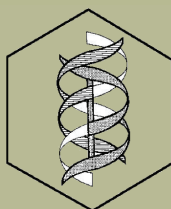


Revista de Educación Bioquímica

REB 2021



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



Sociedad Mexicana de
Bioquímica, A.C.

Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
UNAM

Facultad de Medicina



EDITADO DESDE 1982 COMO BOLETÍN DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA

COMITÉ EDITORIAL

EDITOR EN JEFE

JOSÉ VÍCTOR CALDERÓN SALINAS

Departamento de Bioquímica
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

EDITORES

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 4, diciembre 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>, <https://rebeducation.wordpress.com/>
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 diciembre 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

LA IMPORTANCIA DE LA BIOQUÍMICA EN LA PEDIATRÍA Jesús Nares Cisneros y José Víctor Calderón Salinas.....	151
---	-----

ARTÍCULOS

MAQUINARIA DE CITOCINESIS EN PLANTAS: ORIGEN Y CARACTERÍSTICAS Elizabeth Monroy-Morales, Raúl Dávila-Delgado y Rosana Sánchez-López.....	153
--	-----

DESCRIBIENDO LA BIODIVERSIDAD: TRABAJO DE LABORATORIO EN BIOLOGÍA MOLECULAR A TRAVÉS DE INVESTIGACIÓN GUIADA EN UN PROYECTO DE CÓDIGO DE BARRAS DE DNA Alma Rosa Villalobos-Arámbula y Dolores Marina Barragán Reynaga.....	167
---	-----

LEVADURAS DEGRADADORAS DE HIDROCARBUROS AROMÁTICOS POLICÍCLICOS Francisco Padilla-Garfias, Norma Silvia Sánchez, Martha Calahorra, Antonio Peña.....	178
--	-----

EL SÍNDROME METABÓLICO Y SUS EFECTOS EN LA FUNCIÓN Y DINÁMICA DE LAS MITOCONDRIAS DEL CORAZÓN Brenda Yomara García Sánchez, Angélica Rueda y Sánchez de la Vega.....	189
--	-----

EUCARIOGÉNESIS Y EL ORIGEN DEL NÚCLEO DE LAS CÉLULAS EUCARIÓTICAS Federico Castro-Muñozledo.....	204
--	-----

OTRAS COMUNICACIONES

CRUCIBIOQ REGULACIÓN HORMONAL Yolanda Saldaña Balmori.....	214
--	-----

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ REGULACIÓN HORMONAL Yolanda Saldaña Balmori.....	217
--	-----

ÍNDICE ANUAL DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA 2016.....	218
---	-----

ÍNDICE QUINQUENAL DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA 2012-2016.....	221
---	-----

INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....	231
---	-----

EDITORIAL

LA IMPORTANCIA DE LA BIOQUÍMICA EN LA PEDIATRÍA

En el estudio de la medicina y el manejo de las enfermedades es indispensable conocer los mecanismos moleculares de las mismas y así poder entender la enfermedad, siendo esencial para generar pruebas diagnósticas y tratamientos.

La bioquímica en la clínica no solo ofrece el estudio fisiopatológico a nivel molecular, sino que la investigación en este plano nos permite realizar diagnósticos tempranos, previo a la presencia subclínica de la patología y por supuesto mucho antes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. De igual forma la bioquímica es la base para comprender e investigar en farmacología, explicar el efecto de los fármacos y sentar las bases para el desarrollo y generación de nuevas estrategias farmacológicas. Y qué decir de la intervención de la bioquímica en la toxicología para desarrollar teorías de daño, diagnósticos tempranos genéricos y específicos, de pruebas tempranas, de tamizaje y tratamientos diseñados con bases y efectos, entendiendo los mecanismos moleculares de daño.

Todo lo anterior requiere de conocimientos e investigación en enzimología, transportadores, receptores, hormonas, segundos mensajeros, efectores y amplificadores de la respuesta a señales extra e intracelulares, proteínas del citoesqueleto, moléculas almacenadoras de materia y energía, procesos de oxidoreducción, metabolismo anabólico y catabólico, fenómenos de duplicación, transcripción y traducción, entre muchos otros procesos que son objeto de estudio de la bioquímica.

En la infancia el organismo está sujeto a particularidades especiales y específicas de los fenómenos bioquímicos; estados metabólicos, neurotransmisores, hormonas-receptores, factores nutricionales en carbohidratos, lípidos,

proteínas, minerales, vitaminas, todos ellos con características que explican el estado de salud o enfermedad durante el desarrollo, sobre todo en las etapas más críticas.

De un desarrollo saludable dependen las condiciones metabólicas y los procesos patológicos que desembocarán en enfermedades crónico-degenerativas a edades adultas o con consecuencias de mayor gravedad y complejidad patológica. El incremento calórico de la dieta o la baja calidad y cantidad proteica en la infancia, tienen consecuencias definitivas y prácticamente irrefrenables en los fenómenos de obesidad, desnutrición, alteraciones del desarrollo y patologías degenerativas.

A muy diversos niveles los estudios bioquímicos nos han permitido comprender las bases fisiopatológicas de las múltiples entidades nosológicas en pediatría. Basta mencionar el tamizaje metabólico ampliado para detectar muy diversas patologías como errores del metabolismo genéticos o congénitos en el recién nacido (hipotiroidismo, daño hepático, renal, alteraciones de la diferenciación sexual, trastornos neuromusculares, entre otras) y así evitar consecuencias deletéreas al identificar la alteración bioquímica de forma oportuna y tratarse en forma adecuada y específica. Los trastornos del desequilibrio ácido-base e hidroelectrolítico tiene pautas para su adecuado tratamiento en su fundamento de las bases bioquímicas y fisiopatológicas. Las infecciones y su tratamiento tienen su eje en el entendimiento de acciones enzimáticas, transportadores y receptores, así como de sus inhibidores y estimuladores.

Algunas de las especialidades de aplicación clínica en pediatría en las que la bioquímica permite establecer tratamientos basados en el conocimiento metabólico del infante son la gastroenterología y la nutrición, donde se pue-

de llegar al correcto empleo de los macro- y micro-nutrientes, los antibióticos, los analgésicos y demás alternativas terapéuticas que tienen condiciones particulares en la fisiología del paciente.

Se tienen ejemplos de enfermedades cuyo avance en su investigación bioquímica nos ha permitido mejorar la calidad de vida de nuestros niños, tal es el caso de la enfermedad celíaca en donde los estudios bioquímicos a nivel sérico permiten establecer el diagnóstico y realizar un manejo nutricional más adecuado, sustituyendo o complementando de manera eficiente los métodos diagnósticos más agresivos e invasivos, como la biopsia endoscópica.

Otro ejemplo lo constituye la enfermedad inflamatoria intestinal que comprende a padecimientos como la colitis ulcerativa, la enfermedad de Cröhn y la colitis crónica inespecífica, de las cuales se conocen, cada vez más, los mecanismos de la respuesta inflamatoria, el diagnóstico mediante la detección de citocinas, interleucinas, factores de necrosis y de crecimiento, son elementos que dan la oportunidad de tener un mejor diagnóstico proinflamatorio y el uso de medicamentos más específicos para su manejo. Tal es el caso del empleo de diversos inmunosupresores que reducen la actividad del sistema inmune, moléculas que bloquean receptores a moléculas proinflamatorias y fármacos antiinflamatorios de nueva generación.

Las alergias alimentarias se han podido tratar en forma específica con estudios bioquímicos como el RAST (prueba de radioalergoabsorbancia), ensayo que mide los niveles de anticuerpos específicos (IgE) para alimentos en la sangre y permite confirmar la presencia de una alergia alimentaria específica.

De igual forma, en el síndrome de intestino corto secundario a atresia intestinal y su estado postquirúrgico donde es muy importante reconocer las estructuras anatómicas residuales que presenta el paciente y el conocimiento de los mecanismos bioquímicos de la absorción de los diferentes nutrientes permite establecer un tratamiento nutricional personalizado al paciente.

En lo referente a la nutrición infantil el conocer los diversos componentes nutricionales como macro- y micro-elementos y su definición bioquímica son la base fundamental de la nutrición enteral y parenteral en el paciente. La valoración de los pacientes desnutridos y su evolución tiene su base en parámetros bioquímicos séricos, tales como el balance nitrogenado entre otros, los cuales nos permiten evaluar el progreso de la enfermedad y en la evolución de la intervención terapéutica al paciente.

Finalmente, en el metabolismo intestinal el estudio y definición del tipo de microbiota, donde se puede intervenir con prebióticos y probióticos, además del trasplante de materia fecal, la investigación bioquímica nos ayuda a comprender la profunda relación entre la microbiota y el metabolismo neuroenteroendocrino. Esta relación involucra complejas señales neurohormonales reflejadas por las concentraciones séricas y de líquido cerebroespinal de la serotonina, las catecolaminas y la dopamina, entre muchas otras hormonas, lo cual está permitiendo el desarrollo de mejores tratamientos para el síndrome de intestino irritable, la enfermedad celíaca, la obesidad, el hígado graso no alcohólico y el cáncer de colon.

