevalencia y distribución de la marca m⁶A sobre el mRNA, mientras que las proteínas *lectoras* reconocen y determinan su destino en la célula (Figura 2). En las siguientes secciones hablaremos de ellas y el lector puede consultar mayores detalles sobre la maquinaria de m⁶A en Shi et al., 2019 y Zaccara et al., 2019 (13, 48).

¿Quién se encarga de añadir m⁶A en los transcritos?

La modificación m⁶A se añade al mRNA por un complejo escritor compuesto de múltiples subuni-

dades. Las proteínas individuales tienen funciones particulares e integran diferentes señales celulares para regular esta modificación sobre el mRNA (13). Las subunidades principales se componen de un heterodímero formado por la metiltransferasa tipo 3 (METTL3) y la metiltransferasa tipo 14 (METTL14) (49, 50). En el heterodímero, METTL3 es la subunidad catalítica que utiliza como sustrato donador del grupo metilo a la S-adenosil-metionina, mientras que METTL14 es un componente esencial que facilita la unión al mRNA (51-53). Por otro lado, se han caracterizado algunas subunidades adicionales, revelando como contribuyen a la actividad y especificidad del complejo escritor. La proteína asociada al tumor 1 de Wilms (WTAP) une a METTL3/14 y se requiere para el reclutamiento óptimo del mRNA sustrato y la localización de METTL3/14 en el núcleo (37, 42). La metiltransferasa asociada a m⁶A tipo Vir (VIRMA o KIAA1429) es necesaria para depositar la marca m⁶A específicamente en las regiones 3' UTR (54). La proteína de dedos de zinc CCCH-tipo 13 (ZC3H13), facilita la localización nuclear del complejo escritor (55). Adicionalmente, las proteínas con motivo de unión al RNA 15/15B (RBM15/15B), unen regiones ricas en U de ciertos RNAs, facilitando su metilación (55). Finalmente, la proteína CBL11 (o HAKAI), una ubiquitina ligasa tipo E3, se identificó recientemente como otro componente del complejo escritor (41). En conjunto, estos factores contribuyen al funcionamiento del complejo de metiltransferasa, y esto se ve reflejado en los distintos procesos en que las proteínas individuales se han visto involucradas.

METTL3 es una proteína altamente conservada en vertebrados, con homólogos en múltiples especies, incluyendo *Saccharomyces cerevisiae* (IME4), *Drosophila melanogaster* (IME4) y *Arabidopsis thaliana* (MTA). En humanos, la deficiencia de METTL3 afecta el desarrollo embrionario, la reprogramación celular y espermatogénesis (57-59), mientras que su eliminación en ratón causa letalidad embrionaria temprana, afecta la homeóstasis de células T y afecta la transición endotelial-hematopoyética (60-62). En *A. thaliana*, la deficiencia de MTA afecta el desarrollo y el crecimiento (40, 42), mientras que en *S. cerevisiae*, IME4 tiene un papel esencial regulatorio durante la meiosis y esporulación (7, 63, 64). En *Drosophila*, la mutación de IME4 deteriora la función neuronal y afecta la determinación del sexo (65, 66).

De manera similar a METTL3, la falta de METTL14 afecta diversos procesos biológicos. Se ha observado que la ausencia de METTL14 bloquea la auto-renovación y diferenciación de las células madre, causa defectos en el desarrollo embrionario, y afecta la gametogénesis de varios organismos (62, 67,

68). También se sabe que en conjunto con METTL3, METTL14 participa en la regulación del ciclo celular durante la neurogénesis cortical de las células gliales radiales (69). También se ha descrito su participación en el desarrollo de glioblastomas (tumores cerebrales) y en la leucemia (70, 71). En *A. thaliana* MTB es el ortólogo de METTL14. Se ha demostrado la interacción física de MTB con MTA (el ortólogo de METTL3 en *A. thaliana*), y que se encuentra en el complejo escritor con otras proteínas como VIRMA, HAKAI y FIP37 (el ortólogo de WTAP). Además, se demostró que plantas mutantes con actividad reducida en MTB presentan bajos niveles de m⁶A en el mRNA así como defectos fenotípicos similares a los observados en plantas con una baja actividad de MTA (41).

La falta de WTAP también causa defectos en los distintos sistemas en los que se ha estudiado. Los embriones de pez cebra que carecen de WTAP o METTL3 experimentan un mayor grado de muerte celular programada (37). También se ha asociado con el desarrollo de leucemia mieloide aguda en humanos (72). En *A. thaliana*, la pérdida completa de FIP37 resulta en un fenotipo de letalidad a nivel embrionario, mientras que su pérdida parcial conduce a una sobre-proliferación celular en el meristemo apical del brote (14).

La ausencia de VIRMA en células humanas A549 tiene como consecuencia una disminución en los niveles de m⁶A en el mRNA, lo que sugiere que esta proteína regula al complejo escritor (73). Por otro lado, la pérdida parcial de VIRILIZER (el homólogo de VIRMA en *A. thaliana*) conduce a defectos en la emergencia de raíces laterales, en su gravitropismo y en el desarrollo de los cotiledones (41). En este mismo reporte se describió a HAKAI, una E3 ubiquitina ligasa que es parte del complejo escritor, cuya ausencia también conduce a una disminución de los niveles de m⁶A (41).

La falta de los componentes antes descritos tiene una clara consecuencia en la fisiología y el desarrollo de los organismos. La base de estos defectos debe entonces estar relacionada con una alteración en los sitios sobre ciertos mRNAs particulares en los que se coloca la modificación m⁶A. Pero en este contexto... ¿Qué determina en qué sitios se adiciona esta modificación?

La proteína METTL3 metila selectivamente a las secuencias GAC y ACC en RNAs sintéticos en ensayos *in vitro* (74, 75). Además, una especificidad similar se observa sobre la secuencia motivo RRACH que ha sido validada en numerosos estudios *in vivo* (consultar la referencia 10). A pesar de observarse esta actividad, no todos los sitios RRACH en un transcrito son modificados, posiblemente debido a que otros procesos contribuyen a determinar los

sitios que serán metilados. Como la adición de m⁶A al mRNA es un proceso co-transcripcional (7), se ha propuesto que el reclutamiento del complejo escritor a promotores específicos mediado por factores de transcripción o por su interacción con la RNA polimerasa II (76-78), podría regular la metilación del RNA naciente. Alternativamente, se ha discutido que la interacción descrita entre METTL14 y la trimetilación de la lisina 3 en la histona H3 (H3K36me3), podría guiar al complejo escritor al RNA naciente y a regiones específicas del transcrito (79, 80). Por otro lado, también es posible que eventos posteriores a la transcripción influyan en seleccionar qué sitios RRACH son metilados en el mRNA; por ejemplo, las subunidades RBM15/15B del complejo escritor de m⁶A contienen dominios de unión a secuencias de RNA ricas en U cercanos a los sitios m⁶A en el algunos RNAs (56). Esto sugiere que algunas subunidades del complejo escritor pueden facilitar el reclutamiento del complejo y así dirigir la metilación a sitios puntuales dentro del mRNA. Sin embargo, el patrón de metilación final de un mRNA no está determinado exclusivamente por la actividad complejo escritor, también puede definirse por la eliminación de m⁶A.

¿Se vale borrar?

La modificación m⁶A en el mRNA se puede revertir mediante la actividad de proteínas desmetilasas (proteínas *borradoras*), que convierten m⁶A en A. En 2011 se descubrió la primera desmetilasa de m⁶A, la proteína FTO (*Fat mass and obesity-associated protein*) (9), y poco después se identificó a otra desmetilasa: ALKBH5 (*Alkylation Repair Homolog 5*) (39). Ambas proteínas pertenecen a la familia Alkb de dioxigenasas dependientes de α -cetoglutarato/Fe (II) (9, 39) y realizan una desmetilación oxidativa utilizando RNA de cadena sencilla como sustrato (81). El descubrimiento de estas actividades reveló que la modificación postranscripcional m⁶A no es estática y puede ser reversible.

La desregulación de FTO se ha asociado con ciertos tipos de cáncer. Al inhibir FTO en ciertos subtipos específicos de leucemia, se produce un incremento de hasta el 20% en los niveles de m⁶A en el mRNA total (82), y un efecto similar se ha observado en líneas celulares humanas (9). Sin embargo, FTO desmetila a m⁶A dentro o fuera de la secuencia consenso RRACH, lo cual indica que FTO no es específica para esta vía de regulación (9, 83, 84). FTO se localiza tanto en núcleo como en citoplasma (85, 86), sugiriendo que tiene distintos sustratos dependiendo del compartimiento celular donde se encuentre. En este sentido, se ha reportado que FTO tiene preferencia por RNAs que contienen m⁶A que además están metilados en la posición 2' de la

ribosa, es decir, m⁶Am (87). Esta modificación se encuentra comúnmente en la estructura del *cap*, el nucleótido modificado que se añade al inicio de los mRNAs, y en otros RNAs como snoRNAs (*small nucleolar RNAs*) y snRNAs (*small nuclear RNAs*), por lo que éstos y el *cap* se han considerado como los sustratos principales de FTO. Aún más, un estudio llevado a cabo en líneas celulares humanas en las que se alteró la expresión de FTO, no mostró cambios significativos en los niveles de m⁶A en el mRNA, lo cual si ocurrió cuando se sobre-expresó ALKBH5 (88).

ALKBH5 fue la segunda desmetilasa de m⁶A identificada (39). Mutaciones en el gen de ALKBH5 en ratón resultan en defectos en la espermatogénesis; se sabe que esta proteína se encuentra enriquecida en órganos reproductivos, lo que sugiere que participa en un evento de desmetilación del RNA importante en el desarrollo de células germinales (39). Además, se sabe que ALKBH5 tiene un papel importante en la respuesta inmune a infecciones virales en macrófagos (89) y en la patogénesis del cáncer (17, 90). Se ha demostrado que ALKBH5 realiza la desmetilación de m⁶A en el contexto específico de la secuencia RRACH (39, 91). ALKBH5 se localiza principalmente en el núcleo y su eliminación induce la acumulación global de RNAs poliadenilados en el citoplasma (39), lo que sugiere que la actividad de ALKBH5 está vinculada a la regulación del transporte del mRNA del núcleo al citoplasma. En *Arabidopsis* se han descubierto dos desmetilasas, ALKBH9B y ALKBH10B (47, 92). ALKBH9B desmetila RNA de cadena sencilla *in vitro* y su ausencia en plantas mutantes resulta en el aumento de los niveles de m⁶A en el RNA genómico del virus del mosaico de alfalfa, lo que disminuye su grado de infección (92). Por otra parte, ALKBH10B desmetila mRNAs que incluyen aquellos que codifican al regulador maestro de floración *FLOWERING LOCUS* (FT), así como SPL3 y SPL9, estabilizándolos y evitando un retraso en el tiempo de floración (47).

Considerando la variada participación de las desmetilasas de m⁶A en distintos contextos biológicos, es posible que existan otras proteínas con función similar que aún no se han caracterizado (por ejemplo, *Arabidopsis* tiene trece genes tipo ALKBH y los humanos nueve). Esto nos sugiere que la modificación m⁶A está regulada de manera específica por la desmetilación, lo que la convierte en una señal altamente regulada y dinámica.

¿Cómo se interpreta la marca m⁶A en un mRNA?

La modificación m⁶A afecta el ciclo de vida de los mRNAs mediante su interacción con factores que la reconocen ya sea de forma directa o indirecta.

Pero ¿qué es una proteína lectora de m⁶A? Esta pregunta es aparentemente fácil de responder cuando se trata de proteínas que poseen un dominio conservado llamado YTH (por su homología con el factor de *splicing* YT512-B) (93). Sin duda, la caracterización de estas proteínas ha proporcionado información valiosa sobre los mecanismos moleculares de la regulación génica postranscripcional mediada por m⁶A. Hasta ahora, la mayoría de los estudios se han dirigido al estudio de proteínas YTH de mamíferos, pero se ha demostrado que estas proteínas también realizan funciones esenciales en *S. cerevisiae*, en la mosca de la fruta, el pez cebra, y en *A. thaliana*.

En animales se han identificado 5 proteínas con el dominio YTH: YTHDC1, YTHDC2, YTHDF1, YTHDF2 y YTHDF3 (también conocidas como DC1-2, DF1-3). La ausencia de estas proteínas en algunos organismos se ha asociado con distintos defectos en el desarrollo. La eliminación de la proteína DC1 en la mosca de la fruta altera su comportamiento y determinación del sexo (65, 74), mientras que en ratón, la proteína DC2 es necesaria para que se lleve a cabo de manera correcta la maduración de células germinales (94). La falta de DF1 afecta la regeneración de axones del sistema nervioso periférico en ratones (95); en el pez cebra y en ratón, DF2 juega un papel importante en el mantenimiento y la diferenciación celular, lo cual es fundamental para un correcto desarrollo embrionario (62, 96). En levadura, se demostró que el producto del gen Pho92, que es homólogo a DF2, participa en el metabolismo celular del fosfato a través de la regulación de la estabilidad del transcrito de PHO4 (97). Finalmente, aunque no se han descrito los defectos que causa la ausencia de DF3, a nivel molecular se ha caracterizado su actividad promotora de la traducción de los mRNAs metilados que reconoce (98, 99). Con estas y otras evidencias que ilustran la importante función que realizan las proteínas YTH en diversos mecanismos celulares y fisiológicos, se ha iniciado su estudio en el desarrollo de distintas enfermedades, particularmente sobre su papel en infecciones virales y en distintos tipos de cáncer. Sin embargo, los estudios hasta ahora publicados, si bien demuestran que las proteínas YTH están involucradas en estos procesos, son aún insuficientes para definir su función exacta (100).

A diferencia del bajo número de miembros que integran a esta familia en animales, en *A. thaliana* se han identificado 13 proteínas YTH. Sin embargo, a la fecha sólo se han estudiado pocas de ellas. Líneas mutantes en la proteína YTH llamada ECT2 (*Evolutionary conserved C-terminal region*) desarrollan tricomas más ramificados (46); que correlaciona

con un aumento en la cantidad de DNA en estas células, lo que sugiere que este fenotipo es provocado por una desregulación en el número de los ciclos de endoreduplicación, esto es, la replicación cromosómica sin pasar por ningún periodo mitótico intermedio. Además, la doble mutante en ECT2 y ECT3 presenta un retraso en el desarrollo de las hojas, lo que indica que estas *lectoras* participan en la correcta sincronización de su desarrollo. El análisis adicional de mutantes triples en ECT2, ECT3 y ECT4 reveló que el fenotipo de desarrollo foliar se acentúa (44), lo que sugiere que estas proteínas, que son muy similares entre sí, tienen funciones parcialmente redundantes en la planta.

Los análisis estructurales del dominio YTH muestran que la propiedad de unión a m⁶A se logra a través de un bolsillo hidrofóbico, donde residuos de triptófano interaccionan con el grupo metilo de la adenosina. Así, estas proteínas *lectoras* promueven la traducción del mRNA modificado con m⁶A mediante su interacción con factores de inicio de la traducción, como lo hacen los factores DF1 y 3 de humano (101); o en caso contrario, inducen la degradación del mRNA metilado mediante su reclutamiento a cuerpos de procesamiento nuclear (o cuerpos P), como lo hace DF2 (102) (Figura 2).

También se han descrito *lectoras* que no poseen un dominio YTH y que, sin embargo, pueden reconocer directamente a m⁶A en el mRNA, como las proteínas IGF2BPs (*Insulin growth factor 2 mRNA binding proteins*) (103) o subunidades del factor de inicio de la traducción eIF3 (104). Estos factores se han descrito en casos particulares, pero abren las puertas a pensar que otros factores similares pueden ser descubiertos en un futuro. Incluso METTL3, que es parte del complejo escritor y que también se ha encontrado en el citoplasma, puede reconocer directamente m⁶A y promover la traducción del transcrito blanco independientemente de su actividad de metiltransferasa (16).


En otros casos, m⁶A es reconocida de forma indirecta, es decir, depende de los cambios que su presencia causa en la estructura secundaria del RNA y no del reconocimiento directo de m⁶A. Por ejemplo, el apareamiento m⁶A:U es ligeramente menos estable que A:U, por lo que la metilación favorece una estructura de cadena sencilla en el RNA. De esta forma, algunos factores como hnRNP C, entre otros, puede tener acceso a secuencias cercanas al sitio m⁶A, sin reconocer la modificación directamente (105). En el caso contrario, la presencia de m⁶A puede alterar la estructura secundaria del mRNA, evitando así su unión a factores específicos, como hnRNP G y hnRNP A2B1 (106, 107). Esta forma de reconocimiento de m⁶A indirecta, pero efectiva, ha sido denominada m⁶A *switch*.

Conclusión y perspectivas

Quedan por resolver aún muchas preguntas sobre cómo se agrega o elimina m⁶A de los mRNA y cómo esta marca epitranscripcional regula la expresión génica. Además, aunque las técnicas de mapeo de m⁶A han sido fundamentales en la comprensión de este fenómeno, no proporcionan información sobre su dinámica, por lo que aún es imposible discernir entre los sitios m⁶A "regulados" y los "constitutivos". Al respecto, una comprensión mayor del funcionamiento de los diferentes componentes del complejo *escritor* y de su regulación será clave para comprender su especificidad y función de los sitios regulados por m⁶A. También será importante determinar con precisión qué residuos de A están bajo el control de los *borradores* de m⁶A. La capacidad de medir cuantitativamente los niveles de m⁶A en sitios específicos del mRNA proporcionará información valiosa sobre su regulación. Finalmente, para

comprender los detalles de la modificación m⁶A, será importante determinar si las proteínas *lectoras* pueden activarse para inducir la degradación, traducción y/o localización de los mRNAs que contienen m⁶A. También será importante comprender si las proteínas YTH median la mayoría de los efectos de m⁶A, y en qué medida otras vías contribuyen a este proceso.

Agradecimientos

El trabajo relativo al tema de metilación de RNAs mensajeros en plantas es llevado a cabo en nuestro grupo de trabajo gracias a un apoyo de DGAPA-PAPIIT (proyecto IN201418) otorgado a la Dra. Claudia Díaz Camino. Ana Gabriela López Pérez (CVU 582334) y Alberto de la Cruz Piedra (CVU 957282) pertenecen al programa de Posgrado en Ciencias Bioquímicas de la UNAM y son actualmente becarios de CONACYT. 

REFERENCIAS

- Boccaletto P, Machnicka MA, Purta E, Piatkowski P, Baginski B, Wirecki TK, de Crécy-Lagard V, Ross R, Limbach PA, Kotter A, Helm M, & Bujnicki JM (2018) MODOMICS: a database of RNA modification pathways. 2017 update. *Nucleic Acids Res* 46:303–307.
- Desrosiers R, Friderici K, Rottman F (1974) Identification of methylated nucleosides in messenger RNA from Novikoff hepatoma cells. *Proc Natl Acad Sci* 71:3971-3975.
- Perry RP, & Kelley DE (1974) Existence of methylated messenger RNA in mouse L cells. *Cell* 1: 37–42.
- Kennedy TD, Lane BG (1979) Wheat embryo ribonucleates. XIII. Methyl-substituted nucleoside constituents and 5'-terminal dinucleotide sequences in bulk poly(AR)-rich RNA from imbibing wheat embryos. *Can J Biochem* 57:927-31.
- Nichols JL (1979) N6-methyladenosine in maize poly(A)-containing RNA. *Plant Sci Lett* 15:357–361.
- Krug RM, Morgan MA, Shatkin AJ (1976) Influenza viral mRNA contains internal N6-methyladenosine and 5'-terminal 7-methylguanosine in cap structures. *J Virol* 20:45-53.
- Clancy MJ, Shambaugh ME, Timpte CS, Bokar JA (2002) Induction of sporulation in *Saccharomyces cerevisiae* leads to the formation of N6-methyladenosine in mRNA: a potential mechanism for the activity of the IME4 gene. *Nucleic Acids Res* 30:4509-4518.
- Deng X, Chen K, Luo GZ, Weng X, Ji Q, Zhou T, He C (2015) Widespread occurrence of N6-methyladenosine in bacterial mRNA. *Nucleic Acids Res* 43:6557-6567.
- Jia G, Fu Y, Zhao X, Dai Q, Zheng G, Yang Y, Yi C, Lindahl T, Pan T, Yang YG, He C (2011) N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. *Nat Chem Biol* 7:885-887.
- Dominissini D, Moshitch-Moshkovitz S, Schwartz S, Salmon-Divon M, Ungar L, Osenberg S, Cesarkas K, Jacob-Hirsch J, Amariglio N, Kupiec M, Sorek R, Rechavi G (2012) Topology of the human and mouse m6A RNA methylomes revealed by m6A-seq. *Nature* 485:201-206.
- Meyer KD, Saletore Y, Zumbo P, Elemento O, Mason CE, Jaffrey SR (2012) Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons. *Cell* 149:1635-1646.
- Luo GZ, MacQueen A, Zheng G, Duan H, Dore LC, Lu Z, Liu J, Chen K, Jia G, Bergelson J, He C (2014) Unique features of the m6A methylome in *Arabidopsis thaliana*. *Nat Commun* 5:5630.
- Zaccara S, Ries RJ, Jaffrey SR (2019) Reading, writing and erasing mRNA methylation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 20:608–624.

14. Shen L, Liang Z, Gu X, Chen Y, Teo ZW, Hou X, Cai WM, Dedon PC, Liu L, Yu H (2016) N⁶-Methyladenosine RNA Modification Regulates Shoot Stem Cell Fate in Arabidopsis. *Dev Cell* 38:186-200.
15. Anderson SJ, Kramer MC, Gosai SJ, Yu X, Vandivier LE, Nelson ADL, Anderson ZD, Beilstein MA, Fray RG, Lyons E, Gregory BD (2018) N⁶-Methyladenosine Inhibits Local Ribonucleolytic Cleavage to Stabilize mRNAs in Arabidopsis. *Cell Rep* 25:1146-1157.
16. Lin S, Choe J, Du P, Triboulet R, Gregory RI (2016) METTL3 promotes translation in human cancer cells. *Mol Cell* 62:335-345.
17. Zhang C, Samanta D, Lu H, Bullen JW, Zhang H, Chen I, He X, Semenza GL (2016) Hypoxia induces the breast cancer stem cell phenotype by HIF-dependent and ALKBH5-mediated m⁶A-demethylation of NANOG mRNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113:2047-2056.
18. Merkestein M, Laber S, McMurray F, Andrew D, Sachse G, Sanderson J, Li M, Usher S, Sellayah D, Ashcroft FM, Cox RD (2015) FTO influences adipogenesis by regulating mitotic clonal expansion. *Nat Commun* 6:6792.
19. Zhang M, Zhang Y, Ma J, Guo F, Cao Q, Zhang Y, Zhou B, Chai J, Zhao W, Zhao R (2015) The Demethylase Activity of FTO (Fat Mass and Obesity Associated Protein) Is Required for Preadipocyte Differentiation. *PLoS One* 10:0133788.
20. Zhao X, Yang Y, Sun BF, Shi Y, Yang X, Xiao W, Hao YJ, Ping XL, Chen YS, Wang WJ, Jin KX, Wang X, Huang CM, Fu Y, Ge XM, Song SH, Jeong HS, Yanagisawa H, Niu Y, Jia GF, Wu W, Tong WM, Okamoto A, He C, Rendtlew Danielsen JM, Wang XJ, Yang YG (2014) FTO-dependent demethylation of N⁶-methyladenosine regulates mRNA splicing and is required for adipogenesis. *Cell Res* 24:1403-1419.
21. Choudhry Z, Sengupta SM, Grizenko N, Thakur GA, Fortier ME, Schmitz N, Joobar R (2013) Association between obesity-related gene FTO and ADHD. *Obesity (Silver Spring)* 21:738-744.
22. Du T, Rao S, Wu L, Ye N, Liu Z, Hu H, Xiu J, Shen Y, Xu Q (2015) An association study of the m⁶A genes with major depressive disorder in Chinese Han population. *J Affect Disord* 183:279-286.
23. Milaneschi Y, Lamers F, Mbarek H, Hottenga JJ, Boomsma DI, Penninx BWJH (2014) The effect of FTO rs9939609 on major depression differs across MDD subtypes. *Mol Psychiatry* 19:960-962.
24. Rivera M, Cohen-Woods S, Kapur K, Breen G, Ng MY, Butler AW, Craddock N, Gill M, Korszun A, Maier W, Mors O, Owen MJ, Preisig M, Bergmann S, Tozzi F, Rice J, Rietschel M, Rucker J, Schosser A, Aitchison KJ, Uher R, Craig IW, Lewis CM, Farmer AE, McGuffin P (2012) Depressive disorder moderates the effect of the FTO gene on body mass index. *Mol Psychiatry* 17:604-611.
25. Rowles J, Wong M, Powers R, Olsen M (2012) FTO, RNA epigenetics and epilepsy. *Epigenetics* 7:1094-1097.
26. Samaan Z, Anand SS, Zhang X, Desai D, Rivera M, Pare G, Thabane L, Xie C, Gerstein H, Engert JC, Craig I, Cohen-Woods S, Mohan V, Diaz R, Wang X, Liu L, Corre T, Preisig M, Kutalik Z, Bergmann S, Vollenweider P, Waeber G, Yusuf S, Meyre D (2013) The protective effect of the obesity-associated rs9939609 A variant in fat mass- and obesity-associated gene on depression. *Mol Psychiatry* 18:1281-1286.
27. Sobczyk-Kopciol A, Broda G, Wojnar M, Kurjata P, Jakubczyk A, Klimkiewicz A, Ploski R (2011) Inverse association of the obesity predisposing FTO rs9939609 genotype with alcohol consumption and risk for alcohol dependence. *Addiction* 106:739-748.
28. Casalegno-Garduño R, Schmitt A, Wang X, Xu X, Schmitt M (2010) Wilms' tumor 1 as a novel target for immunotherapy of leukemia. *Transplant Proc* 42:3309-3311.
29. Kennedy EM, Bogerd HP, Kornepati AV, Kang D, Ghoshal D, Marshall JB, Poling BC, Tsai K, Gokhale NS, Horner SM, Cullen BR (2016) Posttranscriptional m(6)A Editing of HIV-1 mRNAs Enhances Viral Gene Expression. *Cell Host Microbe* 19:675-685.
30. Lichinchi G, Gao S, Saletore Y, Gonzalez GM, Bansal V, Wang Y, Mason CE, Rana TM (2016) Dynamics of the human and viral m(6)A RNA methylomes during HIV-1 infection of T cells. *Nat Microbiol* 1:16011.
31. Song DK, Lee H, Oh JY, Hong YS, Sung YA (2014) FTO gene variants are associated with PCOS susceptibility and hyperandrogenemia in young Korean women. *Diabetes Metab J* 38:302-310.
32. Tirumuru N, Zhao BS, Lu W, Lu Z, He C, Wu L (2016) N⁶-methyladenosine of HIV-1 RNA regulates viral infection and HIV-1 Gag protein expression. *Elife* 5:15528.
33. Utsch B, Kaya A, Özburun A, Lentze MJ, Albers N, Ludwig M (2003) Exclusion of WTAP and HOXA13 as Candidate Genes for Isolated Hypospadias. *Scand J Urol Nephrol* 37:498-501.

34. Granadino B, Campuzano S, Sánchez L (1990) The *Drosophila melanogaster* fl(2)d gene is needed for the female-specific splicing of Sex-lethal RNA. *EMBO J* 9:2597-2602.
35. Granadino B, Penalva LO, Sánchez L (1996) The gene fl(2)d is needed for the sex-specific splicing of transformer pre-mRNA but not for double-sex pre-mRNA in *Drosophila melanogaster*. *Mol Gen Genet* 253:26-31.
36. Levis R, Penman S (1978) 5'-Terminal structures of poly(A)⁺ cytoplasmic messenger RNA and of poly(A)⁺ and poly(A)⁻ heterogeneous nuclear RNA of cells of the dipteran *Drosophila melanogaster*. *J Mol Biol* 120:487-515.
37. Ping XL, Sun BF, Wang L, Xiao W, Yang X, Wang WJ, Adhikari S, Shi Y, Lv Y, Chen YS, Zhao X, Li A, Yang Y, Dahal U, Lou XM, Liu X, Huang J, Yuan WP, Zhu XF, Cheng T, Zhao YL, Wang X, Rendtlew Danielsen JM, Liu F, Yang YG (2014) Mammalian WTAP is a regulatory subunit of the RNA N⁶-methyladenosine methyltransferase. *Cell Res* 24:177-189.
38. Walser CB, Lipshitz HD (2011) Transcript clearance during the maternal-to-zygotic transition. *Curr Opin Genet Dev* 21:431-443.
39. Zheng G, Dahl JA, Niu Y, Fedorcsak P, Huang CM, Li CJ, Vågbo CB, Shi Y, Wang WL, Song SH, Lu Z, Bosmans RP, Dai Q, Hao YJ, Yang X, Zhao WM, Tong WM, Wang XJ, Bogdan F, Furu K, Fu Y, Jia G, Zhao X, Liu J, Krokan HE, Klungland A, Yang YG, He C (2013) ALKBH5 is a mammalian RNA demethylase that impacts RNA metabolism and mouse fertility. *Mol Cell* 49:18-29.
40. Bodi Z, Zhong S, Mehra S, Song J, Graham N, Li H, May S, Fray RG (2012) Adenosine Methylation in *Arabidopsis* mRNA is Associated with the 3' End and Reduced Levels Cause Developmental Defects. *Front Plant Sci* 3:48.
41. Růžička K, Zhang M, Campilho A, Bodi Z, Kashif M, Saleh M, Eeckhout D, El-Showk S, Li H, Zhong S, De Jaeger G, Mongan NP, Hejátko J, Helariutta Y, Fray RG (2017) Identification of factors required for m⁶A mRNA methylation in *Arabidopsis* reveals a role for the conserved E3 ubiquitin ligase HAKAI. *New Phytol* 215:157-172.
42. Zhong S, Li H, Bodi Z, Button J, Vespa L, Herzog M, Fray RG (2008) MTA is an *Arabidopsis* messenger RNA adenosine methylase and interacts with a homolog of a sex-specific splicing factor. *Plant Cell* 20:1278-88.
43. Wan Y, Tang K, Zhang D, Xie S, Zhu X, Wang Z, Lang Z (2015) Transcriptome-wide high-throughput deep m⁶A-seq reveals unique differential m⁶A methylation patterns between three organs in *Arabidopsis thaliana*. *Genome Biol* 16:272.
44. Arribas-Hernández L, Bressendorff S, Hansen MH, Poulsen C, Erdmann S, Brodersen P (2018) An m⁶A-YTH Module Controls Developmental Timing and Morphogenesis in *Arabidopsis*. *Plant Cell* 30:952-967.
45. Scutenaire J, Deragon JM, Jean V, Benhamed M, Raynaud C, Favory JJ, Merret R, Bousquet-Antonelli C (2018) The YTH Domain Protein ECT2 Is an m⁶A Reader Required for Normal Trichome Branching in *Arabidopsis*. *Plant Cell* 30:986-1005.
46. Wei LH, Song P, Wang Y, Lu Z, Tang Q, Yu Q, Xiao Y, Zhang X, Duan HC, Jia G (2018) The m⁶A Reader ECT2 Controls Trichome Morphology by Affecting mRNA Stability in *Arabidopsis*. *Plant Cell* 30:968-985.
47. Duan HC, Wei LH, Zhang C, Wang Y, Chen L, Lu Z, Chen PR, He C, Jia G (2017) ALKBH10B Is an RNA N⁶-Methyladenosine Demethylase Affecting *Arabidopsis* Floral Transition. *Plant Cell* 29:2995-3011.
48. Shi H, Wei J, He C (2019) Where, When, and How: Context-Dependent Functions of RNA Methylation Writers, Readers, and Erasers. *Mol Cell* 74:640-650.
49. Bokar JA, Shambaugh ME, Polayes D, Matera AG, Rottman FM (1997) Purification and cDNA cloning of the AdoMet-binding subunit of the human mRNA (N⁶-adenosine)-methyltransferase. *RNA* 3:1233-1247.
50. Liu J, Yue Y, Han D, Wang X, Fu Y, Zhang L, Jia G, Yu M, Lu Z, Deng X, Dai Q, Chen W, He C (2014) A METTL3-METTL14 complex mediates mammalian nuclear RNA N⁶-adenosine methylation. *Nat Chem Biol* 10:93-95.
51. Śledź P, Jinek M (2016) Structural insights into the molecular mechanism of the m⁶A writer complex. *Elife* 5:18434.
52. Wang P, Doxtader KA, Nam Y (2016) Structural Basis for Cooperative Function of Mettl3 and Mettl14 Methyltransferases. *Mol Cell* 63:306-317.
53. Wang X, Feng J, Xue Y, Guan Z, Zhang D, Liu Z, Gong Z, Wang Q, Huang J, Tang C, Zou T, Yin P (2016) Structural basis of N(6)-adenosine methylation by the METTL3-METTL14 complex. *Nature* 534:575-578.
54. Yue Y, Liu J, Cui X, Cao J, Luo G, Zhang Z, Cheng T, Gao M, Shu X, Ma H, Wang F, Wang X, Shen B, Wang Y, Feng X, He C, Liu J (2018) VIRMA mediates preferential m⁶A mRNA methylation in 3'UTR and near stop codon and associates with alternative polyadenylation. *Cell Discov* 4:10.