Por lo anterior, en pediatría al igual que en las diferentes especialidades clínicas no se tiene duda de la importancia de la bioquímica y del desarrollo de investigación en esta disciplina para obtener mejores y más tempranos diagnósticos, que permitan elevar el valor pronóstico y la calidad de las distintas intervenciones terapéuticas en los pacientes y como consecuencia una mejor calidad de vida y un bienestar individual y social.

Jesús Nares Cisneros
Gastroenterología y Nutrición Pediátrica
UMAE Hospital de Especialidades No. 71
Torreón, Coahuila
doctorjesusnares@gmail.com

José Víctor Calderón Salinas
Laboratorio de Bioquímica Clínica
Departamento de Bioquímica
Cinvestav
Editor en Jefe de la REB
jcalder@cinvestav.mx

MAQUINARIA DE CITOCINESIS EN PLANTAS: ORIGEN Y CARACTERÍSTICAS*

Elizabeth Monroy-Morales, Raúl Dávila-Delgado y Rosana Sánchez-López**

Departamento de Biología Molecular de Plantas, Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuernavaca, Morelos, México. **Autor de correspondencia, correo E: rosana.sanchez@mail.ibt.unam.mx

RESUMEN

La citocinesis es el proceso que concluye la división celular, y consiste en la distribución del citoplasma y organelos de la célula madre en las dos células hijas. En plantas, la citocinesis ocurre por la formación de una placa celular en el centro del fragmoplasto; este último es una estructura formada por microtúbulos y microfilamentos de actina que se alinea perpendicularmente al plano de la división y sirve como un andamio para el ensamblaje de la placa celular. Vesículas citocinéticas derivadas del aparato de Golgi migran al centro del plano de la división a través del fragmoplasto, donde se fusionan para dar origen a la placa celular, la cual crece hacia la periferia de la célula en división y, eventualmente, se fusiona con la membrana plasmática lateral de la célula parental, completando así la división celular. La citocinesis mediada por el fragmoplasto es un mecanismo específico de las células vegetales, aunque también ha sido reportado en algas carofitas (Charales, Coleochaetales y Zygnematales), uno de los grupos de parientes más cercanos a las actuales plantas terrestres. Sabemos que algunas características celulares y moleculares de la maquinaria citocinética en plantas terrestres tienen su origen en algas carofitas. En esta revisión discutimos: 1) características de la citocinesis somática en plantas, 2) componentes de la maquinaria molecular involucrada en la formación de la placa celular, y 3) evidencia de la citocinesis mediada por fragmoplasto en algas carofitas.

ABSTRACT

Cytokinesis is the process that completes cell division and comprises the distribution of the cytoplasm and organelles from the parental cell into two daughter cells. In plants, cytokinesis occurs by the formation of a cell plate in the center of the phragmoplast; the latter is a structure composed of microtubules and actin microfilaments which are perpendicularly aligned to the division plane and serves as a scaffold for cell plate assembly. Golgi apparatus-derived cytokinetic vesicles migrate through the phragmoplast to the middle of the division plane, where they fuse giving rise to the cell plate, which grows toward the periphery of the dividing cell and eventually fuses with the lateral plasma membrane of the parental cell, thus completing cell division. Phragmoplast-mediated cytokinesis is a mechanism specific of plant cells, although it has also been observed in charophyte algae (Charales, Coleochaetales and Zygnematales), a group related to modern land plants. It is known that some cellular and molecular characteristics of the cytokinetic machinery in land plants have their origin in charophyte algae. In this review, we discussed: 1) characteristics of somatic cytokinesis in plants, 2) components of the molecular machinery involved in cell plate formation and 3) evidence of phragmoplast-mediated cytokinesis in charophyte algae.

PALABRAS

CLAVE:

Citocinesis, división celular, fragmoplasto, placa celular, plantas terrestres, algas carofitas.

KEY WORDS:

Cytokinesis, cell division, phragmoplast, cell plate, land plants, charophyte algae.

INTRODUCCIÓN

Los organismos crecen gracias a que las células se dividen para generar más células. La célula que se divide se llama célula parental o célula madre y las nuevas células se conocen como células hijas. Para dividirse, una célula madre debe crecer, copiar su material genético (DNA) y dividirse físicamente en dos células hijas. Durante la división de células eucariotas, cada célula pasa por una serie de etapas definidas que constituyen el ciclo celular, el cual en células somáticas se divide en dos etapas: interfase y mitosis (Fig. 1A). Durante la interfase

(etapa de no división) la célula crece, duplica sus cromosomas y se prepara para la división celular. La interfase es la etapa más larga del ciclo celular y se divide en tres fases: fase G1 (crecimiento celular y duplicación de organelos), fase S (síntesis de DNA, para duplicar su material genético) y fase G2 (preparación para la división). Una vez que concluye la interfase, la célula entra en la etapa de mitosis (M) o de división celular, en la que se distinguen dos procesos: la división nuclear, que implica la separación del material genético y generación de dos núcleos idénticos (cariocinesis), y la citocinesis o repartición física del citoplasma y

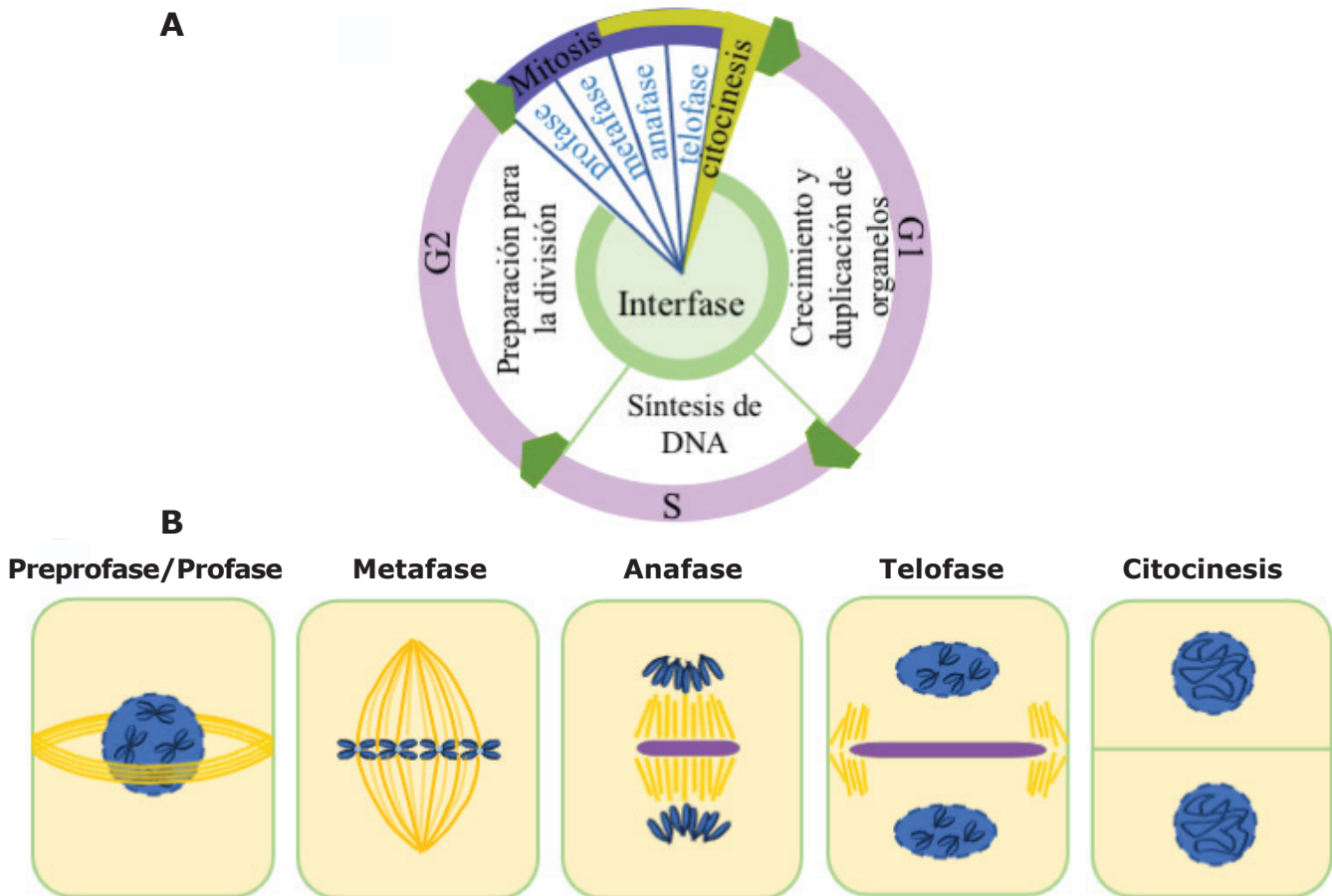


Figura 1. Ciclo celular y sus fases. A) El ciclo celular se divide en interfase y mitosis. Durante la interfase, la célula crece y replica sus cromosomas, esta etapa se divide en tres fases: G1, S y G2. La fase G1 comienza cuando se completa la mitosis y la citocinesis, es la fase en la que la célula crece. La fase S (síntesis de DNA) implica la replicación de los cromosomas, y es seguida por la fase G2, en la que la célula se prepara para dividirse. Una vez terminada la etapa de interfase, la célula entra en la etapa M (mitosis y citocinesis). La mitosis es el mecanismo por el cual se reparten los cromosomas para formar los dos núcleos de las células hijas y comprende cuatro etapas: profase, metafase, anafase y telofase. **B)** Esquema de la mitosis en una célula vegetal. En plantas, en la transición G2/M se forma la banda de preprofase antes de que las células concluyan la fase G2 y desaparece tan pronto como la envoltura nuclear se rompe y se forma el huso mitótico. En la profase, los cromosomas son claramente visibles y la membrana nuclear se desaparece, seguida de la metafase donde los cromosomas se mueven hacia el plano ecuatorial, se forma el huso mitótico y se reparten los componentes celulares. Durante la anafase, los cromosomas se mueven a los polos opuestos de la célula y en la telofase la envoltura nuclear se reorganiza alrededor de cada conjunto de cromosomas y se completa la mitosis. En las últimas fases (anafase/telofase) de la mitosis comienza la citocinesis. En células vegetales forma una nueva estructura membranosa conocida como placa celular (en morado), que dará lugar a la membrana plasmática y pared celular que divide el citoplasma en dos generando dos células hijas.

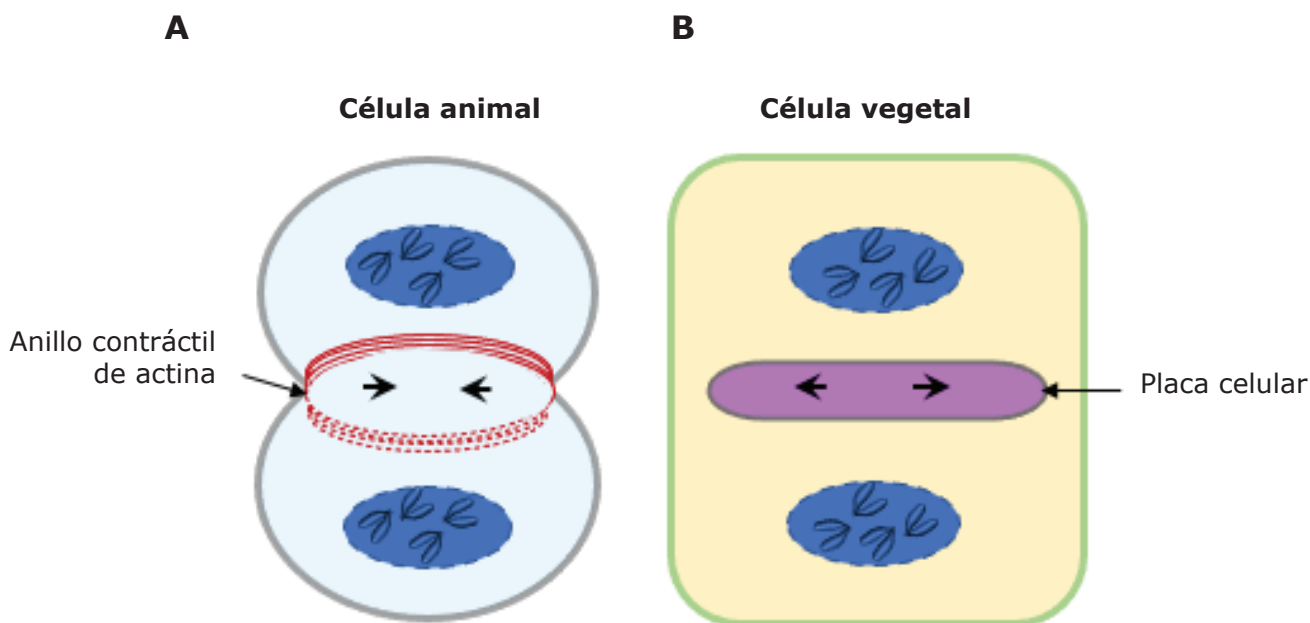


Figura 2. Citocinesis somática en células animales y vegetales. A) Una característica distintiva de la citocinesis en la célula animal es la formación de un surco de escisión o anillo contráctil de actina, cuyo diámetro se reduce conforme avanza la citocinesis, es decir, hay una contracción progresiva que se genera desde la periferia hacia el centro de la célula hasta producir la separación de las células hijas. Este mecanismo es conocido como citocinesis centrípeta. **B)** En células vegetales, la citocinesis implica la formación de un compartimento membranoso transitorio conocido como placa celular (PC), que se genera en el centro de la célula citocinética y se expande de forma radial hacia la periferia de la célula. Por lo que se dice que en células vegetales la citocinesis es centrífuga. Las cabezas flecha indican la dirección en la que progresa la citocinesis.

demás organelos de la célula madre para formar dos células hijas genéticamente idénticas. Si bien la mitosis es un proceso continuo, durante la división nuclear se distinguen cuatro fases sucesivas: profase, metafase, anafase y telofase (Fig. 1B). Es de mencionar que la anafase y telofase coinciden con el inicio o transición hacia la citocinesis (1).

La peculiaridad de la división de células somáticas vegetales es el ensamblaje *de novo* de tres estructuras transitorias únicas: la banda de preprofase o PPB (preprophase band, en inglés), el fragmoplasto (2,3) y la placa celular (PC).

1) Características de la citocinesis somática en plantas

Las células vegetales, tienen una pared celular rígida (compuesta por celulosa, hemicelulosa y pectina, iones y proteínas con diversas funciones) que rodea a la membrana plasmática. Esta estructura impide que la citocinesis ocurra como en células animales (Fig. 2A), en las que se forma un surco de escisión, llamado anillo contráctil de actina, que se contrae hacia adentro (citocinesis centrípeta) y separa la célula en dos (4). En las células vegetales, la citocinesis es centrífuga, es decir, inicia en

el punto central del plano de la división y progresa de forma radial hacia la membrana plasmática de la célula madre para dar lugar a dos células hijas (Fig. 2B). En la etapa previa a la división celular, durante la interfase, los MTs en la célula vegetal se caracterizan por presentar una distribución cortical, es decir, se localizan hacia la periferia de la célula (Fig. 3A). La etapa crucial que define el futuro plano de la división en células vegetales es el ensamblaje de la PPB en la zona de división cortical o CDZ (cortical division zone, en inglés) de la célula en preparación para la mitosis (pre-profase) (4, 5). La PPB es un anillo cortical, transitorio, que se forma en la etapa tardía de la fase G2 y desaparece al inicio de la mitosis (profase). Este anillo está constituido por microtúbulos (MTs) y filamentos de actina (microfilamentos o MFs) que se organizan en la zona contigua a la membrana plasmática en el plano ecuatorial, rodeando al núcleo (Fig. 3B).

En las etapas avanzadas de la mitosis tiene lugar la formación del fragmoplasto, una estructura subcelular dinámica temporal, tipo barril o cilindro sólido, que se forma en el centro de la célula en división, entre los dos núcleos hijos (6). El fragmoplasto consiste de dos conjuntos de MTs y MFs, ambos organizados de forma antiparalela;