55. Wen J, Lv R, Ma H, Shen H, He C, Wang J, Jiao F, Liu H, Yang P, Tan L, Lan F, Shi YG, He C, Shi Y, Diao J (2018) Zc3h13 Regulates Nuclear RNA m⁶A Methylation and Mouse Embryonic Stem Cell Self-Renewal. *Mol Cell* 69:1028-1038.
56. Patil DP, Chen CK, Pickering BF, Chow A, Jackson C, Guttman M, Jaffrey SR (2016) m(6)A RNA methylation promotes XIST-mediated transcriptional repression. *Nature* 537:369-373.
57. Aguilo F, Zhang F, Sancho A, Fidalgo M, Di Cecilia S, Vashisht A, Lee DF, Chen CH, Rengasamy M, Andino B, Jahouh F, Roman A, Krig SR, Wang R, Zhang W, Wohlschlegel JA, Wang J, Walsh MJ (2015) Coordination of m(6)A mRNA Methylation and Gene Transcription by ZFP217 Regulates Pluripotency and Reprogramming. *Cell Stem Cell* 17:689-704.
58. Chen T, Hao YJ, Zhang Y, Li MM, Wang M, Han W, Wu Y, Lv Y, Hao J, Wang L, Li A, Yang Y, Jin KX, Zhao X, Li Y, Ping XL, Lai WY, Wu LG, Jiang G, Wang HL, Sang L, Wang XJ, Yang YG, Zhou Q (2015) m(6)A RNA methylation is regulated by microRNAs and promotes reprogramming to pluripotency. *Cell Stem Cell* 16:289-301.
59. Xu K, Yang Y, Feng GH, Sun BF, Chen JQ, Li YF, Chen YS, Zhang XX, Wang CX, Jiang LY, Liu C, Zhang ZY, Wang XJ, Zhou Q, Yang YG, Li W (2017) Mettl3-mediated m⁶A regulates spermatogonial differentiation and meiosis initiation. *Cell Res* 27:1100-1114.
60. Lv J, Zhang Y, Gao S, Zhang C, Chen Y, Li W, Yang YG, Zhou Q, Liu F (2018) Endothelial-specific m⁶A modulates mouse hematopoietic stem and progenitor cell development via Notch signaling. *Cell Res* 28:249-252.
61. Li HB, Tong J, Zhu S, Batista PJ, Duffy EE, Zhao J, Bailis W, Cao G, Kroehling L, Chen Y, Wang G, Broughton JP, Chen YG, Kluger Y, Simon MD, Chang HY, Yin Z, Flavell RA (2017) m⁶A mRNA methylation controls T cell homeostasis by targeting the IL-7/STAT5/SOCS pathways. *Nature* 548:338-342.
62. Geula S, Moshitch-Moshkovitz S, Dominissini D, Mansour AA, Kol N, Salmon-Divon M, Hershkovitz V, Peer E, Mor N, Manor YS, Ben-Haim MS, Eyal E, Yunger S, Pinto Y, Jaitin DA, Viukov S, Rais Y, Krupalnik V, Chomsky E, Zerbib M, Maza I, Rechavi Y, Massarwa R, Hanna S, Amit I, Levanon EY, Amariglio N, Stern-Ginossar N, Novershtern N, Rechavi G, Hanna JH (2015) Stem cells. m⁶A mRNA methylation facilitates resolution of naïve pluripotency toward differentiation. *Science* 347:1002-1006.
63. Bodi Z, Button JD, Grierson D, Fray RG (2010) Yeast targets for mRNA methylation. *Nucleic Acids Res* 38:5327-5335.
64. Schwartz S, Agarwala SD, Mumbach MR, Jovanovic M, Mertins P, Shishkin A, Tabach Y, Mikkelsen TS, Satija R, Ruvkun G, Carr SA, Lander ES, Fink GR, Regev A (2013) High-resolution mapping reveals a conserved, widespread, dynamic mRNA methylation program in yeast meiosis. *Cell* 155:1409-1421.
65. Haussmann IU, Bodi Z, Sanchez-Moran E, Mongan NP, Archer N, Fray RG, Soller M (2016) m⁶A potentiates Sxl alternative pre-mRNA splicing for robust Drosophila sex determination. *Nature* 540:301-304.
66. Lence T, Akhtar J, Bayer M, Schmid K, Spindler L, Ho CH, Kreim N, Andrade-Navarro MA, Poock B, Helm M, Roignant JY (2016) m⁶A modulates neuronal functions and sex determination in Drosophila. *Nature* 540:242-247.
67. Lin Z, Hsu PJ, Xing X, Fang J, Lu Z, Zou Q, Zhang KJ, Zhang X, Zhou Y, Zhang T, Zhang Y, Song W, Jia G, Yang X, He C, Tong MH (2017) Mettl3-/Mettl14-mediated mRNA N⁶-methyladenosine modulates murine spermatogenesis. *Cell Res* 27:1216-1230.
68. Wang Y, Li Y, Toth JI, Petroski MD, Zhang Z, Zhao JC (2014) N⁶-methyladenosine modification destabilizes developmental regulators in embryonic stem cells. *Nat Cell Biol* 16:191-198.
69. Yoon KJ, Ringeling FR, Vissers C, Jacob F, Pokrass M, Jimenez-Cyrus D, Su Y, Kim NS, Zhu Y, Zheng L, Kim S, Wang X, Doré LC, Jin P, Regot S, Zhuang X, Canzar S, He C, Ming GL, Song H (2017) Temporal Control of Mammalian Cortical Neurogenesis by m⁶A Methylation. *Cell* 171:877-889.
70. Cui Q, Shi H, Ye P, Li L, Qu Q, Sun G, Sun G, Lu Z, Huang Y, Yang CG, Riggs AD, He C, Shi Y (2017) m⁶A RNA Methylation Regulates the Self-Renewal and Tumorigenesis of Glioblastoma Stem Cells. *Cell Rep* 18:2622-2634.
71. Weng H, Huang H, Wu H, Qin X, Zhao BS, Dong L, Shi H, Skibbe J, Shen C, Hu C, Sheng Y, Wang Y, Wunderlich M, Zhang B, Dore LC, Su R, Deng X, Ferchen K, Li C, Sun M, Lu Z, Jiang X, Marcucci G, Mulloy JC, Yang J, Qian Z, Wei M, He C, Chen J (2018) METTL14 Inhibits Hematopoietic Stem/Progenitor Differentiation and Promotes Leukemogenesis via mRNA m⁶A Modification. *Cell Stem Cell* 22:191-205.
72. Bansal H, Yihua Q, Iyer SP, Ganapathy S, Proia DA, Penalva LO, Uren PJ, Suresh U, Carew JS,

- Karnad AB, Weitman S, Tomlinson GE, Rao MK, Kornblau SM, Bansal S (2014) WTAP is a novel oncogenic protein in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 28:1171-1174.
73. Schwartz S, Mumbach MR, Jovanovic M, Wang T, Maciag K, Bushkin GG, Mertins P, Ter-Ovanesyan D, Habib N, Cacchiarelli D, Sanjana NE, Freinkman E, Pacold ME, Satija R, Mikkelsen TS, Hacohen N, Zhang F, Carr SA, Lander ES, Regev A (2014) Perturbation of m⁶A writers reveals two distinct classes of mRNA methylation at internal and 5' sites. *Cell Rep* 8:284-296.
74. Kan L, Grozhik AV, Vedanayagam J, Patil DP, Pang N, Lim KS, Huang YC, Joseph B, Lin CJ, Despic V, Guo J, Yan D, Kondo S, Deng WM, Dedon PC, Jaffrey SR, Lai EC (2017) The m⁶A pathway facilitates sex determination in *Drosophila*. *Nat Commun* 8:15737.
75. Rottman FM, Bokar JA, Narayan P, Shambaugh ME, Ludwiczak R (1994) N⁶-Adenosine methylation in mRNA: Substrate specificity and enzyme complexity. *Biochimie* 76:1109-1114.
76. Barbieri I, Tzelepis K, Pandolfini L, Shi J, Millán-Zambrano G, Robson SC, Aspris D, Migliori V, Bannister AJ, Han N, De Braekeleer E, Ponstingl H, Hendrick A, Vakoc CR, Vassiliou GS, Kouzarides T (2017) Promoter-bound METTL3 maintains myeloid leukaemia by m⁶A-dependent translation control. *Nature* 552:126-131.
77. Bertero A, Brown S, Madrigal P, Osnato A, Ortmann D, Yiangou L, Kadiwala J, Hubner NC, de Los Mozos IR, Sadée C, Lenaerts AS, Nakanoh S, Grandy R, Farnell E, Ule J, Stunnenberg HG, Mendjan S, Vallier L (2018) The SMAD2/3 interactome reveals that TGFβ controls m⁶A mRNA methylation in pluripotency. *Nature* 555:256-259.
78. Slobodin B, Han R, Calderone V, Vrielink JAFO, Loayza-Puch F, Elkon R, Agami R (2017) Transcription Impacts the Efficiency of mRNA Translation via Co-transcriptional N⁶-adenosine Methylation. *Cell* 169:326-337.
79. Huang H, Weng H, Zhou K, Wu T, Zhao BS, Sun M, Chen Z, Deng X, Xiao G, Auer F, Klemm L, Wu H, Zuo Z, Qin X, Dong Y, Zhou Y, Qin H, Tao S, Du J, Liu J, Lu Z, Yin H, Mesquita A, Yuan CL, Hu YC, Sun W, Su R, Dong L, Shen C, Li C, Qing Y, Jiang X, Wu X, Sun M, Guan JL, Qu L, Wei M, Müschen M, Huang G, He C, Yang J, Chen J (2019) Histone H3 trimethylation at lysine 36 guides m⁶A RNA modification co-transcriptionally. *Nature* 567:414-419.
80. Kolasinska-Zwierz P, Down T, Latorre I, Liu T, Liu XS, Ahringer J (2009) Differential chromatin marking of introns and expressed exons by H3K36me3. *Nat Genet* 41:376-381.
81. Fu Y, Jia G, Pang X, Wang RN, Wang X, Li CJ, Smemo S, Dai Q, Bailey KA, Nobrega MA, Han KL, Cui Q, He C (2013) FTO-mediated formation of N⁶-hydroxymethyladenosine and N⁶-formyladenosine in mammalian RNA. *Nat Commun* 4:1798.
82. Li Z, Weng H, Su R, Weng X, Zuo Z, Li C, Huang H, Nachtergaele S, Dong L, Hu C, Qin X, Tang L, Wang Y, Hong GM, Huang H, Wang X, Chen P, Gurbuxani S, Arnovitz S, Li Y, Li S, Strong J, Neilly MB, Larson RA, Jiang X, Zhang P, Jin J, He C, Chen J (2017) FTO Plays an Oncogenic Role in Acute Myeloid Leukemia as a N⁶-Methyladenosine RNA Demethylase. *Cancer Cell* 31:127-141.
83. Wei CM, Moss B (1977) Nucleotide Sequences at the N⁶-Methyladenosine Sites of HeLa Cell Messenger Ribonucleic Acid. *Biochemistry* 16:1672-1676.
84. Zou S, Toh JDW, Wong KHQ, Gao YG, Hong W, Woon ECY (2016) N⁶-Methyladenosine: A conformational marker that regulates the substrate specificity of human demethylases FTO and ALKBH5. *Sci Rep* 6:1-12.
85. Aas A, Isakson P, Bindesbøll C, Alemu EA, Klungland A, Simonsen A (2017) Nucleocytoplasmic Shuttling of FTO Does Not Affect Starvation-Induced Autophagy. *PLoS One* 12:0168182.
86. Gulati P, Avezov E, Ma M, Antrobus R, Lehner P, O'Rahilly S, Yeo GS (2014) Fat mass and obesity-related (FTO) shuttles between the nucleus and cytoplasm. *Biosci Rep* 34:00144.
87. Mauer J, Luo X, Blanjoie A, Jiao X, Grozhik AV, Patil DP, Linder B, Pickering BF, Vasseur JJ, Chen Q, Gross SS, Elemento O, Debart F, Kiledjian M, Jaffrey SR (2017) Reversible methylation of m⁶A_m in the 5' cap controls mRNA stability. *Nature* 541:371-375.
88. Garcia-Campos MA, Edelheit S, Toth U, Shachar R, Nir R, Lasman L, Brandis A, Hanna JH, Rossmanith W, Schwartz S (2019). Deciphering the "m⁶A Code" via Antibody-Independent Quantitative Profiling. *Cell* 178:731-747
89. Zheng Q, Hou J, Zhou Y, Li Z, Cao X (2017) The RNA helicase DDX46 inhibits innate immunity by entrapping m⁶A-demethylated antiviral transcripts in the nucleus. *Nat Immunol* 18:1094-1103.

90. Zhang S, Zhao BS, Zhou A, Lin K, Zheng S, Lu Z, Chen Y, Sulman EP, Xie K, Bögl O, Majumder S, He C, Huang S (2017) m⁶A Demethylase ALKBH5 Maintains Tumorigenicity of Glioblastoma Stem-like Cells by Sustaining FOXM1 Expression and Cell Proliferation Program. *Cancer Cell* 31:591-606.
91. Koh CWQ, Goh YT, Goh WSS (2019) Atlas of quantitative single-base-resolution N⁶-methyl-adenine methylomes. *Nat Commun* 10:1-15.
92. Martínez-Pérez M, Aparicio F, López-Gresa MP, Bellés JM, Sánchez-Navarro JA, Pallás V (2017) Arabidopsis m⁶A demethylase activity modulates viral infection of a plant virus and the m⁶A abundance in its genomic RNAs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114:10755-10760.
93. Stoilov P, Rafalska I, Stamm S (2002) YTH: A new domain in nuclear proteins. *Trends Biochem Sci* 27:495-497.
94. Abby E, Tourpin S, Ribeiro J, Daniel K, Messiaen S, Moison D, Guerquin J, Gaillard JC, Armengaud J, Langa F, Toth A, Martini E, Livera G (2016) Implementation of meiosis prophase I programme requires a conserved retinoid-independent stabilizer of meiotic transcripts. *Nat Commun* 7:10324.
95. Weng YL, Wang X, An R, Cassin J, Vissers C, Liu Y, Liu Y, Xu T, Wang X, Wong SZH, Joseph J, Dore LC, Dong Q, Zheng W, Jin P, Wu H, Shen B, Zhuang X, He C, Liu K, Song H, Ming GL (2018) Epitranscriptomic m⁶A Regulation of Axon Regeneration in the Adult Mammalian Nervous System. *Neuron* 97:313-325.
96. Zhang C, Chen Y, Sun B, Wang L, Yang Y, Ma D, Lv J, Heng J, Ding Y, Xue Y, Lu X, Xiao W, Yang YG, Liu F (2017) m⁶A modulates haematopoietic stem and progenitor cell specification. *Nature* 549:273-276.
97. Kang HJ, Jeong SJ, Kim KN, Baek IJ, Chang M, Kang CM, Park YS, Yun CW (2014) A novel protein, Pho92, has a conserved YTH domain and regulates phosphate metabolism by decreasing the mRNA stability of PHO4 in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochem J* 457:391-400.
98. Li A, Chen YS, Ping XL, Yang X, Xiao W, Yang Y, Sun HY, Zhu Q, Baidya P, Wang X, Bhattarai DP, Zhao YL, Sun BF, Yang YG (2017) Cytoplasmic m⁶A reader YTHDF3 promotes mRNA translation. *Cell Res* 27:444-447.
99. Shi H, Wang X, Lu Z, Zhao BS, Ma H, Hsu PJ, Liu C, He C (2017) YTHDF3 facilitates translation and decay of N⁶-methyladenosine-modified RNA. *Cell Res* 27:315-328.
100. Berlivet S, Scutenaire J, Deragon JM, Bousquet-Antonelli C (2019) Readers of the m⁶A epitranscriptomic code. *Biochim Biophys Acta - Gene Regul Mech* 1862:329-342.
101. Wang X, Zhao BS, Roundtree IA, Lu Z, Han D, Ma H, Weng X, Chen K, Shi H, He C (2015) N⁶-methyladenosine Modulates Messenger RNA Translation Efficiency. *Cell* 161:1388-99.
102. Wang X, Lu Z, Gomez A, Hon GC, Yue Y, Han D, Fu Y, Parisien M, Dai Q, Jia G, Ren B, Pan T, He C (2014) N⁶-methyladenosine-dependent regulation of messenger RNA stability. *Nature* 505:117-20.
103. Huang H, Weng H, Sun W, Qin X, Shi H, Wu H, Zhao BS, Mesquita A, Liu C, Yuan CL, Hu YC, Hüttelmaier S, Skibbe JR, Su R, Deng X, Dong L, Sun M, Li C, Nachtergaele S, Wang Y, Hu C, Ferchen K, Greis KD, Jiang X, Wei M, Qu L, Guan JL, He C, Yang J, Chen J (2018) Recognition of RNA N⁶-methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation. *Nat Cell Biol* 20:285-295.
104. Meyer KD, Patil DP, Zhou J, Zinoviev A, Skabkin MA, Elemento O, Pestova TV, Qian SB, Jaffrey SR (2015) 5' UTR m⁶A Promotes Cap-Independent Translation. *Cell* 163:999-1010.
105. Liu N, Dai Q, Zheng G, He C, Parisien M, Pan T (2015) N⁶-methyladenosine-dependent RNA structural switches regulate RNA-protein interactions. *Nature* 518:560-564.
106. Liu N, Zhou KI, Parisien M, Dai Q, Diatchenko L, Pan T (2017) N⁶-methyladenosine alters RNA structure to regulate binding of a low-complexity protein. *Nucleic Acids Res* 45:6051-6063.
107. Wu B, Su S, Patil DP, Liu H, Gan J, Jaffrey SR, Ma J (2018) Molecular basis for the specific and multivalent recognitions of RNA substrates by human hnRNP A2/B1. *Nat Commun* 9:420.

ALTERACIONES METABÓLICAS Y FUNCIONALES DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO Y CARDÍACO EN EL SÍNDROME METABÓLICO Y SU PAPEL REGULADOR DE LA SENSIBILIDAD A LA INSULINA*

Eduardo Rodríguez-Correa¹, Carolina B. Gómez^{1,2}, Pedro Isauro Clavel-Pérez¹, Yolanda Contreras-Vargas¹, Karla Carvajal¹

¹Laboratorio de Nutrición Experimental, Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México, México.

²Departamento de Farmacobiología, Cinvestav- Unidad Coapa. Ciudad de México, México.

*Autor de correspondencia Karla Carvajal, correo E: karla_ca@yahoo.com

RESUMEN

En México existe una alta prevalencia de síndrome metabólico entre la población adulta, el mismo porcentaje se asocia a la población sedentaria del país. Una de las alteraciones que acompaña al síndrome metabólico es la resistencia a la insulina, la cual afecta en gran medida al tejido muscular. Ya que el músculo esquelético y cardíaco abarcan el 40.5% del peso corporal y representan un papel importante en el metabolismo energético corporal, son de mayor interés en esta situación. En esta revisión se exploran las alteraciones en el funcionamiento, metabolismo y función endocrina de este tejido derivadas del desarrollo del síndrome metabólico. Se señalan también las aportaciones del ejercicio para el mantenimiento de un estado saludable y el efecto que tiene sobre el tejido muscular esquelético y cardíaco en el control del síndrome metabólico. Por lo tanto, el objetivo de la revisión es presentar información que describa las alteraciones metabólicas y funcionales que sufren los tejidos musculares durante el síndrome metabólico, el papel que tienen como reguladores de la sensibilidad a la insulina, así como las modificaciones consecuentes al ejercicio.

ABSTRACT

In México, there is a high prevalence of metabolic syndrome among adult population, the same percentage is associated with the sedentary population of the country. One of the main alterations that accompany this syndrome is the insulin resistance, which greatly affects the muscles, and thus makes them of great interest. Since the skeletal and cardiac muscles cover the 40.5% of the body, and play an important role in the control of energetic metabolism in the body, are of great interest when studying metabolic abnormalities. In this review, muscle function, metabolism and endocrine alterations derived from the development of metabolic syndrome are explored. Also the contributions of the exercise to the maintenance of a healthy state and the effect it has on the skeletal and cardiac muscle tissue over the control of the metabolic syndrome are highlighted.

Therefore, the objective of this review is to gather enough information to describe the metabolic and functional alterations suffered by muscle tissues during the metabolic syndrome, their role as insulin sensitivity regulators, as well as the consequent modifications under exercise.

PALABRAS

CLAVE:

Músculo esquelético, Músculo cardíaco, Síndrome metabólico, Metabolismo energético.

KEY WORDS:

Skeletal muscle, Cardiac muscle, Metabolic syndrome, Energetic metabolism.

Introducción

En épocas recientes los padecimientos como obesidad, diabetes e hipertensión, componentes de una enfermedad más compleja conocida como síndrome metabólico (SM) han alcanzado niveles alarmantes entre la población mundial y están relacionados con un desbalance energético que afecta a varios órganos, dentro de los que destaca el tejido muscular. El tejido muscular se compone de músculo esquelético (ME), músculo cardíaco (MC) y músculo liso. En esta revisión nos enfocaremos en el ME y el MC, los cuales se encargan del movimiento del cuerpo y del bombeo de la sangre a todos los órganos y tejidos, respectivamente. Debido a la gran demanda energética asociada a su función, ambos contribuyen de forma importante a la regulación del metabolismo sistémico de la glucosa y de los lípidos, principales sustratos energéticos de estos tejidos. La función y metabolismo del ME y el MC se encuentran alterados en las enfermedades antes mencionadas por ello, entender las alteraciones metabólicas y funcionales que sufren estos tejidos puede ayudar a elaborar tratamientos coadyuvantes que mejoren el control metabólico, como el ejercicio. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es describir las alteraciones metabólicas y funcionales de los músculos cardíaco y esquelético como reguladores de la sensibilidad a la insulina, ya que durante esta condición los tejidos pierden la capacidad de responder ante esta hormona, es decir desarrollan resistencia a la insulina (RI).

Síndrome metabólico

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define al SM como una condición patológica caracteri-

zada por: obesidad abdominal, RI, hipertensión e hiperlipidemia (1). Este síndrome se relaciona con una mayor probabilidad de padecer enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y algunos tipos de cáncer. Además, se ha estimado que el SM afecta a más de mil millones de personas a nivel mundial (1). En el año 2018, Gutiérrez-Solís y colaboradores, estimaron mediante revisión sistemática con meta-análisis, que la prevalencia de SM en adultos mexicanos fue del 41% (2). Adicionalmente, factores de riesgo como el sobrepeso y la obesidad, están presentes en el 71% de la población adulta (3).

El desbalance energético que existe durante este padecimiento afecta a diversos tejidos y órganos del cuerpo, en particular a los que tienen una demanda energética elevada como lo son el ME y el MC. Entre ambos representan el 31% del consumo basal de energía del organismo, esto se debe a que el corazón consume 400 kcal/Kg por día, que representa el 9% de la tasa metabólica del organismo. Este valor es alto si consideramos que este órgano pesa aproximadamente 300 g lo que equivale solamente al 0.5% del peso corporal (en un individuo de 70 Kg). Por otra parte, el ME contribuye con un 22% de la tasa metabólica total, definido por su consumo energético: 13 kcal/Kg por día. En un individuo con normopeso, (70 Kg) este tejido pesa 28 Kg, y equivale al 40% de su peso corporal (Cuadro 1). Estos órganos junto con hígado, riñones y cerebro, producen el mayor gasto energético del organismo y es por esto que tienen un importante papel en el metabolismo energético (4). En cuanto al metabolismo de la glucosa, la mayor captación la realiza el ME convirtiéndolo en el principal responsable de mantener los niveles plasmáticos de glucosa, el MC también juega un

CUADRO 1.
Metabolismo energético del ME y el MC.

Órgano o tejido	Tasa metabólica del órgano (kcal/Kg/día)	% del total de la tasa metabólica corporal	Peso (Kg)	% del peso absoluto	Captación de glucosa del órgano ($\mu\text{mol/Kg}$)	Captación de glucosa corporal ($\mu\text{mol/Kg}$ músculo *min*% peso absoluto)
Sujeto en normopeso						
ME	13	22	28	40	95	3800
MC	400	9	0.3	0.5	950	475
Sujeto en condiciones de Obesidad						
ME	12.7	21	47	35	48	1920
MC	431	9.6	0.5	0.4	450	225

Los valores mostrados para el sujeto en normopeso son de una persona que pesa aproximadamente 70Kg (4,5), en cuanto al sujeto en condiciones de obesidad son de una persona que pesa 135 kg (Obesidad tipo III según IMC) (6,7) ambos se encuentran en reposo

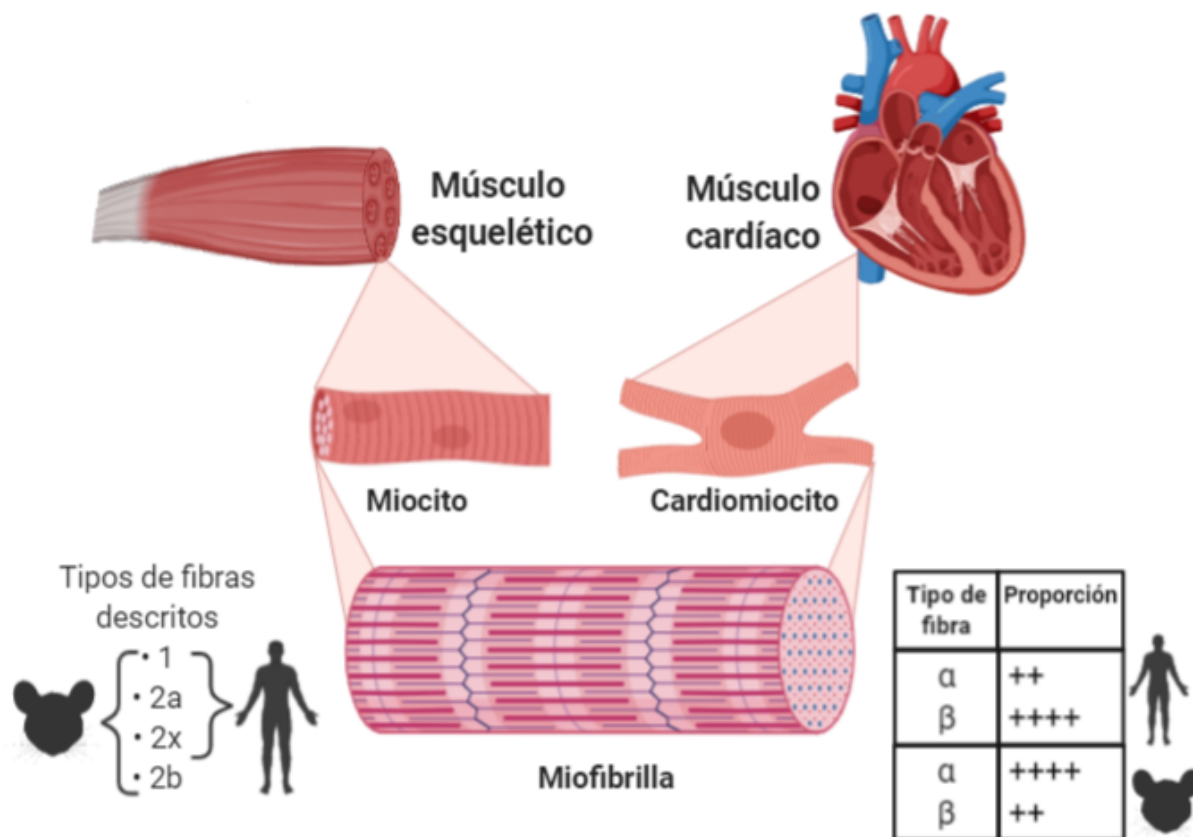


Figura 1. Composición del tejido muscular esquelético y cardíaco.

papel importante ya que la cantidad de glucosa que capta por gramo de tejido es 10 veces mayor a la del ME (Cuadro 1). La captación de glucosa ineficiente que sucede durante la RI representa problemas importantes para las personas con SM y otras alteraciones relacionadas.

Características metabólicas y funcionales de los tejidos musculares

Las características fisiológicas de estos tejidos definen su importancia metabólica antes mencionada. Las células de ambos tejidos se conocen como fibras ya que tienen formas alargadas que les permiten realizar su función, éstas varían en sus características funcionales y metabólicas de acuerdo a la función que deben desempeñar, y al músculo en el que se encuentren. Las células musculares se forman durante el desarrollo embrionario mediante la fusión de miocitos que dan lugar a una célula alargada multinucleada conocida como fibra muscular. Estas fibras en su interior contienen una estructura de filamentos de actina y miosina conocidas como miofibrillas y que representan la mayoría de la masa de dichas células (Fig. 1).

Características de las fibras del ME

En el ME las fibras son alargadas y se agrupan en conjuntos rodeados por tejido conectivo, los cuales, a su vez, se unen para dar lugar a los músculos completos (Fig. 1) (8).

Se han descrito diferentes características de las fibras que componen al ME, por una parte, de acuerdo a la velocidad de contracción, existen fibras lentas que tienen un metabolismo oxidativo y se denominan tipo 1 o β, éstas se encuentran codificadas por el gen *MYHC7*. Por otro lado, las fibras rápidas, que poseen un metabolismo mayormente anaerobio y glucolítico, conocidas como fibras tipo 2. Las características de las fibras se describen con mayor detalle en el Cuadro 2. Se ha considerado que la proporción de tipos de fibras en los músculos parece estar relacionada con la función que desempeñan. Aquellos músculos que requieren mantener una contracción prolongada (como es el caso de los posturales) se componen predominantemente de fibras lentas, mientras que aquéllos que requieren generar una gran cantidad de fuerza en tiempos cortos se componen de una mayoritaria proporción de fibras rápidas.

CUADRO 2
Características metabólicas y funcionales de los tipos de fibras musculares

Propiedad/ característica	Oxidativa lenta	Oxidativa len- ta	Oxidativa rápida	Intermedia rápida	Glucolítica rápida
<i>Isoforma de la cadena pesada de la miosina</i>	<i>1/β</i>	<i>α</i>	<i>2α</i>	<i>2x</i>	<i>2b</i>
<i>Actividad ATPasa de la miosina</i>	<i>Baja</i>	<i>Alta</i>	<i>Alta</i>	<i>Intermedia</i>	<i>Alta</i>
<i>Fuerza por área transversal</i>	<i>Baja</i>	<i>Baja</i>	<i>Intermedia</i>	<i>Intermedia alta</i>	<i>Alta</i>
<i>Velocidad de contracción (V máx.)</i>	<i>Lenta</i>	<i>Rápida</i>	<i>Rápida</i>	<i>Intermedia</i>	<i>Rápida</i>
<i>Díámetro de la fibra</i>	<i>Pequeño</i>	<i>Pequeño</i>	<i>Intermedia</i>	<i>Intermedia alta</i>	<i>Grande</i>
Capacidad de fosforilación oxidativa	Alta	Alta	Alta	Intermedia alta	Baja
Enzimas para la glucólisis anaeróbica	Baja	Baja	Intermedia	Intermedia	Alta
Número de mitocondrias	Muchas	Muchas	Muchas	Medio	Poca
Resistencia a la fatiga	Alta	Alta	Intermedia alta	Intermedia	Baja
Recuperación de la fuerza	Alta	Alta	Alta	Intermedia	Baja
Tejido en el que se expresa	ME y MC	MC	ME	ME	ME

(9, 10, 11).

En cuanto a las fibras rápidas del ME, éstas tienen predominantemente un metabolismo que depende del catabolismo anaeróbico de carbohidratos, permitiéndoles producir grandes cantidades de ATP en periodos cortos de tiempo, pero su capacidad de mantener esta producción por periodos largos de tiempo es limitada, por lo cual no son capaces de mantener su contracción por tiempos prolongados (es decir son poco resistentes a la fatiga). La mayoría de la energía que utilizan estas fibras durante ejercicios de resistencia proviene del sistema de la fosfocreatina (12). Debido a que estas fibras son capaces de alcanzar su fuerza máxima casi inmediatamente se les conoce como fibras rápidas. Actualmente, las fibras rápidas se clasifican de acuerdo a las isoformas de la cadena pesada de la miosina (ICPM) que poseen, como fibras tipo 2a, 2x y 2b codificadas respectivamente por los genes *MYH2*, *MYH1* y *MYH4*. Las fibras de tipo 2a se conocen como fibras intermedias debido a que tienen

características tanto de fibras lentas como rápidas. Su velocidad de contracción es rápida, pero tienen una resistencia a la fatiga intermedia, tienen muchas mitocondrias y presentan tanto metabolismo aerobio oxidativo como anaerobio fermentativo en proporciones similares. Por otra parte, están las fibras tipo 2x, descubiertas después de las anteriores, que cuentan con un perfil metabólico y mecánico intermedio entre las fibras 2b y 2a. Por último, las fibras 2b tienen un metabolismo casi exclusivamente dependiente de la fermentación láctica, son capaces de producir rápidamente ATP y generar una gran fuerza de contracción, aunque son poco resistentes a la fatiga. Cabe resaltar que aunque el gen *MYH4* existe, la isoforma de esta proteína no se ha encontrado en humanos, por lo que las isoforma de la ICPM 2x serían las más rápidas que se expresan en el humano.