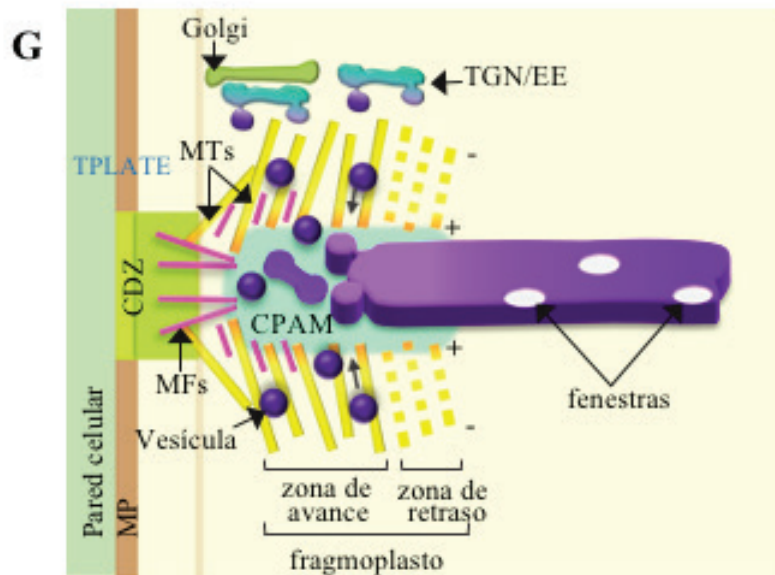
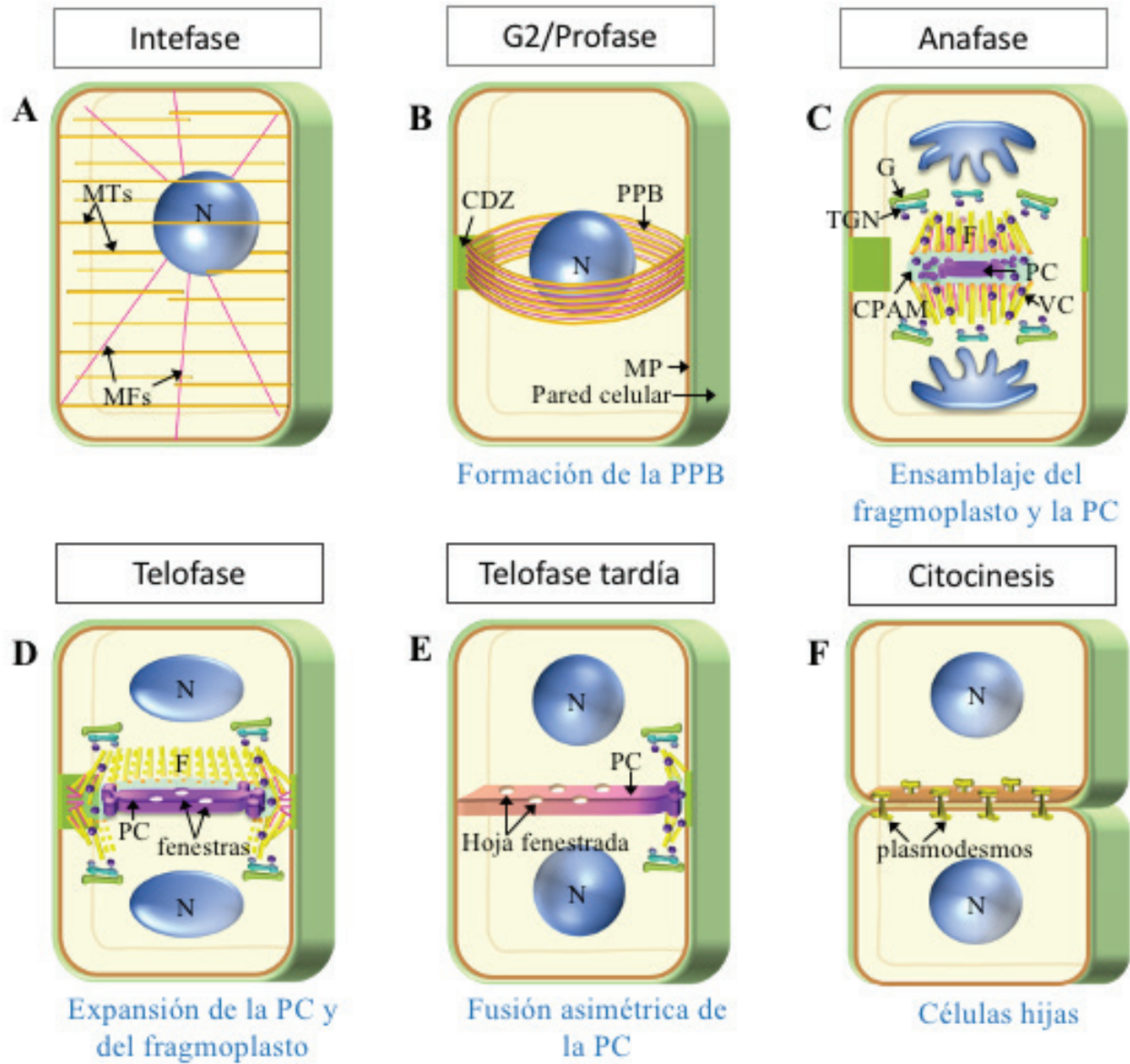


Figura 3. Citocinesis somática en plantas. A) Célula en interfase y su distribución de MTs y MFs. **B)** Formación de la PPB durante la fase G2, define la zona de división cortical (CDZ). La CDZ, área de la membrana plasmática, marca el sitio futuro de fusión de la PC. La PPB está constituida por MTs y MFs. **C-F)** Citocinesis; **C)** ensamblaje del fragmoplasto (F) y de la PC. La citocinesis somática comienza durante la anafase-telofase con la acumulación y fusión de vesículas en el centro (cpam) del plano de la división hasta generar una red túbulo-vesicular, la PC naciente. El fragmoplasto (tipo barril) es caracterizado por una distribución uniforme de los MTs en toda el área de la PC en formación. **D)** Expansión y maduración de la PC. La expansión centrífuga de la PC está coordinada con la despolimerización de MTs en la región central del fragmoplasto, generando un fragmoplasto en forma de anillo. **E)** La expansión de fragmoplasto es generalmente asimétrica y la PC se fusiona primero con un lado de la CDZ. La PC madura y se consolida en una hoja fenestrada, que eventualmente será una pared celular. **F)** Formación de dos células hijas. La PC se fusiona con la membrana plasmática parental y se transforma en la nueva pared celular vegetal, separando así las dos células hijas. Hebras de RE atraviesan la PC fenestrada dando origen a los plasmodesmos. **G)** Dinámica de los MTs durante la expansión de la PC. El fragmoplasto se expande centrífugamente por una continua polimerización y despolimerización de los MTs en las zonas de avance y de retraso, respectivamente. La región central de la PC entra en una etapa de maduración (con fenestras) que se evidencia por una disminución de vesículas asociadas a la PC. La PC se expande centrífugamente mediante la fusión de vesículas, derivadas de TGN, que llegan al borde de crecimiento de la PC hasta fusionarse con la MP. PPB, del inglés preprophase band; PC, placa celular; F, fragmoplasto; MTs, microtúbulos; MFs, microfilamentos de actina; cpam, del inglés "cell plate assembly matrix"; TGN/EE, del inglés "trans-Golgi network/early endosome"; MP, membrana plasmática.

durante la transición de anafase a telofase, los MTs y MFs, se ordenan perpendicularmente al plano de división (Fig. 3C), con sus extremos positivos en la zona central o media de esta estructura, sitio de ensamblaje y maduración de la PC. El arreglo de MTs sirve de guía para que las vesículas citocinéticas se dirijan a la zona media del fragmoplasto, donde sucesivamente se fusionan para formar la PC (Fig. 3D). La formación de esta red activa la despolimerización de los MTs y favorece que el fragmoplasto forme un anillo (7). La despolimerización y polimerización de los MTs en las zonas de retraso o proximal (lagging zone, en inglés) y de avance lateral o distal (leading zone, en inglés) respecto a la PC en crecimiento (Fig. 3G), y la constante fusión de vesículas citocinéticas con la membrana de la PC en crecimiento marcan la expansión centrífuga del anillo de fragmoplasto y la PC hacia la CDZ (Fig. 3D). Generalmente, la expansión del fragmoplasto es asimétrica y la PC se fusiona primero con un lado de la CDZ (Fig. 3E). El fragmoplasto se desensambla una vez que ambos lados de la PC se han fusionado con la membrana plasmática de la célula parental (Fig. 3F) (6).

Antes de describir las características de la PC, es de mencionar que en células vegetales, el aparato de Golgi es móvil y disperso y está conformado por grupos individuales de pequeñas pilas de cisternas que están disociadas del compartimento bifuncional TGN/EE (siglas en inglés de trans-Golgi network y early endosome) (8), en el cual convergen las vesículas de la ruta sintética o secretoria, provenientes de las cisternas de Golgi, y las vesículas de origen endocítico. Durante la mitosis y la citocinesis hay una redistribución de cisternas Golgi y TGN/EE en zonas específicas (Fig. 3C, D y G). En metafase, se acumulan en la zona ecuatorial

(futuro sitio de división) en forma de banda, definida como "cinturón de Golgi", mientras que, al inicio de la citocinesis, las cisternas Golgi y TGN/EE se distribuyen alrededor del fragmoplasto, y en la citocinesis tardía, cuando el fragmoplasto tiene forma de anillo, se acumulan cerca del borde de crecimiento de la PC, para el suministro continuo de vesículas citocinéticas (9).