Aunque esta es la clasificación actual más utilizada para estudiar a las fibras musculares y su

metabolismo, al examinar a las fibras aisladas se ha podido identificar una variación en las actividades de enzimas del metabolismo energético aerobio y anaerobio, dentro de la misma población de fibras musculares, indicando que esta clasificación no es absoluta, sino que el tejido tiene un perfil metabólico y contráctil variable que es consecuencia de su función mecánica y las condiciones metabólicas en las que se encuentra (8). La expresión de una isoforma específica perteneciente a la ICPM es el mayor determinante del rendimiento contráctil del tejido muscular y del consumo de ATP, además, la contracción se regula mediante modificaciones postranscripcionales a dicha proteína como fosforilación y glicosilación (13, 14, 15).

Las fibras musculares esqueléticas son altamente plásticas ya que pueden cambiar su composición y propiedades en respuesta a cambios metabólicos determinados por el estado nutricional, desarrollo de ejercicio, enfermedades, entre otros. Por ejemplo, ejercicios de rendimiento de intensidad moderada promueven una transformación de fibras rápidas (tipo 2b) hacia un fenotipo intermedio (tipo 2x o 2a), y de un fenotipo intermedio (tipo 2x o 2a) hacia un fenotipo lento (tipo 1); mientras que ejercicios de fuerza máxima y resistencia normalmente ejercen una transformación de fibras intermedias a fibras 2b (16). En particular, el SM parece inducir en el músculo lento una transformación de fibras mayoritariamente de tipo 1 hacia un fenotipo intermedio-rápido (2a, 2b) que se relaciona con una disminución del metabolismo aeróbico que puede ser reversible con el ejercicio. Por otra parte, se ha reportado que el músculo rápido es menos sensible a estos cambios metabólicos (17).

Características de las fibras del MC

Las fibras cardíacas son más cortas que las esqueléticas (18) y establecen una fuerte unión entre ellas manteniendo la cohesión entre células, propiciando que el impulso contráctil de una célula sea transmitido fácilmente a la siguiente. Además, las membranas celulares de las fibras adyacentes se fusionan por segmentos formando uniones comunicantes, estas proporcionan puentes de baja resistencia para diseminar la excitación de una fibra hacia otra. Este fenómeno permite que el MC funcione como un sincitio conocido como cardiomiocito (Fig. 1) (19).

Las fibras cardíacas están constituidas principalmente por fibras lentas de dos tipos; las fibras tipo 1 o β (también se encuentran en el ME) y las fibras α . Las fibras β se presentan principalmente en los ventrículos, mientras que las α predominan en las aurículas. En cuanto a la proporción de las fibras α en corazón, se ha determinado que cons-

tituyen un 20-30% del RNA total de miosina (9), siendo de un 70-80% la proporción de fibras β .

Son dos las isoformas de miosina cardíacas identificadas en los humanos. *MYH6* es el gen que codifica para la isoforma α o aMyHC y *MYH7*, el gen que codifica para la isoforma bMyHC. (9). La similitud entre estas isoformas es aproximadamente de un 93%, las diferencias se encuentran en agrupaciones de residuos de aminoácidos ubicados en dominios funcionalmente importantes (11). Ambas se encuentran expresadas en diferentes cantidades en el corazón de mamíferos, siendo predominante la isoforma bMyHC en el corazón humano (9).

La isoforma bMyHC es más eficaz en el feto, dándole ventajas bioquímicas y mecánicas al miocardio fetal, debido a que utiliza menos oxígeno y ATP que la isoforma aMyHC adulta, al generar la misma cantidad de fuerza (20).

La aMyHC se caracteriza por una actividad de ATPasa y una contracción más rápida que la bMyHC (9). Se cree que esta isoforma es crítica para el funcionamiento normal del miocardio, debido a la evidencia que se encuentra disminuida en patologías cardíacas (9).

En humanos, las isoformas aMyHC y bMyHC se organizan como homodímeros (V1 y V3, respectivamente). Estos homodímeros presentan diferentes actividades de ATPasa intrínsecas, V1 es la más activa. Ambas isoformas se presentan en cantidades variables, siendo V3 la más abundante en el ventrículo humano, mientras que el ventrículo de ratón contiene más V1, que alcanza frecuencias de 500-800 latidos/minuto (21).

La isoforma bMyHC, es la unidad motora del músculo y tiene una cabeza globular que contiene los dominios de unión a la actina y ATP. Cientos de moléculas (>400) de miosina se juntan para formar los filamentos gruesos del sarcómero (22).

Las fibras lentas del MC (tipo 1/ β y α) tienen principalmente un metabolismo energético dependiente de la oxidación aerobia de carbohidratos y lípidos, por lo tanto, tienen un gran número de mitocondrias. Esto les permite producir ATP durante periodos prolongados de tiempo y de esta manera pueden mantener su contracción durante un tiempo más extenso (es decir que son altamente *resistentes* a la fatiga). Además, tienen una mejor recuperación de su fuerza después de haberse fatigado, sin embargo, el tiempo que les toma llegar a su fuerza máxima es prolongado. Esto permite que la contracción del órgano sea constante en tiempo e intensidad, prácticamente de forma indefinida.

En las fibras lentas, la mayor parte del ATP celular se produce en la mitocondria, a partir

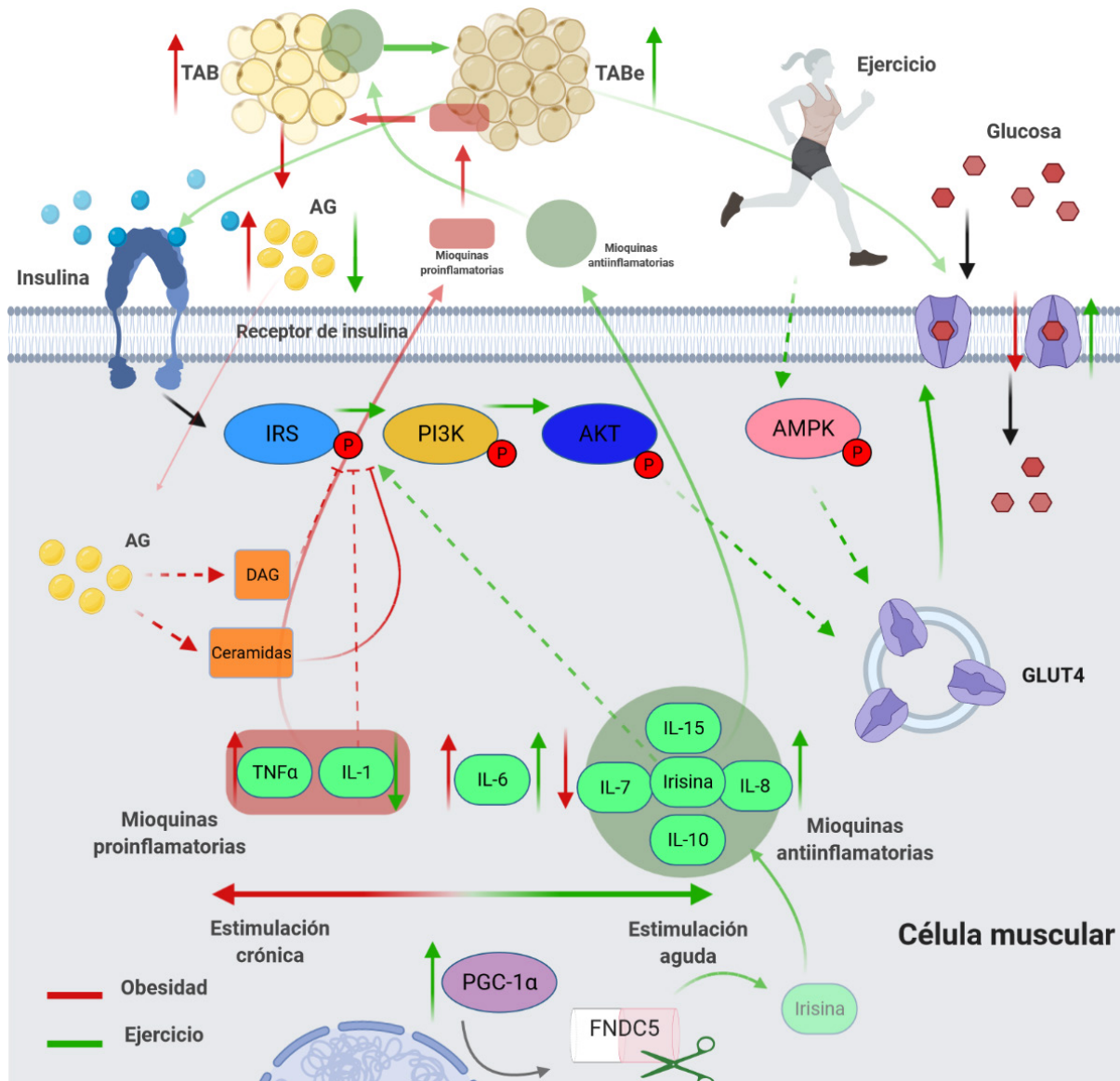


Figura 2. Representación de captura de la glucosa por el músculo a través de la activación de la vía de la insulina. En rojo se presentan las alteraciones por las que el SM genera RI. En verde se presenta la restauración propiciada por el ejercicio sobre las alteraciones de esta vía. TAB: Tejido adiposo blanco; TABe: Tejido adiposo beige; AG: Ácidos grasos; DAG: Diacilglicerol.

de diferentes sustratos como lípidos, carbohidratos, aminoácidos y cuerpos cetónicos, los cardiomiocitos tienen la capacidad de adaptarse a cualquier condición metabólica con base en la demanda energética o el sustrato disponible (23) o el suministro de oxígeno. Bajo condiciones de oxigenación fisiológica y en reposo, entre el 60-70% de la energía total es producida a partir de la oxidación de ácidos grasos, el cual consume la mayor cantidad de oxígeno, por lo que el cambio metabólico hacia la oxidación de glucosa, mejora la eficiencia en la producción de la energía y trae consigo beneficios metabólicos (24).

Acción de la insulina sobre los tejidos musculares

La insulina es responsable de promover la captación de glucosa en los tejidos musculares después de la ingesta de alimentos. Al unirse a los receptores de insulina de las células musculares, esta hormona desencadena una cascada de señalización intracelular que permite la translocación y fusión de los transportadores de glucosa (GLUT4) a la membrana plasmática (Fig. 2). Aproximadamente un 75% de la captación de la glucosa por el ME es utilizada para la síntesis de glucógeno, un polisacárido de

reserva. La enzima glucógeno sintasa cinasa 3, una proteína río abajo de la vía de señalización de la insulina, está involucrada en la síntesis de glucógeno (25). Otro efecto de la insulina sobre el tejido muscular es la síntesis de proteínas y la disminución en la degradación de proteínas, sin embargo, este efecto depende también de la disponibilidad de aminoácidos (26).

Los efectos de la insulina sobre el MC han sido menos estudiados, a pesar de haber una gran concentración de receptores de insulina (de 10.000 a 100.000 receptores) sobre la superficie de cada cardiomiocito. El suministro de ATP proveniente de la glucólisis es pequeño en el corazón de un adulto (27), del 10 al 40% de la energía proviene de la oxidación de glucosa a lactato, además los ácidos grasos son el sustrato energético preferido por el MC, esto hace que el aporte energético proveniente de la glucosa dependa de la disponibilidad de estos lípidos. Aunque la glucosa tiene un papel más importante durante el período postprandial cuando se incrementan los niveles séricos de insulina, como consecuencia de una regulación a la alta del GLUT4 en la membrana de los cardiomiocitos (24).

Otros efectos de la insulina sobre el MC son: el aumento de la contracción de cardiomiocitos, incremento de biogénesis ribosomal y síntesis de proteínas, promueve la supervivencia celular suprimiendo vías de apoptosis y ejerce propiedades anti-inflamatorias y anti-trombóticas (28).

RI en tejidos musculares

Una de las alteraciones más importantes del SM es la RI, ya que la vía de señalización de esta hormona juega un papel muy importante en infinidad de procesos celulares. La RI se define como la incapacidad de los tejidos que son sensibles a la insulina a responder normalmente a esta hormona. Cada tejido responde de manera específica ante la señalización de la insulina (25). Por su alto porcentaje de la masa corporal total de un organismo y su alto consumo metabólico basal y en actividad, el ME es de particular importancia en el desarrollo de la RI.

Dentro de los mecanismos propuestos que dan origen a la RI se encuentran el estrés oxidante (EO), que consiste en un desbalance entre la producción de moléculas oxidantes y de los sistemas antioxidantes en la célula. Un incremento de las especies reactivas de oxígeno (ERO) producidas en el EO genera una regulación a la alta de la transcripción de los genes de las moléculas proinflamatorias y de la activación de vías de señalización involucradas a la apoptosis (29). Otro mecanismo que promueve la RI es la acumulación de ácidos grasos saturados

dentro del ME, lo que promueve un estado proinflamatorio e inhibe la captación y fosforilación de la glucosa dentro del ME (30).

Función endocrina del ME y su papel en la RI y el SM

El ME es capaz de secretar una serie de moléculas que sirven como señales para la regulación de varios procesos celulares en otros tipos celulares como el tejido adiposo, cerebro y células inflamatorias, estas moléculas se conocen como mioquinas, entre las que se encuentran algunas interleucinas, la irisina, musculina, miostatina y apelina.

El incremento de citocinas proinflamatorias que provienen del músculo, desencadenado por una inactividad física y una ingesta hipercalórica, está asociado al desarrollo de la RI e incidencia de DM2. Las mioquinas proinflamatorias generan alteraciones en las proteínas involucradas en la señalización de insulina a través de diversos mecanismos: por medio de su degradación proteosomal, por una disminución en su activación (Fig. 2) o por la inhibición de la transcripción de sus genes (Cuadro 3).

Sin embargo, existen mioquinas que tienen un efecto benéfico sobre las alteraciones provocadas por el SM cuando son producidas ante la respuesta de una estimulación física (36). Un ejemplo de estas moléculas es la irisina, que es secretada en respuesta a la contracción muscular durante el ejercicio físico (31), aunque existen reportes que indican que es secretada también por otros tejidos (37, 38, 39, 40). Se ha demostrado una correlación positiva entre la concentración de irisina con la pérdida de peso, a expensas de tejido adiposo y la mejora de la sensibilidad a la insulina (Fig. 2) (41, 42).

Se ha postulado que la irisina funciona como mediadora en la transformación del tejido adiposo blanco (TAB) a tejido adiposo beige (TABe) (Fig. 2) (31). La capacidad termogénica del TABe es regulada por la presencia de la proteína mitocondrial desacoplante I (43), que al aumentar su expresión entre sus efectos induce el pardeamiento del TAB a TABe (44).

La presencia del TABe es de alta relevancia ante los individuos con SM, puesto que contiene un gran número de partículas lipídicas, un mayor número de mitocondrias (45) y es termogénicamente más activo que el TAB, lo que genera un aumento del gasto energético total traducándose en la pérdida de peso corporal (44). En el año 2007 Nedergaard J y colaboradores, reportaron que la concentración de irisina en el TABe presente en adultos está relacionada con la cantidad de tejido magro del sujeto y que su liberación está mediada por la contracción muscular (46).

CUADRO 3
Ejemplo de mioquinas y su efecto sobre alteraciones metabólicas y ejercicio.

Mioquina	SM / RI / Obesidad	Efecto del ejercicio en SM
IL-1	↑ Disminución de captura de glucosa	Mioquina antiinflamatoria aparece en presencia de la IL-6 secretada por ME
IL-6	↑ Aumento crónico: induce RI; promueve inflamación	↑ Aumento agudo en ejercicio; como sustancia antiinflamatoria
IL-7	Disminuida	↑ Mioquina antiinflamatoria Regula hipertrofia muscular
IL-8	Disminuida	↑ Mioquina facilitadora de angiogénesis
IL-10	Disminuida	↑ Mejora sensibilidad a insulina y metabolismo de glucosa
IL-15	Disminuida	↑ Promueve la captación de glucosa. Incremento de expresión de GLUT4
Irisina	Disminuida	↑ Incremento de expresión de GLUT4 Promueve la transformación TAB a TABe
TNF- α	↑ Crónico: Inhibe la sensibilidad y la captación de la glucosa. Promueve la RI	Es inhibida por IL-1 α y IL-10 inducidas por la IL-6 secretada por el ME

Las flechas indican un aumento en la expresión de la mioquina descrita (29, 31, 32, 33, 34, 35).

Se ha encontrado que las mioquinas producidas ante la respuesta del ejercicio físico no son precedidas por un aumento plasmático del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) (47) lo que podría explicar los efectos antiinflamatorios y su beneficio ante las alteraciones del SM. Un resumen de algunas mioquinas pro- y anti- inflamatorias se presenta en el Cuadro 3. Se describe el vínculo entre aquéllas que están alteradas en el SM y las que son inducidas por el ejercicio físico y pueden tener un efecto benéfico sobre las alteraciones del SM. Diferentes investigaciones han postulado otras mioquinas benéficas para la salud como: musculina, miostatina y apelina. Sin embargo, sus resultados no son concluyentes y los mecanismos relacionados no se comprenden en su totalidad (32).

Participación del MC en la RI

El SM representa una gran cantidad de factores de riesgo cardiovasculares para quienes lo padecen, como es la presión arterial elevada, RI, dislipidemias y obesidad, que están altamente relacionadas con la falla cardíaca y predisponen al padecimiento de enfermedades cardiovasculares (48). En el caso de la RI y la DM2, ambas son responsables de muchas alteraciones metabólicas, funcionales y estructurales que finalmente causarán daño al miocardio (49). Algunos de los mecanismos que producen estas alteraciones son: anomalías en las proteínas contráctiles y daño en la relajación,

cambios en la utilización de sustratos, disfunción microvascular, daño celular y activación de sistema neurohormonal y nervioso simpático. La RI y la DM2 a su vez, también pueden causar disfunción endotelial, lo cual incrementa el riesgo de enfermedad micro y macrovascular (50).

De acuerdo a lo anterior, estudios en roedores que tienen suprimidos el receptor a insulina, el sustrato de receptor a insulina (IRS-1) y GLUT4, se encontró que presentan alteraciones en la función contráctil y una disminución en la captura de glucosa por parte del MC (51), por lo que se demuestra que existe una relación entre la vía de la insulina y el funcionamiento adecuado del MC.

A través de la vía de PI3K-AKT se promueve la captura de glucosa por los cardiomiocitos (Fig. 2), vasodilatación coronaria mediada por el óxido nítrico, flexibilidad metabólica y homeostasis energética. La vía encargada de provocar respuestas de factores de crecimiento es mediante la vía de la proteína cinasa activada por mitógeno y su proteína blanco, la cinasa regulada por señalización extracelular. Ambas vías contribuyen a promover la expresión de factores de crecimiento y remodelación, hipertrofia y fibrosis cardíaca y muerte de células del miocardio y células endoteliales (51).

Además de la RI, se ha encontrado que otras alteraciones presentes en el SM están implicadas en la falla de la función cardíaca. Las dislipidemias llevan a un incremento del EO e inflamación, así como lipotoxicidad; además la hipertensión está

relacionada con una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, ambas condiciones llevan a la falla cardíaca (49). Los ácidos grasos son la principal fuente de acetyl-CoA para el Ciclo de Krebs en el corazón; por lo tanto, las alteraciones en la oxidación de ácidos grasos podrían presentar un mayor efecto en la función cardíaca, comparado con otras vías (27). En la obesidad se produce un incremento de ácidos grasos, lo cual produce un incremento en la expresión de sus transportadores, por lo tanto, en la captura de ácidos grasos hacia el miocito. Si bien hay un aumento en la utilización de ácidos grasos, la eficiencia es menor. Dicho incremento, produce desacoplamiento mitocondrial y pérdida de energía; además, de que el cambio de sustrato de ácidos grasos a glucosa disminuye debido a la RI (23). Aunado a esto, la acumulación de triglicéridos, diacilglicerol y ceramidas activan cinasas que regulan a la baja la señalización de la insulina, a través de la fosforilación de serinas del IRS-1 (Fig. 2). Un incremento de ceramidas en el miocardio está asociado con un aumento de los índices de apoptosis (52). La fosforilación de las serinas del IRS-1 también participa en la desregulación de la homeostasis del calcio (Ca^{2+}) intracelular, el cual regula la función contráctil cardíaca (53).

Finalmente, se tiene conocimiento de que la expresión y actividad de la lipoproteína lipasa, es sensible a la insulina. Esto trae como consecuencia que la actividad de esta enzima disminuya y afecte el suministro de ácidos grasos a tejidos como el corazón, en condiciones de RI (54).

Efecto del ejercicio sobre los tejidos musculares

Cuando una persona realiza movimientos con cualquier objetivo se conoce como actividad física, mientras que, si esta actividad física se realiza de manera intencional con el objetivo de inducir una fatiga muscular para mejorar la condición física y la salud, se conoce como ejercicio. Ambas condiciones son benéficas para tratar el SM, ya que promueven cambios metabólicos y funcionales en dichos tejidos que repercuten sobre el estado energético del organismo. En cuanto al SM, es de particular interés que los tejidos musculares son capaces de modificar su metabolismo y sus propiedades contráctiles de acuerdo al estrés metabólico inducido por actividad física o por alteraciones del metabolismo energético como las que suceden durante el SM. En particular, cuando se incrementa el movimiento de una persona se incrementa la demanda energética en ambos tejidos musculares, ME y MC, lo cual a la larga induce adaptaciones en ellos que

le permiten responder de mejor manera ante una posterior demanda energética.

ME

Una de las adaptaciones que puede realizar el ME ante el estrés físico es modificar las características de sus fibras. En particular para el entrenamiento deportivo se refiere que un entrenamiento de rendimiento de intensidad moderada (como el que induce una carrera larga de varios kilómetros) induce el cambio de fibras de tipo 2x hacia 2a y 1, además de que incrementa las capacidades oxidativas de las mismas, es decir que induce un cambio de metabolismo desde el fermentativo hacia el aerobio. Por su parte uno de resistencia o de fuerza máxima (como el levantamiento de pesas) induce el cambio opuesto, desde fibras de tipo 1 hacia fibras de tipo 2a y 2x y consecuentemente un cambio de metabolismo desde el oxidativo hacia el anaerobio (55).

MC

Cuando se realiza ejercicio de rendimiento, el corazón se somete a un mayor estrés relacionado con aumento en la presión y volumen del flujo sanguíneo. Para adaptarse a ello, el corazón sufre alteraciones morfológicas, principalmente aumento de la masa ventricular preservando o aumentando la función contráctil. También ocurren cambios metabólicos, como aumento de la oxidación de ácidos grasos y la biogénesis mitocondrial. (56)

En modelos animales se ha observado que el ejercicio de resistencia promueve mayor velocidad de contracción-relajación y fuerza en cardiomiocitos. Este efecto podría deberse a un incremento en la expresión de proteínas que intervienen en la homeostasis iónica y mayor eficiencia de los canales iónicos, que contribuyen a optimizar la actividad cardíaca. (56).

Efecto del SM sobre el tejido muscular

Cambios en las propiedades contráctiles del ME

El tejido muscular de personas con obesidad tiene una acumulación intramiocelular de lípidos y triglicéridos, lo cual se correlaciona con el grado de RI del individuo y con la incapacidad de catabolizar estos lípidos (57). La incapacidad de catabolizar los lípidos en el ME persiste incluso después de perder peso y sólo se revierte con programas de entrenamiento (58). Las fibras musculares lentas o los músculos sóleos de los animales o individuos obesos tienen una transformación del tipo de metabolismo desde el oxidativo aerobio hacia el fermentativo usualmente debido a la transformación de fibras tipo 1 hacia 2a y además tienen una reducción del tamaño y la función mitocondrial. Aunque la literatura aún no es

concluyente al respecto, en algunos casos se han observado cambios de tipo de fibra de los músculos rápidos hacia un fenotipo más lento (desde la 2b hacia 2x o 2a) y esto parece deberse a la incapacidad del tejido de captar glucosa debido a la RI, además la acumulación de lípidos intramiocelulares permite que este músculo pueda utilizarlos como sustrato energético, lo que influye en este fenotipo (59). Hasta el momento sigue siendo poco claro si el cambio de tipo de fibras es un mecanismo de respuesta ante la incapacidad de catabolizar lípidos o primero sucede el cambio de tipo de fibra y esto es la causa de la incapacidad de catabolizar los lípidos, además de que los resultados en los músculos rápidos son controversiales o no presentan cambios (17, 60).

En cuanto a las propiedades mecánicas de los músculos de individuos y animales con obesidad, se ha observado de manera general un deterioro en la capacidad contráctil de los músculos tanto en modelos animales como en individuos con obesidad, aunque la fuerza máxima de los músculos lentos posturales suele estar incrementada en animales e individuos obesos. En estudios en modelos de obesidad inducida por dieta alta en grasas se ha observado que los músculos lentos tienen una reducción de su resistencia a la fatiga y los músculos rápidos se ven afectados en mucha menor medida (17).

MC

Durante la obesidad, el MC sufre de alteraciones en su metabolismo, la presencia de niveles altos de leptina circulantes (hiperleptinemia) promueve diversas alteraciones en el miocardio como el aumento del metabolismo de triglicéridos y una subsecuente acumulación de ceramidas, promoviendo procesos apoptóticos que pueden atenuar la contractibilidad del órgano. La hiperleptinemia promueve también la generación de ERO en el miocardio, así como procesos inflamatorios. La hiperinsulinemia presente en obesidad y SM está asociada con un incremento de la masa del ventrículo izquierdo y una disminución de la función cardíaca asociada a un incremento en la captura, utilización y oxidación de ácidos grasos en el corazón, lo que puede dar lugar a una lipotoxicidad cardíaca. (61).

Se sabe que los individuos con obesidad sufren de fibrosis cardíaca lo cual genera disfunción diastólica, y dentro de los mecanismos que participan se encuentran alteraciones el sistema renina-angiotensina-aldosterona, exceso de ERO, hiperleptinemia, entre otros (62). La presencia de macrófagos proinflamatorios pueden contribuir a la generación de arritmias cardíacas, mediante la producción de IL-1 β , ya que genera una mala

conducción eléctrica del nodo AV, por tanto, los cardiomiocitos sufren de una pérdida de la función contráctil a través de un daño de las corrientes de calcio relativo a un incremento del tamaño de cardiomiocito (63).

Efecto del ejercicio en tejidos musculares con SM

ME

El entrenamiento físico sin pérdida de peso puede aumentar la captación de glucosa estimulada por insulina (Fig. 2). Sin embargo, este efecto se pierde 24 a 72 horas después de la última sesión de entrenamiento. A pesar de haber resultados mixtos, en general, el ejercicio aeróbico de intensidad moderada a vigorosa promueve una reducción del tejido adiposo visceral, una disminución de los niveles de glucosa circulante, reducción de ácidos grasos libres y contenido de triglicéridos hepáticos. Intervenciones que combinan ejercicio con una reducción de la ingesta de alimentos mejoran el metabolismo del músculo y reducen la adiposidad (64).

El incremento en la perfusión microvascular, en respuesta a la insulina, permite un aumento de la disponibilidad de glucosa al músculo; y una mayor fosforilación de la proteína encargada de translocar al receptor GLUT4 a la membrana plasmática de los miocitos (Fig. 2), este es uno de los mecanismos propuestos por el cual el ejercicio promueve una mayor captación de glucosa en el músculo esquelético (65). Por otro lado, se ha demostrado que los entrenamientos de rendimiento de intensidad moderada inducen un cambio de tipo de fibras desde las fermentativas hacia las aerobias oxidativas, tanto en humanos como en animales (66, 67). Por este motivo se piensa que este tipo de ejercicio es el mejor para reducir y tratar las alteraciones inducidas por el SM, aunque el efecto de diferentes tipos de ejercicio sobre los padecimientos del SM se sigue investigando.

Se ha reportado una acción ambivalente de las ERO sobre la captación de glucosa por el ME. La administración de antioxidantes naturales después del ejercicio disminuyó la captación de glucosa (68). Se conoce también que el ejercicio promueve la producción de ERO en el ME (69). Esta dualidad de las ERO puede ser explicada por las diferencias por el patrón de producción y temporalidad de estas moléculas: en un entrenamiento aeróbico gradual, la producción moderada e intermitente de las ERO pueden activar vías de señalización que adapten y protejan al ME contra estrés futuro. Por el contrario, la producción moderada de ERO por períodos prolongados de tiempo puede llevar a alteraciones y daños en el ME (70).

MC

Durante el SM, se ha observado que el ejercicio agudo tiene beneficios sobre la remodelación cardíaca y expresión de genes metabólicos como *INSG1* (metabolismo de lípidos) y *FBP2* (actividad gluconeogénica), entre otros. (71),

Es conocido que durante el SM existe un incremento en la actividad apoptótica en diversos tejidos. Esto es de particular importancia en el MC, debido a que se han reportado elevaciones agudas de apoptosis durante la isquemia en el miocardio. A su vez, la hipertrofia cardíaca ocurre acompañada de apoptosis en el miocardio, lo que conlleva a una falla cardíaca. En este sentido, una intervención de ejercicio aeróbico redujo la señalización de apoptosis en el MC en un modelo de SM (72). La delección del gen *ATG7*, el cual participa en la modulación de la autofagia, causa hipertrofia patológica, un incremento de fibrosis, reducción de la disponibilidad de ATP y expresión aberrante de proteínas mitocondriales en el MC en un modelo de obesidad y prediabetes tras haber recibido entrenamiento de ejercicio de resistencia (73).

Otro de los mecanismos que facilita el proceso de apoptosis es un estado prolongado de estrés del retículo endoplásmico (RE). Esto ocurre cuando hay un desbalance en el plegamiento de proteínas que se da dentro de este organelo. El estrés del RE está asociado con diversas alteraciones como diabetes, enfermedades neurodegenerativas e isquemia. La intervención de un ejercicio intermitente en un modelo de obesidad en ratas produjo una reducción de enzimas relacionadas al estrés del RE y, en consecuencia, promovió la biogénesis mitocondrial en el MC. Este efecto se debió también a una disminución de las ERO en MC promovido por el ejercicio (74).

El SM promueve resistencia a la insulina en el MC afectando no solo la captura de glucosa, sino también el crecimiento de este tejido a través de múltiples rutas: a través de vías inflamatorias, por un aumento de degradación de proteínas y por una inactivación de la proliferación celular. La intervención de ejercicio aeróbico en un modelo de obesidad inducido por una dieta alta en grasas en ratas mejoró la señalización de la insulina, redujo la activación de las vías implicadas en procesos inflamatorios, aumentó la activación de mTOR y de sus efectores relacionados en la traducción y

síntesis de proteínas y redujo la actividad del sistema ubiquitina proteosoma en el MC, inhibiendo la degradación de proteínas (75).

Conclusiones

El tejido ME y MC, considerado anteriormente solo como un andamio de soporte y de función mecánica, juega un papel importante en la regulación de la homeostasis energética de todo el organismo. La capacidad de responder a demandas energéticas fluctuantes, cambios en la disponibilidad de sustratos como la actividad física y el ejercicio, así como su habilidad para participar en la regulación del metabolismo de la glucosa, lo posicionan en un lugar esencial en vías de señalización de control metabólico como la insulina. Por ello, su participación y compromiso funcional durante el desarrollo de enfermedades crónico-metabólicas como la obesidad y DM2, toma relevancia al punto de considerar que estas alteraciones constituyen en sí una enfermedad muscular, dentro del conglomerado que constituye el SM. De hecho, el principal desenlace de los pacientes que cursan con SM es frecuentemente una afección cardíaca caracterizada por disminución de la fuerza contráctil y déficit energético severo, esta deficiencia se extiende frecuentemente al músculo esquelético.

Evidencia reciente devela al ME como un órgano endócrino, participando así también en la regulación de procesos celulares importantes como inflamación y control metabólico de tejidos periféricos como el TAB, el cual es a su vez un órgano blanco en el desarrollo de SM.

El conocimiento profundo de los mecanismos celulares y moleculares que subyacen las alteraciones que los músculos esquelético y cardíaco sufren durante el desarrollo del SM, contribuirá al aprovechamiento de sus capacidades para responder a estímulos como el ejercicio en el desarrollo de terapias que coadyuven a la restauración de la homeostasis energética en pacientes con SM.

Agradecimientos

ERC Recibió una beca de CONACYT número 619938. CBG Recibió una beca de CONACYT número 614040. Este trabajo es resultado de los proyectos INP 021/2016 e INP 038/2018.