La PC es una extensa estructura endomembranosa planar, transitoria, que se expande radialmente desde el centro de la zona de división hacia la periferia de la célula parental, de donde la membrana y el lumen de la PC derivarán en dos membranas plasmáticas paralelas, separadas por una pared celular planar que escinde a las células hijas. El sitio de ensamblaje de la PC, localizado en la zona media del fragmoplasto, es una región citoplasmática de aproximadamente 150 nm de grosor, denominada matriz de ensamblaje de la placa celular o CPAM (siglas en inglés de cell plate assembly matrix; ver Fig. 3C y G). CPAM es un andamiaje amorfo conformado por proteínas y vesículas, que provee el entorno en el que se generará y se expandirá la PC (6, 10). La biogénesis de este nuevo compartimento membranoso es un proceso dinámico que demanda una gran cantidad de material (proteínas y lípidos, principalmente) que es transportado por vesículas citocinéticas derivadas del TGN/EE (11), las cuales al fusionarse dan origen a una estructura túbulo-vesicular en forma de mancuerna, la PC naciente (Fig. 3C y G). Conforme se expande, la estructura túbulo-vesicular de la PC naciente deriva en una red tubular y, eventualmente, en una hoja fenestrada (Fig. 3D, E y G). La última etapa es la fusión de la PC con la membrana plasmática y pared celular en el sitio de la CDZ (Fig. 3E y G).

Se ha postulado que las fenestras (orificios u horadaciones; ver Figura 3D, E y G) de la PC se originan cuando algunos de los eventos de fusión de vesículas citocinéticas tienen lugar alrededor de las extensiones del retículo endoplásmico que atraviesan la zona CPAM durante la biogénesis de la PC y, probablemente, sean los precursores de los plasmodesmos (Fig. 3E y F) (12).

En el lumen de la PC en formación se depositan calosa, pectina, hemicelulosa y celulosa. La calosa es el polisacárido más abundante en la PC, pero su acumulación es transitoria y será reemplazada por celulosa cuando la PC madure. La pectina y hemicelulosa son sintetizadas en las cisternas del Golgi y transportadas en las vesículas citocinéticas (Fig. 4), mientras que la celulosa y calosa son sintetizadas en la cara luminal de la PC por acción de los complejos enzimáticos transmembranales celulosa sintasa y calosa sintasa, respectivamente (Fig. 5A), (10, 13). Progresivamente, estos polisacáridos van formando una densa capa fibrosa y planar que al concluir la citocinesis se modifica y constituye la pared celular que separa a las células hijas.

2) Componentes de la maquinaria molecular involucrada en la formación de la placa celular

La biogénesis y expansión de la PC es un proceso molecular complejo, cuyos participantes no han sido identificados en su totalidad. Sin embargo, nuestro conocimiento sobre los mecanismos generales del tráfico vesicular y de fusión de membranas ha sido de gran utilidad para entender la función de algunas proteínas identificadas al caracterizar mutantes afectadas en alguna etapa de la formación de la PC. Estas mutantes suelen presentar un fenotipo distintivo de célula binucleada y una citocinesis mal orientada o aberrante, lo que indica que no se concretó la separación física de las dos células hijas. La caracterización de estas mutantes, complementada con estudios de bioquímica y genética reversa, han permitido la identificación de una batería de proteínas de tráfico vesicular y fusión de membranas lo cual no es de sorprender, ya que la biogénesis de la PC depende de estas funciones celulares. En la Tabla 1 se ilustra la gama de proteínas asociadas a la biogénesis y expansión de la PC.

Hay eventos de tráfico vesicular post-Golgi que son requeridos para la formación de la PC y que proporcionan las vesículas citocinéticas que se generan en el TGN/EE y se desplazan hacia el sitio de formación de la PC. Las vesículas citocinéticas son de tipo vesículas recubiertas de clatrina o CCV (siglas en inglés de clathrin-coated vesicle), ver

figura 4. Esto ha sido evidenciado por estudios de microscopía electrónica, inmunolocalización y microscopía *in vivo* en los que se analizó la distribución subcelular de vesículas que incorporan subunidades de cadena ligera y pesada de clatrina (10, 14) y de la subunidad μ (μ) del complejo AP1 (AP1 μ), entre otras de las proteínas accesorias en la formación de CCV (Fig. 4). La inhibición de AP1 μ 2 provoca defectos en la citocinesis y genera células binucleadas (15). Entre las proteínas accesorias tipo Epsin que participan en la biogénesis de la PC se encuentra ECA1 (siglas en inglés de epsin-like clathrin adaptor1; ver Fig. 4) (16).

Unas de las primeras mutantes citocinéticas con defectos en la formación de la PC en ser caracterizadas fueron KNOLLE y KEULE (17, 18). KNOLLE/SYP111 codifica para una sintaxina (Qa-SNARE), específica de la citocinesis somática en plantas y esencial para la fusión de membranas durante la formación de la PC (Fig. 4). En la mecánica de fusión de vesículas mediada por SNAREs, se requiere la interacción entre 3 o 4 proteínas SNAREs, KNOLLE está presente en la membrana de la vesícula citocinética (membrana donadora) y las otras proteínas SNARE se encuentran en la membrana de la PC o membrana aceptora (Fig. 4). La evidencia experimental indica que KNOLLE puede formar dos complejos fusogénicos (complejos SNARE) diferentes, uno con Qbc SNARE SNAP33 y R-SNARE VAMP721/722 (siglas en inglés de vesicle associated membrane protein) (Fig. 4), y el otro con Qb-SNARE NPSN11, Qc-SNARE SYP71 y VAMP721/722, en ambos complejos KNOLLE contribuye a la fusión de membranas en la citocinesis (19). Por otro lado, uno de los mecanismos de regulación de la actividad de KNOLLE está mediado por su interacción con KEULE, una proteína de la familia SM (Sec1p/Munc18), cuya función es inhibir la asociación de KNOLLE con otras proteínas. La formación del complejo SNARE se favorece por el acercamiento de las membranas por fusionarse gracias a la acción de proteínas o complejos con una función tipo enlazante (tether, en inglés). En la formación de la PC participan dos complejos: TRAPP II (siglas en inglés de Transport Protein Particle II), constituido por las subunidades de TRAPI (Bet3, Bet5, Trs20, Trs23, Trs31, Trs33, and Gsg1/Trs85), Trs120 y Trs130 (20). Se ha encontrado que hay mutaciones en Trs120 y Trs130 que causan defectos en la citocinesis (20-22).

El segundo complejo con esta función es el exocisto (23) que se compone de las subunidades SEC3, SEC5, SEC6, SEC8, SEC10, SEC15, EXO70 y EXO84. Es de resaltar que en plantas hay 23 copias de genes EXO70, siendo EXO70A1 la que se localiza en la PC, al igual que SEC6. Por otro lado,