REFERENCIAS

1. Sacklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018 02 26;20(2):12.
2. Gutiérrez-Solis AL, Datta Banik S, Méndez-González RM. Prevalence of Metabolic Syndrome in Mexico: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Metab Syndr Relat Disord* 2018;16(8):395-405.
3. Brenes-Monge A, Saavedra-Avendaño B, Alcalde-Rabanal J, Darney BG. Are overweight and obesity associated with increased risk of cesarean delivery in Mexico? A cross-sectional study from the National Survey of Health and Nutrition. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019;19(1):239.
4. McClave SA, Snider HL. Dissecting the energy needs of the body. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4(2):143-7
5. Nuutila P, Maki M, Laine H, Knuuti MJ, Ruotsalainen U, Luotolahti M, Haaparanta M, Solin O, Jula A, Koivisto VA. Insulin action on heart and skeletal muscle glucose uptake in essential hypertension. *J Clin Invest* 1995; 96(2): 1003-1009.
6. Heymsfield SB, Thomas DM, Bosy-Westphal A, Müller MJ. The anatomy of resting energy expenditure: body composition mechanisms. *Eur J Clin Nutr* 2019;73(2):166-171.
7. Brodsky SV, Gruszecki AC, Fallon K, Pasquale-Styles MA, Shaddy S, Yildiz V, Long SK, MacDonell M, Brideau RL, Keane J, Allenby P, Ivanov I, Moore S, Smith SM, Sachak T, Ball M, Yao K, James I, Muni N, Barth RF. Morphometric data on severely and morbidly obese deceased, established on forensic and non-forensic autopsies. *Virchows Arch* 2016;469(4):451-8.
8. Schiaffino S, Reggiani C. Fiber types in mammalian skeletal muscles. *Physiol Rev* 2011;91(4):1447-531.
9. Carniel E, Taylor MR, Sinagra G, Di Lenarda A, Ku L, Fain PR, Boucek MM, Cavanaugh J, Miodic S, Slavov D, Graw SL, Feiger J, Zhu XZ, Dao D, Ferguson DA, Bristow MR, Mestroni L. Alpha-myosin heavy chain: a sarcomeric gene associated with dilated and hypertrophic phenotypes of cardiomyopathy. *Circulation* 2005;112(1):54-9.
10. Sherwood L. *Human Physiology: From Cells to Systems.* 2nd. ed. West Publishing Company, Canadá, 1993.
11. Malmqvist UP, Aronshtam A, Lowey S. Cardiac myosin isoforms from different species have unique enzymatic and mechanical properties. *Biochemistry* 2004;43(47):15058-65.
12. Baker JS, McCormick MC, Robergs RA. Interaction among Skeletal Muscle Metabolic Energy Systems during Intense Exercise. *J Nutr Metab* 2010;2010:905612.
13. Kirkeby S. A monoclonal anticarbohydrate antibody detecting superfast myosin in the masseter muscle. *Cell Tissue Res* 1996;283(1):85-92
14. Ramamurthy B, Höök P, Larsson L. An overview of carbohydrate-protein interactions with specific reference to myosin and ageing. *Acta Physiol Scand* 1999;167(4):327-9.
15. Sweeney HL, Bowman BF, Stull JT. Myosin light chain phosphorylation in vertebrate striated muscle: regulation and function. *Am J Physiol* 1993;264(5 Pt 1):C1085-95
16. Harridge SD. Plasticity of human skeletal muscle: gene expression to in vivo function. *Exp Physiol* 2007;92(5):783-97.
17. Tallis J, Hill C, James RS, Cox VM, Seebacher F. The effect of obesity on the contractile performance of isolated mouse soleus, EDL, and diaphragm muscles. *J Appl Physiol* 2017;122(1):170-181.
18. Marín-García J, Goldenthal JM. La mitocondria y el corazón. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(12):1293-310.
19. Barrett KE, Susan M. Barman SM, Scott B, Brooks HL, Origen del latido cardiaco y actividad eléctrica del corazón. En Barrett KE, Susan M. Barman SM, Scott B, Brooks HL. Autores. Ganong. Fisiología médica. 24th. ed. McGraw-Hill, México, 2013 p 521-538.
20. Gardiener HM. Physiology of the Developing Heart. En: Anderson RH, Bakel EJ, Penny DJ, Redington AN, Rigby ML y Wernorsky G. Editors. Paediatric Cardiology. 3rd Edición. Churchill Livingstone. Elsevier. 2009. pag. 73-90.
21. Ramírez CD, Padrón R. Cardiomiopatía Hipertrófica familiar: Genes, mutaciones y

- modelos animales. Invest Clín 2004 ;45(1): 69-100.
22. Marian AJ, Roberts R. Molecular Pathophysiology of Cardiomyopathies. En: Sperelakis N, Terzic A, Kurachi Y, Cohen MV. Editors. Heart Physiology and Pathophysiology. USA. Elsevier. 2001. pag. 1045-1063.
 23. Kolwicz SC Jr, Purohit S, Tian R. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes. Circ Res 2013;113(5):603-16.
 24. Gandoy-Fieiras N, Gonzalez-Juanatey JR, Eiras S. Myocardium Metabolism in Physiological and Pathophysiological States: Implications of Epicardial Adipose Tissue and Potential Therapeutic Targets. Int J Mol Sci 2020;21(7):2641.
 25. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. Physiol Rev 2018;98(4):2133-2223
 26. Abdulla H, Smith K, Atherton PJ, Idris I. Role of insulin in the regulation of human skeletal muscle protein synthesis and breakdown: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia 2016;59(1):44-55.
 27. Carvajal K, Moreno-Sánchez R. Heart metabolic disturbances in cardiovascular diseases. Arch Med Res 2003;34(2):89-99.
 28. Iliadis F, Kadoglou N, Didangelos T. Insulin and the heart. Diabetes Res Clin Pract 2011;93(1):S86-91.
 29. Wei Y, Chen K, Whaley-Connell AT, Stump CS, Ibdah JA, Sowers JR. Skeletal muscle insulin resistance: role of inflammatory cytokines and reactive oxygen species. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2008;294(3):R673-80
 30. Martins AR, Nachbar RT, Gorjao R, Vinolo MA, Festuccia WT, Lambertucci RH, Cury-Boaventura MF, Silveira LR, Curi R, Hirabara SM. Mechanisms underlying skeletal muscle insulin resistance induced by fatty acids: importance of the mitochondrial function. Lipids Health Dis 2012;23;11:30.
 31. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Boström EA, Choi JH, Long JZ, Kajimura S, Zingaretti MC, Vind BF, Tu H, Cinti S, Højlund K, Gygi SP, Spiegelman BM. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature 2012;481(7382):463-878.
 32. Tencio JAA, Alpizar RD, Camacho SV, Muñoz JPM, Morales GS. Miokines: mediators of the effects of physical exercise in health. Rev Med UCRR 2016;10:32-43.
 33. Wu H, Ballantyne CM. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. J Clin Invest 2017;127(1):43-54.
 34. Ahn N, Kim K. Effects of Aerobic and Resistance Exercise on Myokines in High Fat Diet-Induced Middle-Aged Obese Rats. Int J Environ Res Public Health 2020;17(8):2685.
 35. Yang H, Chang J, Chen W, Zhao L, Qu B, Tang C, Qi Y, Zhang J. Treadmill exercise promotes interleukin 15 expression in skeletal muscle and interleukin 15 receptor alpha expression in adipose tissue of high-fat diet rats. Endocrine 2013;43(3):579-85.
 36. Castro-Sepúlveda M., Monsalves-Alvarez M. Irisina, Obesidad y Ejercicio: Una Breve Revisión. Rev Horiz 2013;4(2):43-47.
 37. Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Belén Crujeiras A, Seoane LM, Casanueva FF, Pardo M. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. PLoS One 2013;8(4):e60563.
 38. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, Ricart W, Fernández-Real JM. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2013;98(4):E769-78.
 39. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC 1 alpha in inflammation and chronic disease Nature 2008;454(7203):463-9.
 40. Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. Peptides 2014;56:94-110.
 41. Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, Tavintharan S, Sum CF, Lim SC. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications 2013;27(4):365-9
 42. Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK, Kim JG, Lee IK, Park KG. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2013;100(1):96-101.
 43. Trujillo LMG, Daniela García LD, Von GAO. Irisin updates: the new myokine. Rev Chil Nutr 2016;43(3):308-314.
 44. Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y, Qi L, Zhang M, Wang X, Cui T, Yang LJ, Tang D. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein

- kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes* 2014;63(2):514-25.
45. Lidell ME, Enerbäck S. Brown adipose tissue - a new role in humans? *Nat Rev Endocrinol* 2010;6(6):319-25.
 46. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:444 -52.
 47. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8(8):457-65.
 48. Bonora E. The metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann Med* 2006;38(1):64-80.
 49. Perrone-Filardi P, Paolillo S, Costanzo P, Savarese G, Trimarco B, Bonow RO. The role of metabolic syndrome in heart failure. *Eur Heart J* 2015;36(39):2630-4.
 50. Rana JS, Nieuwdorp M, Jukema JW, Kastelein JJ. Cardiovascular metabolic syndrome - an interplay of, obesity, inflammation, diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(3):218-32.
 51. Heck PM, Dutka DP. Insulin resistance and heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2009;6(2):89-94.
 52. Du Toit E, Donner D. Myocardial Insulin Resistance: An Overview of Its Causes, Effects, and Potential Therapy. En: Arora S. Editora. *Insulin Resistance*. InTech. Rijeka, Croatia 2012 p189-225.
 53. Palee S, Minta W, Mantor D, Sutham W, Jaiwongkam T, Kerdphoo S, Pratchayasakul W, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Combination of exercise and calorie restriction exerts greater efficacy on cardioprotection than monotherapy in obese-insulin resistant rats through the improvement of cardiac calcium regulation. *Metabolism* 2019;94:77-87.
 54. Rodrigues B, Cam MC, McNeill JH. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem* 1998;180(1-2):53-7.
 55. Yan Z, Okutsu M, Akhtar YN, Lira VA. Regulation of exercise-induced fiber type transformation, mitochondrial biogenesis, and angiogenesis in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2011;110(1):264-74
 56. Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. *Front Cardiovasc Med* 2018;5:135.
 57. Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, Milner MR, Baur LA, Bogardus C, Jenkins AB, Storlien LH. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes* 1997;46(6):983-8
 58. Berggren JR, Boyle KE, Chapman WH, Houmard JA. Skeletal muscle lipid oxidation and obesity: influence of weight loss and exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;294(4):E726-32.
 59. Eshima H, Tamura Y, Takechi S, Kurebayashi N, Murayama T, Nakamura K, Kakigi R, Okada T, Sakurai T, Kawamori R, Watada H. Long-term, but not short-term high-fat diet induces fiber composition changes and impaired contractile force in mouse fast-twitch skeletal muscle. *Physiol Rep*. 2017;5(7):e13250.
 60. Hyatt JP, Nguyen L, Hall AE, Huber AM, Kocan JC, Mattison JA, de Cabo R, LaRocque JR, Talmadge RJ. Muscle-Specific Myosin Heavy Chain Shifts in Response to a Long-Term High Fat/High Sugar Diet and Resveratrol Treatment in Nonhuman Primates. *Front Physiol* 2016;7:77.
 61. Alpert MA, Karthikeyan K, Abdullah O, Ghadban R. Obesity and Cardiac Remodeling in Adults: Mechanisms and Clinical Implications. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):114-23
 62. Cavalera M, Wang J, Frangogiannis NG. Obesity, metabolic dysfunction and cardiac fibrosis: pathophysiologic pathways, molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Transl Res* 2014;164(4):323-35.
 63. Mouton AJ, Li X, Hall ME, Hall JE. Obesity, hypertension, and cardiac dysfunction novel roles of immunometabolism in macrophage activation and inflammation. *Circ Res* 2020;789-806
 64. Keshel TE, Coker RH. Exercise Training and Insulin Resistance: A Current Review. *J Obes Weight Loss Ther* 2015;5(5):S5-003.
 65. Sjøberg KA, Frøsig C, Kjøbsted R, Sylow L, Kleinert M, Betik AC, Shaw CS, Kiens B, Wojtaszewski JFP, Rattigan S, Richter EA, McConell GK. Exercise Increases Human Skeletal Muscle Insulin Sensitivity via Coordinated Increases in Microvascular Perfusion and Molecular Signaling. *Diabetes* 2017;66(6):1501-1510.
 66. Wilson JM, Loenneke JP, Jo E, Wilson GJ, Zourdos MC, Kim JS. The effects of endurance, strength, and power training on muscle fiber type shifting. *J Strength Cond Res* 2012;26(6):1724-9.
 67. Russell AP, Feilchenfeldt J, Schreiber S, Praz M, Crettenand A, Gobelet C, Meier CA, Bell DR, Kralli A, Giacobino JP, Dériaz O. Endurance training in humans leads to fiber type-specific increases in levels of peroxisome proliferator-

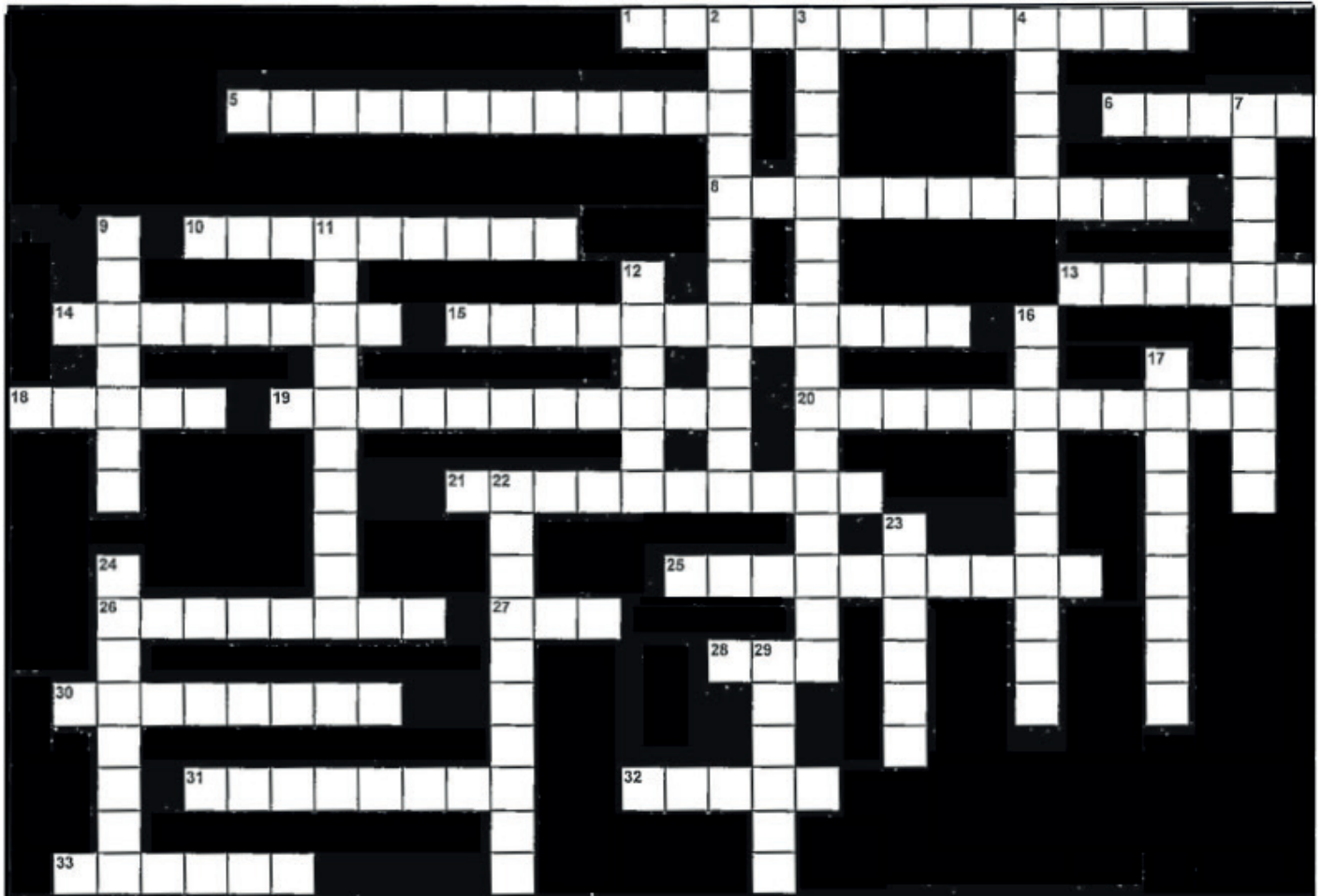
- activated receptor-gamma coactivator-1 and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in skeletal muscle. *Diabetes* 2003;52(12):2874-81.
68. Merry TL, McConell GK. Do reactive oxygen species regulate skeletal muscle glucose uptake during contraction? *Exerc Sport Sci Rev* 2012;40(2):102-5.
69. Pereira RM, Moura LP, Muñoz VR, Da Silva AS, Gaspar RS, Ropelle ER, Pauli JR. Molecular mechanisms of glucose uptake in skeletal muscle at rest and in response to exercise. *Motriz* 2017;23:e101609.
70. Di Meo S, Iossa S, Venditti P. Improvement of obesity-linked skeletal muscle insulin resistance by strength and endurance training. *J Endocrinol* 2017;234(3):R159-R181.
71. Gibb AA, Epstein PN, Uchida S, Zheng Y, McNally LA, Obal D, Katragadda K, Trainor P, Conklin DJ, Brittian KR, Tseng MT, Wang J, Jones SP, Bhatnagar A, Hill BG. Exercise-Induced Changes in Glucose Metabolism Promote Physiological Cardiac Growth. *Circulation* 2017 ;136(22):2144-2157.
72. Peterson JM, Bryner RW, Sindler A, Frisbee JC, Alway SE. Mitochondrial apoptotic signaling is elevated in cardiac but not skeletal muscle in the obese Zucker rat and is reduced with aerobic exercise. *J Appl Physiol* 2008;105(6):1934-43.
73. Yan Z, Kronemberger A, Blomme J, Call JA, Caster HM, Pereira RO, Zhao H, de Melo VU, Laker RC, Zhang M, Lira VA. Exercise leads to unfavourable cardiac remodelling and enhanced metabolic homeostasis in obese mice with cardiac and skeletal muscle autophagy deficiency. *Sci Rep* 2017;7(1):7894.
74. Kim K, Ahn N, Jung S, Park S. Effects of intermittent ladder-climbing exercise training on mitochondrial biogenesis and endoplasmic reticulum stress of the cardiac muscle in obese middle-aged rats. *Korean J Physiol Pharmacol* 2017;21(6):633-41.
75. Medeiros C, Frederico MJ, Da Luz G, Pauli JR, Silva ASR, Pinho RA, et al. Exercise training reduces insulin resistance and upregulates the mTOR/p70S6k pathway in cardiac muscle of diet-induced obesity rats. *J Cell Physiol* 2011;226(3):666-74.