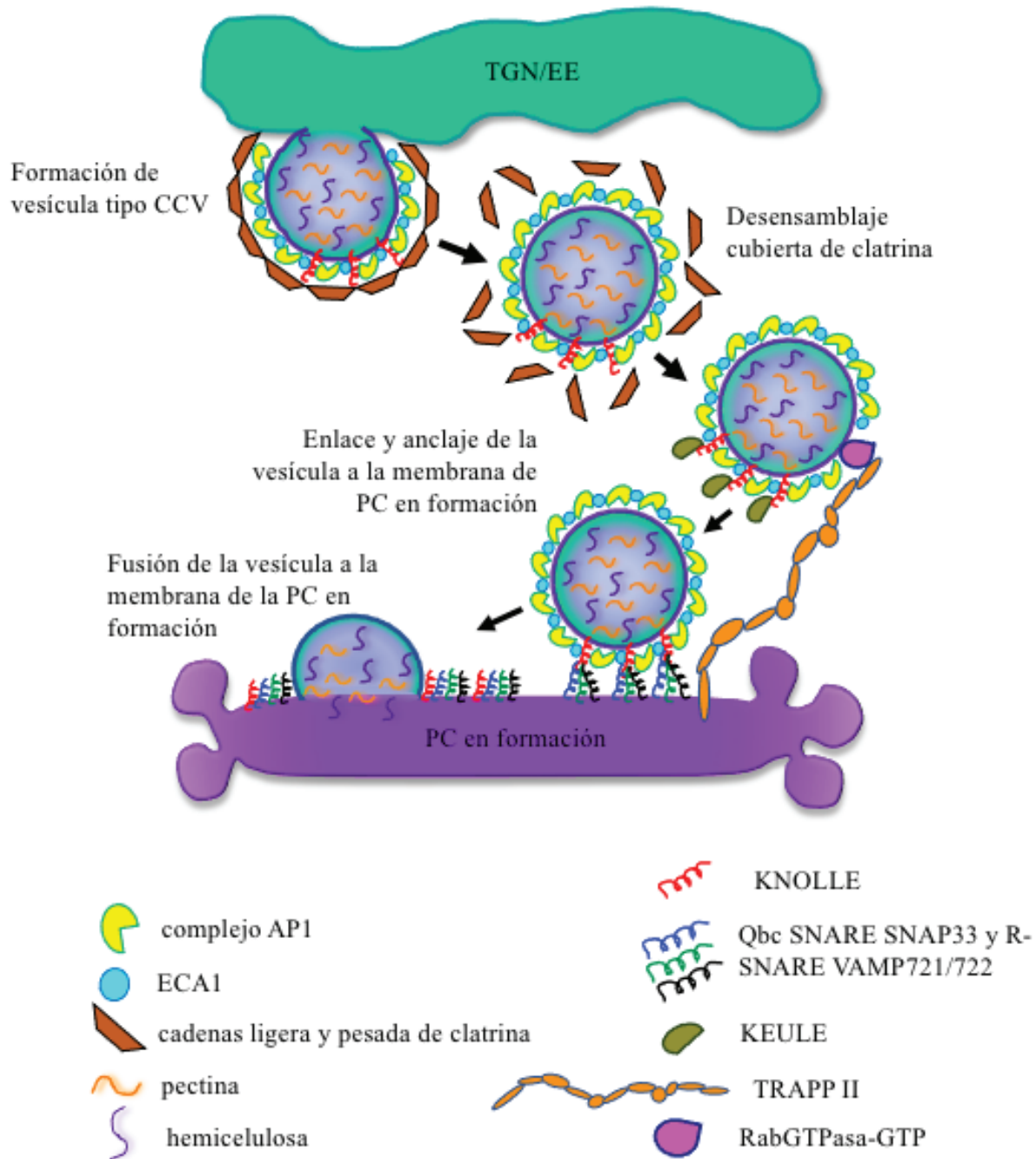


Figura 4. Esquema del tráfico vesicular desde el TGN hacia la placa celular (PC). La formación y expansión de la PC está mediada por vesículas de tipo vesículas recubiertas de clatrina o CCV (siglas en inglés de clathrin-coated vesicle) que se originan en TGN/EE y se desplazan hacia el sitio de ensamblaje de la PC. La fusión de estas vesículas citocinéticas aporta los componentes de la membrana de la PC y de la pared celular (polisacáridos pectina y hemicelulosa que se sintetizan en el aparato de Golgi). Las vesículas tipo CCV se componen de cadenas ligeras y pesadas de clatrina, proteínas adaptadoras (complejo AP1) y proteínas accesorias tipo Epsin, como ECA1. A la vesícula citocinética se incorpora KNOLLE, una proteína SNARE específica de la citocinesis vegetal y parte de la maquinaria de fusión de las membranas vesicular y PC. La fusión está mediada por el complejo SNARE conformado por KNOLLE y el trímero Qbc SNARE SNAP33 y R-SNARE VAMP721/722 presente en la membrana blanco o diana, en este caso de la PC. KEULE es una proteína citosólica que interactúa con KNOLLE para inhibir su interacción con otras proteínas SNARE, mientras que la interacción entre una RabGTPasa, asociada a la vesícula, y complejo enlazante TRAPP II, presente en la membrana de la PC, favorece el acercamiento de las membranas a fusionarse y la formación del complejo SNARE. El evento de fusión implica que la membrana vesicular pase a formar parte de la membrana de la PC y que las moléculas transportadas en la vesícula (p.e. hemicelulosa y pectina) sean depositadas en el lumen de la PC.

la ausencia de EXO70A1 o EXO84b causa defectos en el ensamblaje de la PC (20, 23). Ahora bien, la acción de los complejos TRAPPII y exocisto es secuencial, TRAPPII participa en la biogénesis de la PC (Fig. 4), mientras que el complejo exocisto está involucrado en la maduración de la PC (20).

Otros de los participantes esenciales para la formación y la fusión de vesículas son las GTPasas pequeñas, y los respectivos efectores, como las proteínas de activación llamadas GAP (siglas en inglés de GTPase-activating protein) y los factores de intercambio de GDP por GTP (GEF, por siglas en inglés de guanine nucleotide exchange factor), ver figura 5B (24). A la fecha, de las 57 RAB GTPasas expresadas en *Arabidopsis thaliana*, sólo RabA1,

A2 y A3 han sido reportadas con una función en el anclaje de vesículas a la membrana de la PC en formación (Fig. 4). Este anclaje es mediado por la interacción entre la Rab GTPasa, asociada a la membrana de la vesícula, y el complejo TRAPPII presente en la membrana aceptora (25, 26). Otra GTPasa asociada a la formación de la PC es ROP4 (27), perteneciente al grupo de GTPasas ROP (siglas en inglés de Rho of plants), específico de plantas. Respecto a las proteínas con actividad GEF, resalta el complejo TRAPII que, además de la función de enlazante de vesículas, contiene actividad de Rab GEF (28). En la Tabla 1 se citan algunas de las proteínas ARF-GEFs cuya función ha sido relacionada con la citocinesis en plantas se

TABLA 1
Maquinaria molecular involucrada en la formación de la PC en plantas

Proteínas	Mutantes	Función	Etapas en la que participan	Referencias
CLC2 AP1μ2 ECA1	<i>ap1m2-1</i>	Regular la formación de vesículas cubiertas por clatrina (CCV)	Biogénesis y maduración de la PC	36,15,16
KNOLLE VAMP721/722 SYP71	<i>knolle vamp721/vamp722 syp71</i>	Promover la fusión de vesículas en la PC	Biogénesis de la PC	18,19
KEULE	<i>keule</i>			17
TRAPPII (Trs120, Trs130)	<i>trs120-4 Trs130/club</i>	Regular el tráfico de salida del TGN	Biogénesis de la PC	20,21,23
EXO70A1, EXO84b	<i>exo70A1, exo84b</i>		Maduración de la PC	
RABA2/3, RABA1c, RABA1d, RABA1e ROP4	<i>Rab-A2a</i>	Regular la formación de vesículas	Biogénesis de la PC	25,26,27
GNOM	<i>emb30/gnom</i>	Promover la formación de vesículas	Posición de la PC	25,30,29
BIG1-4	<i>big1-4</i>	Reguladores del tráfico post-Golgi	Biogénesis de la PC	
Fragmoplastinas: DRP1A, DRP1E DRP2A, DRP2B	<i>drp1a, drp1e drp2a, drp2b</i>	Mediar la formación de CCV y remodelamiento de vesículas de la PC	Maduración de la PC	33,34
SH3P2	<i>sh3p2</i>	Reclutar a DRP1A a la PC y promover la tubulación de membranas de la PC	Maduración de la PC	35
TPLATE	<i>tplate</i>	Eventos de tráfico vesicular requeridos para el anclaje de la PC	Fusión de la PC con la membrana parental	36
Calosa sintasa: CaIS10/GSL8	<i>gsl8/massue/chor</i>	Participan en la deposición de calosa en la PC	Biogénesis de la PC	38
CESA1 KORRIGAN	<i>cesa1^{rsw1-20} kor1-2</i>	Participan en la deposición de celulosa en la PC	Biogénesis y maduración de la PC	39,40