CRUCIBIOQ[®]

CONCEPTOS DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Yolanda Saldaña Balmori

Correo E: balmori@bq.unam.mx



HORIZONTALES

- 1 Es el proceso mediante el cual se sintetiza al RNA utilizando las secuencias de nucleótidos del DNA.
- 5 Esta enzima es la encargada de catalizar la hidrólisis de un enlace fosfodiéster entre dos residuos de nucleótidos de una cadena polinucleotídica.
- 6 El _____ central de la biología molecular propuesto por Francis Crick señala que el DNA presente en el núcleo transmite su información al realizarse la síntesis del mRNA, mediante el acoplamiento de sus codones con los anticodones del tRNA que transporta a un aminoácido específico, este ordenamiento dará lugar a una proteína.
- 8 Son todos los organismos que tienen células con núcleo muy organizado donde se encuentra el material genético distribuido en los cromosomas unidos a proteínas del tipo histonas, poseen mitocondrias con capacidad de generar energía

- mediante su metabolismo aeróbico, en el citoplasma se encuentra el citoesqueleto muy estructurado, organelos separados o interconectados y además de pared celular; algunos pueden realizar fotosíntesis gracias a la presencia de cloroplastos.
- 10** Son macromoléculas con múltiples funciones: participan en las estructuras celulares, tienen actividad enzimática, regulan la expresión genética, algunas son hormonas, unas tienen actividad inmunológica, así como otras participan en la comunicación celular.
- 13** En el DNA la doble _____ se obtiene cuando las dos hebras de polinucleótidos antiparalelos se enrollan hacia la derecha; en cada vuelta de 360° participan 10 pares de bases.
- 14** Estructuras proteicas que constituyen aproximadamente la mitad de la masa de la cromatina, las principales participantes son las H1, H2A, H2B, H3 y H4, todas ellas con un porcentaje alto de residuos de arginina y lisina.
- 15** En los polinucleótidos es el enlace covalente que une a dos nucleótidos por el grupo 5' de uno e hidroxilo 3' del siguiente.
- 18** La información hereditaria en los organismos multicelulares se transmite durante la división de una célula a sus hijas mediante los _____ presentes en los cromosomas, en el humano son aproximadamente 25,000 y son los encargados de portar las características de los individuos.
- 19** Nombre del proceso mediante el cual una molécula de DNA se replica mediante la polimerización de nuevas cadenas complementarias, utilizando la información de cada una de las dos cadenas de la doble hélice de su estructura.
- 20** Cuando las dos hebras parentales de polinucleótidos del DNA se separan, mediante este mecanismo, cada una de ellas puede realizar la síntesis de una hebra hija complementaria, con esto se obtiene dos dobles hélices de DNA.
- 21** Están presentes en el núcleo de las células de los eucariontes, contiene proteínas y DNA y éste último es el encargado de transportar la información hereditaria.
- 25** La DNA _____ replica al ácido nucleico con gran fidelidad, (menos de un error por cada 10⁷ pares de bases), posee un proceso de corrección en el que esta enzima eliminan sus propios errores.
- 26** Regiones del DNA en las células eucariotas que no se expresan para la síntesis de un polipéptido o proteína.
- 27** La célula produce diferentes tipos de esta molécula dependiendo de sus funciones, el mensajero transporta la información para sintetizar proteínas, el ribosómico es un componente de los ribosomas y el de transferencia es un adaptador en la síntesis de proteínas.
- 28** Siglas de la molécula que transporta la información hereditaria, está formada por dos largas cadenas antiparalelas de polinucleótidos en los que participan cuatro subunidades distintas, las cadenas se mantienen unidas por la presencia de puentes de hidrógeno.
- 30** El 25 de julio de 1925 nació _____ Franklin, su trabajo fue imprescindible para descifrar la estructura de la doble hélice del DNA; en 1962 recibieron el Premio Nobel de Medicina por este descubrimiento Watson, Crick y Wilkins.
- 31** Proteína que al unirse a un gen evita su transcripción.
- 32** Así se llama al asa formada mediante el apareamiento de bases complementarias dentro de una misma cadena de RNA.
- 33** Según el modelo de _____ y Crick, las dos cadenas de polinucleótidos se enrollan alrededor de un eje; las dos cadenas del DNA son antiparalelas, las bases nitrogenadas están al centro de la estructura, mientras las cadenas de azúcar y fosfato están en la periferia, las bases nitrogenadas están unidas por puentes de hidrógeno y siempre se aparean A-T y G-C.

VERTICALES

- 2** Las dos cadenas de polinucleótidos del DNA se mantienen unidas mediante el _____ de bases complementarias, la adenina se une a la timina y la citosina a la guanina; la longitud del DNA va desde más o menos 5 kpb (kilopares de bases) en virus pequeños hasta 250,000 kpb en los cromosomas de mamíferos.

- 3** Nombre que recibe la replicación del DNA -estudiada por Meselson y Stahl- debido a que, al separarse las dos hebras, cada una de ellas sirve de molde para la síntesis de una nueva.
- 4** Nombre que recibe el conjunto de tres bases nitrogenadas del mRNA y que son específicos para la selección de los aminoácidos que constituyen a las proteínas; sólo los tripletes UAG, UAA y UGA no codifican a algún aminoácido, sino que indican al ribosoma que la elongación de la cadena tiene que terminar.
- 7** Han ocurrido constantemente como resultado de la evolución y se llevan a cabo cuando hay alteración en la fidelidad de la transmisión de la información y la corrección de los errores durante la replicación que están mediados por las DNA polimerasas; pero hay algunas, donde intervienen la luz ultravioleta, radiaciones ionizantes o algunas sustancias químicas que ocasionan la producción de errores que no se corrigen y alteran la secuencia de los genes.
- 9** Son glicoproteínas que en sus estructuras secundaria y terciaria están mal plegadas, lo que causa la formación de agregados que son responsables de la presentación de síntomas neurodegenerativos transmisibles, entre ellas la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob en humanos y la encefalopatía esponjiforme bovina conocida como la enfermedad de las vacas locas.
- 11** En este proceso, la información presente en la secuencia de nucleótidos del RNA y según el código genético, es convertida en una secuencia de aminoácidos presentes en un polipéptido.
- 12** El _____ genético indica la manera en que la secuencia de bases -agrupadas en tripletes- del mRNA, se traducen en la secuencia de aminoácidos que constituyen a las proteínas.
- 16** Partículas de cromatina compuestas por un octámero de histonas ($[\text{H2A}]_2[\text{H2B}]_2[\text{H3}]_2[\text{H4}]_2$) asociadas con aproximadamente 200 pares de bases de DNA.
- 17** Con este nombre se identifican a algunos RNA que poseen función catalítica, entre ellos están los rRNA que participan en la formación de enlaces peptídicos; en el laboratorio se han sintetizado algunas que pueden realizar reacciones de replicación y de transcripción.
- 22** Agente viral con RNA que con la participación de la transcriptasa inversa utiliza su material genético como molde para sintetizar una hebra de DNA complementario quedando un híbrido RNA-DNA, posteriormente el RNA viral se degrada dejando su información y se forma la hebra complementaria del DNA lo que ocasiona una infección en la célula huésped.
- 23** Nombre que recibe la totalidad de la información presente en una célula, se encuentra contenida en alrededor de 3.2×10^9 nucleótidos repartidos en 46 cromosomas.
- 24** Organelo donde se sintetizan los polipéptidos conforme la información presente en el mRNA, el de eucarionte tiene un coeficiente de sedimentación de 80S que se disocia en dos subunidades: la 40S y la 60S, la primera con 33 polipéptidos y un rRNA y la segunda con 49 polipéptidos y 3 rRNA.
- 29** Es el organelo más importante de la célula ya que contiene la información genética del organismo, está delimitado por una envoltura formada por dos membranas con poros a través de los cuales se transportan moléculas en forma activa, posee una red de filamentos proteicos por debajo de la membrana interna.



Ciudad de México, 14 de julio de 2021

A la Membresía Numeraria de la SMB

MESA DIRECTIVA 2019-2021

PRESIDENTE

Dr. David René Romero Camarena

VICEPRESIDENTE

Dra. Soledad María Teresa Hernández Sotomayor

SECRETARIA TESORERA

Dra. María Soledad Funes Argüello

SUBSECRETARIA TESORERA

Dra. Bertha María Josefina González Pedrajo

SOCIOS FUNDADORES

Dr. Barbarín Arreguín Lozano (†)
Dr. Edmundo Calva Cuadrilla (†)
Dr. Guillermo Carvajal Sandoval (†)
Dr. Joaquín Cravioto (†)
Dr. Carlos del Río Estrada (†)
Dr. Silvestre Frenk Freund
Dr. Mario García Hernández (†)
Dr. Jesús Guzmán García (†)
Dr. Jesús Kumate Rodríguez (†)
Dr. José Laguna García (†)
Dr. Guillermo Massieu Helguera (†)
Dr. Raúl Ondarza Vidaurreta
Dr. Efraín G. Pardo Codina
Dr. Guillermo Soberón Acevedo (†)

La Mesa Directiva de la Sociedad Mexicana de Bioquímica, A. C. conforme a lo estipulado en el artículo 67 incisos a) y b) de los estatutos vigentes, convoca a su membresía a presentar candidaturas de la membresía numeraria para ocupar la Vicepresidencia (1) y Subsecretaría (1) de la Mesa Directiva de esta Sociedad, así como a candidaturas para ocupar los puestos de Vocales (4) en la Comisión de Admisión para el bienio 2021-2023. Las propuestas se harán llegar por escrito a la Mesa Directiva acompañadas de un breve resumen curricular de la ó el candidato y de un escrito donde exprese su aceptación a participar en las elecciones.

Favor de enviar las propuestas y los documentos requeridos a:
votaciones@smb.org.mx

Debido a las restricciones sanitarias con motivo de la pandemia de COVID-19, las Asambleas Generales necesarias para este proceso se realizarán únicamente de manera virtual, en los enlaces que se proporcionarán oportunamente.

Se convoca a la **Primera** Asamblea General Ordinaria para el **miércoles 28 de julio de 2021 a las 17:00 horas**, accesible en el enlace <https://cuaieed-unam.zoom.us/j/82005181733?pwd=M2wrRyt2NXQ0dmhydzB2NnErU3BVUT09> Meeting ID: 820 0518 1733 Passcode: 178130. En esta Asamblea se cerrará oficialmente la lista de candidaturas, se abrirá el periodo de votación y se convocará a la **Segunda** Asamblea General Ordinaria para el **miércoles 18 de agosto de 2021 a las 17:00 horas**, también de manera virtual, para llevar a cabo las elecciones.

El orden del día para la Primera Asamblea General Ordinaria del miércoles 28 de julio de 2021 será:

- 1) Lectura del Acta de la Sesión anterior
- 2) Dar a conocer la lista de candidaturas para ocupar la Vicepresidencia y Subsecretaría de la Sociedad y miembros de la Comisión de Admisión para el bienio 2021-2023, que fueron propuestos por la membresía en respuesta a la Convocatoria emitida el 14 de Julio de 2021, por parte de la Mesa Directiva de la Sociedad.
- 3) Propuesta por parte de la Asamblea de candidaturas adicionales.
- 4) Elección de tres personas que fungirán como escrutadoras, que llevarán a cabo el conteo de votos durante el proceso de votación
- 5) Cierre oficial de la lista de candidaturas propuestas.
- 6) Apertura del periodo de votación para elegir a las personas que ocuparán la Vicepresidencia y Subsecretaría de la Mesa Directiva, así como a los miembros de la Comisión de Admisión de la Sociedad.

Solamente se tomarán en cuenta los votos que se reciban antes de las 0:00 (cero) horas del mismo día en que se efectúe la Segunda Asamblea General Ordinaria.

7) Convocatoria a la Segunda Asamblea General Ordinaria de asociados de la Sociedad Mexicana de Bioquímica A.C. que se celebrará el miércoles 18 de agosto de 2021 a las 17:00 horas de manera virtual.

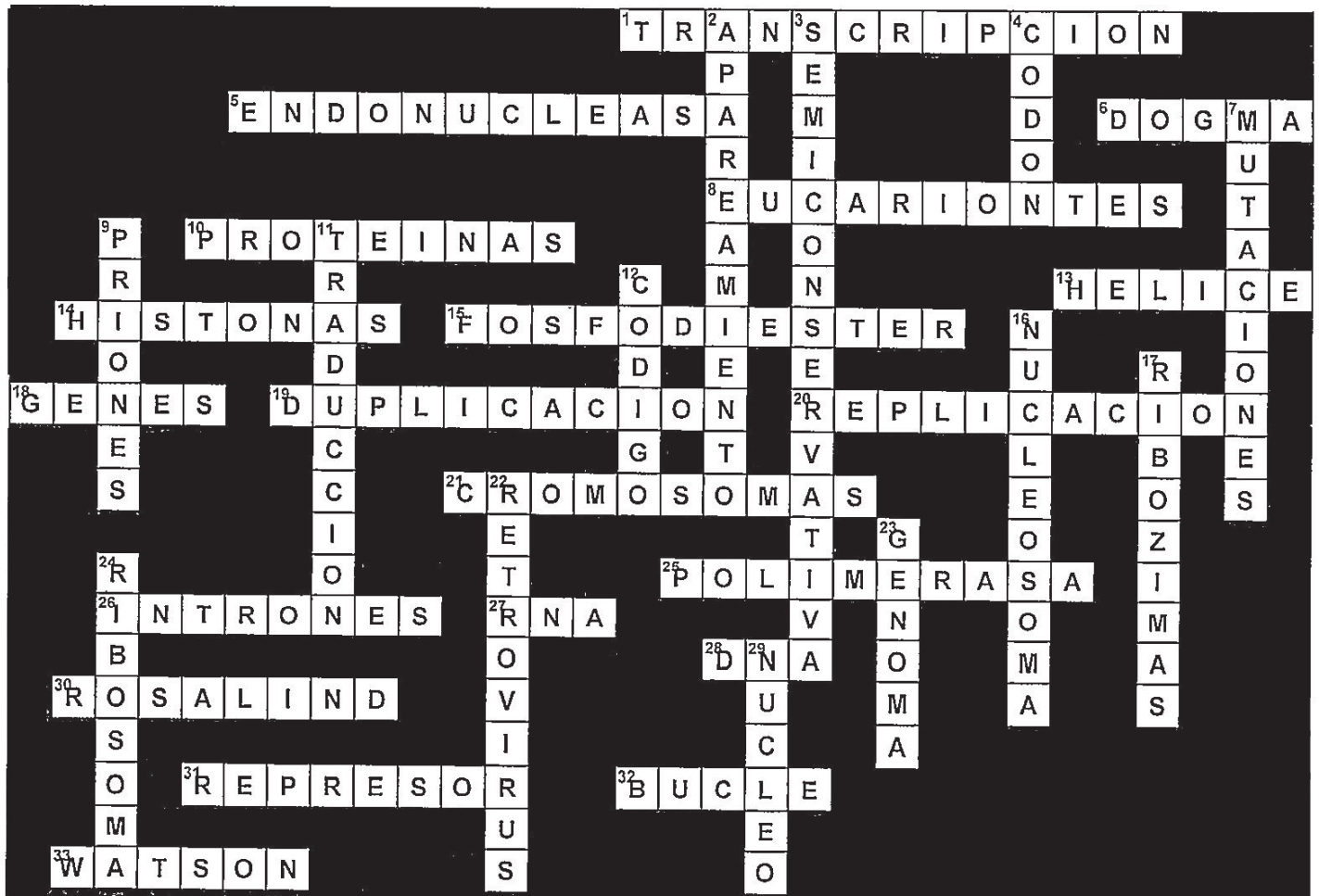
**La Mesa Directiva
Bienio 2019-2021**

CRUCIBIOQ[®]

CONCEPTOS DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Yolanda Saldaña Balmori

Correo E: balmori@bq.unam.mx



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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