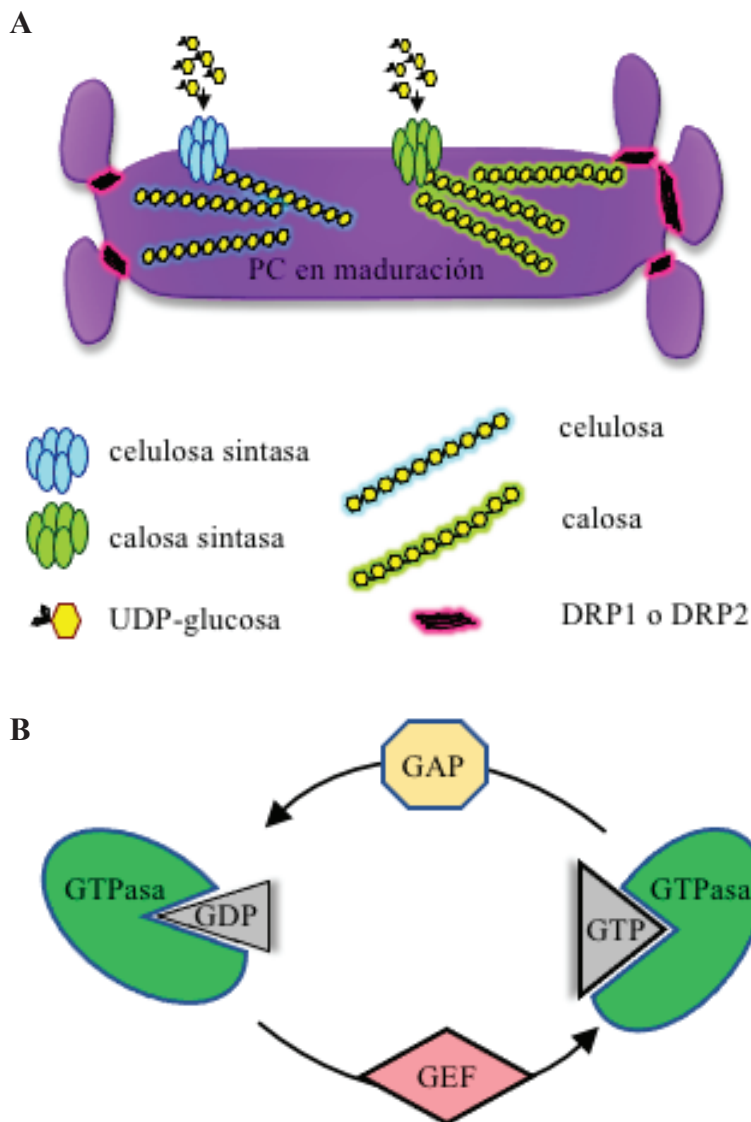


Figura 5. Maduración de la PC (A) y ciclo de activación/inactivación de las GTPasas (B). Un indicativo estructural de la maduración de la PC es la transición de una morfología de red tubular a una estructura planar. Esta remodelación morfológica involucra la escisión de fragmentos de membrana, y está mediada por la actividad constrictora de las proteínas DRP1 y DRP2, entre otras. Otra característica es la acumulación de los polisacáridos celulosa y calosa en el lumen de la PC. Durante la citocinesis, estos polisacáridos típicos de pared celular vegetal son sintetizados en la cara luminal de la PC por acción de los complejos enzimáticos transmembranales celulosa sintasa y calosa sintasa, respectivamente. Ambos complejos enzimáticos utilizan UDP-glucosa como sustrato, para sintetizar polímeros de glucosa unidos por enlaces β -1,3 (celulosa) o β -1,4 (calosa). **B** La participación de GTPasas pequeñas (Rab, Rho, entre otras) y la regulación de su ciclo de activación/inactivación son factores esenciales en el tráfico vesicular y la formación de la placa celular, entre otras. La función reguladora de GTPasas pequeñas oscila entre un estado inactivo (con unión a GDP), en general corresponde a una distribución citosólica, y un estado activo (con unión a GTP) en el que la enzima está asociada a una membrana, en este caso a la membrana de la vesícula. Para pasar de estado inactivo a uno activo, la GTPasa requiere la participación de una proteína efectora conocida como factor de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF, por sus siglas en inglés) que reemplaza el GDP por GTP. Por otro lado, para una eficiente hidrólisis de GTP, las GTPasas necesitan de su activación al asociarse a proteínas GAP que "aceleren" su actividad.

encuentran BIG1-4, involucradas en redireccionar el tráfico de vesículas de la ruta de reciclaje endocítico hacia la ruta que conecta el TGN/EE con la PC en formación (29). GNOM (ARF-GEF) involucrada en el reciclaje polar de algunas proteínas (como PIN1) desde el compartimento endosomal a la membrana plasmática (25,30) juega un papel importante durante la citocinesis, en particular durante la división asimétrica del cigoto durante la embriogénesis, la cual se ve afectada en mutantes *gnom* (31).

Los cambios morfológicos que presenta la PC durante su maduración son el efecto de la actividad GTPasa de proteínas relacionadas a dinaminas o DRPs (siglas en inglés de dynamin-related protein) y proteínas efectoras. Las DRPs son proteínas grandes, que funcionan como remodeladoras de las membranas, por ejemplo, la fragmoplastina DRP1 y DRP2 modulan la constricción de fragmentos de

membrana para dar la forma tubular a la PC nascente, o la escisión de fragmentos de membrana en la transición de la forma tubular a una estructura planar en la PC madura (Fig. 5A) (32, 33). La doble mutante *drp1A drp1e* presenta un fenotipo muy drástico y suele ser letal en embriones de Arabidopsis (34). Entre las proteínas efectoras de DRP1 se encuentra la proteína SH3P2 (acrónimo de SH3 domain-containing protein 2, ver Tabla 1), con dominios BAR y SH3 en el extremo N- y C-terminal, respectivamente. SH3P2 recluta a DRP1 para promover que dos vesículas fusionadas se conviertan en una estructura tubular en la etapa inicial de la biogénesis de la PC (35).

Otro de los componentes específicos de la maquinaria citocinética en células vegetales es TPLATE, una proteína tipo adaptina, la cual al final de la citocinesis, se recluta al borde de la PC en expansión y a la CDZ, específicamente en el sitio

o posición que ocupó la PPB (Fig. 3G). Una vez que la membrana de la PC hace contacto con la membrana plasmática parental, TPLATE se dispersa (36). De hecho, una baja expresión de TPLATE causa defectos en el anclaje de la PC a la membrana plasmática parental (36). Es de mencionar que en la célula en interfase TPLATE se localiza en la membrana plasmática y se ha demostrado que TPLATE es una de las ocho subunidades que conforman el complejo endocítico de proteínas adaptadoras TPC (siglas en inglés de TPLATE complex) (37).

Igualmente, los complejos enzimáticos transmembranales celulosa sintasa (CESA, por sus siglas en inglés) y calosa sintasa (CalS, por sus siglas en inglés) son parte de la maquinaria de biogénesis y maduración de la PC, (Fig. 5A). La actividad enzimática de CalS es de tipo β -1,3-glucano sintasa (GSL, por siglas en inglés Glucan Synthase-Like). En *A. thaliana* hay 12 genes que codifican para calosa sintasa (*CalS1-12* o *GSL1-12*), de los cuales CalS10/GSL8 (también referido como MASSUE o CHORUS, ver Tabla 1) es esencial para el ensamblaje de la membrana de la PC y la deposición de calosa al lumen de ésta. Mutaciones en *GLS8* presentan un fenotipo de PC plana, con retraso en la deposición de calosa y citocinesis incompleta (38). Asimismo, la síntesis de celulosa juega un papel importante durante la formación de la PC; CESA1 se sintetiza y organiza en la etapa temprana o túbulo-vesicular del ensamblaje de la PC (Fig. 5A). Mutaciones en *CESA1*, al igual que en *KORRIGAN* (endo-1,4-beta-D-glucanasa de la ruta de biosíntesis de celulosa) originan placas celulares incompletas (39, 40).

3) La citocinesis en algas carofitas: origen de estructuras tipo fragmoplasto y placa celular

Si bien la citocinesis centrífuga mediada por fragmoplasto es un mecanismo característico de las plantas terrestres (o embriofitas), algunas estructuras tipo fragmoplasto y PC también han sido observadas en algunos taxones de algas carofitas (Fig. 6), un grupo de algas verdes unicelulares o pluricelulares que se encuentran en hábitats de agua dulce. Estas peculiaridades se suman a las características celulares, morfológicas y filogenéticas que indican que las plantas terrestres iniciaron su historia evolutiva a partir de las algas carofitas, hace 470-450 millones de años durante el periodo Ordovícico (41, 42).

Las algas carofitas constituyen el grupo monofilético Estreptofita (Streptophyta) (41, 43), por lo que este grupo de algas también son llamadas algas verdes estreptofitas y están agrupadas en seis clases: Mesostigmatophyceae (Mesostigma-

tales), Chlorokybophyceae (Chlorokybales), Klebsormidiophyceae (Klebsormidiales), Charophyceae (Charales), Coleochaetophyceae (Coleochaetales) y Zygnematophyceae (Zygnematales).

El estudio de la división celular en Charales, Coleochaetales y Zygnematales resaltó que forman fragmoplasto durante la citocinesis (44). De manera que, las embriofitas y estos tres taxones forman el clado conocido como "Phragmoplastophyta", por la presencia del fragmoplasto durante la citocinesis (45, 46). No obstante, si bien presentan formación de una estructura tipo fragmoplasto, la citocinesis en estas clases de algas carofitas es peculiar (Fig. 6).

Las primeras observaciones de la citocinesis en algas Charales (*Chara fibrosa*) fueron reportadas por Pickett-Heaps (1967) (47). La ultraestructura de *C. fibrosa* y *C. zeylanica* en división mostró la existencia de una organización de MTs típica de fragmoplasto y una estructura tipo PC (Fig. 6A). El fragmoplasto es persistente en el sentido que no se desensambla conforme tienen lugar los eventos de fusión vesicular, los cuales se presentan de forma simultánea en todo el plano de división hasta cubrir la superficie que separará a las células hijas (Fig. 6A y D). En este sentido, la biogénesis de la PC no es centrífuga ya que no inicia en el centro de la célula, ni se expande de manera radial hacia la periferia de la célula. Otro aspecto interesante es que se observó la formación de plasmodesmos durante la citocinesis (47-49).

Las algas carofitas del orden Coleochaetales, representadas por los géneros *Coleochaete* y *Chaetosphaeridium*, crecen como una monocapa adherida al sustrato. Son células con abundantes vacuolas localizadas en la base de la célula, lo que confiere una cierta polaridad celular (basal/apical) (Fig. 6B). El estudio de la división celular en *Coleochaete obicularis* y *C. scutata*, principalmente (50, 51), mostró que la división puede ser circunferencial (periclinal), o bien, radial (anticlinal). En ambos casos, la citocinesis es dependiente de fragmoplasto y se genera una PC (Fig. 6B). Cuando la división radial ocurre en células con una vacuola grande, la citocinesis es polarizada, es decir, el fragmoplasto no se ensambla en el centro del plano de la división, sino que tiene lugar en la periferia apical de la célula (Fig. 6B y D) y la expansión de la PC procede de esta zona hacia la zona basal, vacuolada (50-52). La membrana de la PC se fusiona con la membrana plasmática apical, aún antes de concluir la expansión y, posteriormente, se fusiona con la membrana plasmática basal (51, 53). La actividad citocinética polarizada en estas algas cobra relevancia desde el punto de vista evolutivo, ya que se consideraba que éste era un

CITOCINESIS EN ALGAS CAROFITAS

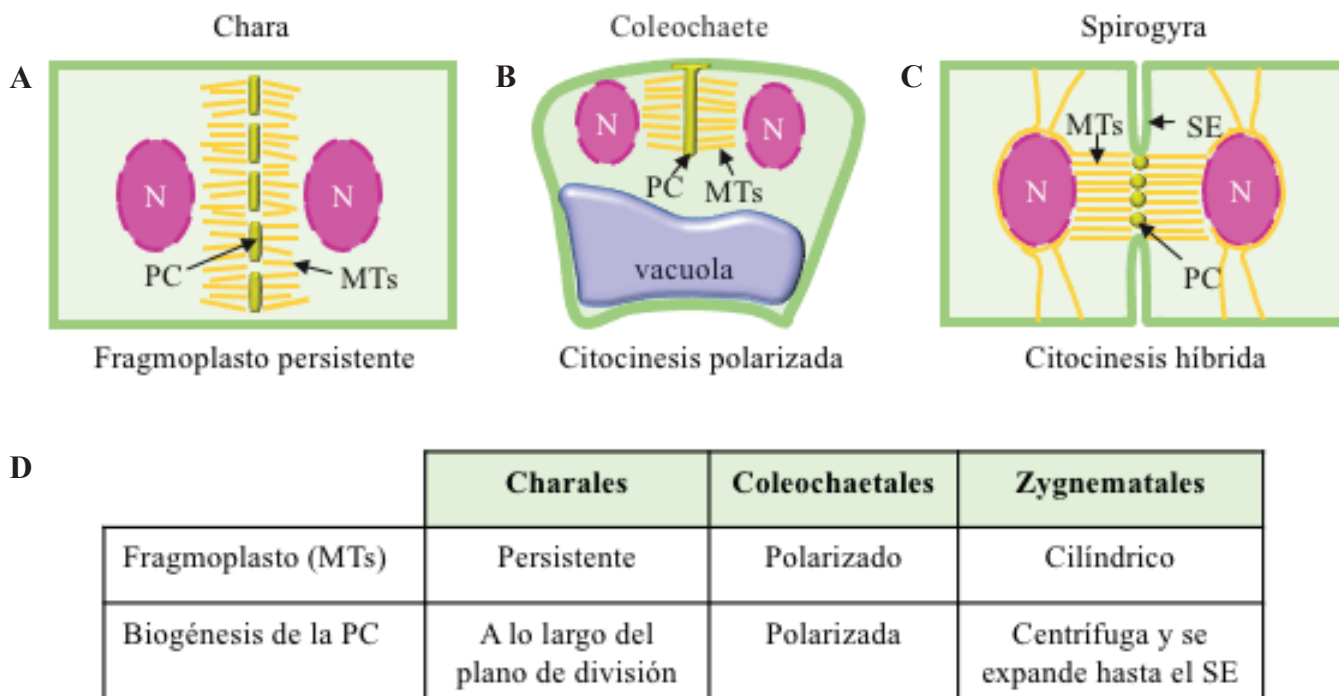


Figura 6. Citocinesis mediada por fragmoplasto en algas carofitas. A) Charales (género Chara), se caracterizan por tener una citocinesis que difiere a la de las plantas ya que el ensamblaje de la placa celular (PC) no ocurre de forma centrífuga, sino que tiene lugar de manera simultánea en diferentes zonas del plano de la división y el fragmoplasto persiste durante la formación de la PC; **B)** Coleochaetales (género Coleochaete), algas que pueden presentar una vacuola grande en la base de la célula. Cuando la división es radial o anticlinal, la vacuola provoca que el fragmoplasto se forme en una posición polar (apical periférica) del plano de la división, induciendo el ensamblaje y fusión de la PC a la membrana plasmática apical y después la PC se expande hasta llegar a la membrana plasmática basal. **C)** Citocinesis híbrida, se presenta en Zygnematales (género Spirogyra) e involucra dos mecanismos: un surco de escisión (SE) y una PC. El SE centrípeto da inicio a la citocinesis pero su crecimiento se detiene cuando hace contacto con los MTs del fragmoplasto cilíndrico, previamente ensamblado. Las vesículas alineadas en el centro del fragmoplasto cilíndrico se fusionan para formar la PC y culminar la citocinesis. **D)** Características de la citocinesis mediada por fragmoplasto en algas carofitas.

mecanismo exclusivo de la citocinesis en las células altamente vacuoladas, una característica estudiada en la planta modelo *A. thaliana* (54).

Finalmente, en el orden Zygnematales, Fowke y Pickett-Heaps (1969) (55) fueron los primeros en observar la citocinesis en el género Spirogyra, evidenciando la presencia de una estructura tipo-fragmoplasto cilíndrico, que algunos autores definen como un fragmoplasto rudimentario o en miniatura, que se forma durante la telofase (Fig. 6C) (55-57). Otra observación, muy interesante, fue que Spirogyra exhibe una citocinesis híbrida, en la que dos mecanismos citocinéticos están presentes: la formación de un surco de escisión (o septo) y la generación de una PC, ambas necesarias para la citocinesis (Fig. 6C y D). La formación del surco de escisión inicia durante la anafase y se extiende centrípetamente. En la


telofase, el crecimiento del surco de escisión se detiene cuando entra en contacto con el ensamble de MTs que conforman el fragmoplasto cilíndrico. Al concluir esta etapa, tiene lugar la biogénesis de la PC en el punto central del fragmoplasto y su expansión hasta concluir la citocinesis (55-57). El mecanismo de citocinesis híbrida también está presente en las algas carofitas de los géneros Mougeotia y Zygnema, ambos pertenecientes al orden Zygnematales (58, 59).

Algunos autores han sugerido que la estructura tipo-fragmoplasto rudimentario o en miniatura es el origen del fragmoplasto y representa un ejemplo de evolución *in statu nascendi* del fragmoplasto, una etapa intermedia en la evolución del fragmoplasto característico de las plantas (45, 55, 56).

Sin duda, las herramientas disponibles hoy en día serán la base para discernir los mecanismos mole-

culares de la mitosis y citocinesis en algas carofitas y reforzar la noción del origen del fragmoplasto y la PC. Un exhaustivo análisis molecular y celular comparativo de las maquinarias citocinéticas en algas carofitas *versus* las de las células vegetales será la próxima gran contribución al conocimiento de la historia evolutiva de las actuales plantas terrestres.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue parcialmente financiado por proyecto DGAPA-UNAM IN206118 otorgado a RSL y el otorgamiento de becas CONACyT a RDD (288601) y EMM (595064). 

REFERENCIAS

- Guertin DA, Trautmann S, McCollum D (2002) Cytokinesis in Eukaryotes. *Microbiol Mol Biol Rev* 66:155-178.
- Verma DP (2001) Cytokinesis and building of the cell plate in plants. *Annu Rev Plant Biol* 52:751-784.
- de Keijzer J, Mulder BM, Janson ME (2014) Microtubule networks for plant cell division. *Syst Synth Biol* 8:187-194.
- Jürgens G (2005) Cytokinesis in higher plants. *Annu Rev Plant Biol* 56:281-299.
- Van Damme D, Vanstraelen M, Geelen D (2007) Cortical division zone establishment in plant cells. *Trends Plant Sci* 12:458-464.
- Smertenko A, Hewitt SL, Jacques CN, Kacprzyk R, Liu Y, Marcec MJ, Moyo L, Ogden A, Oung HM, Schmidt S, Serrano-Romero EA (2018) Phragmoplast microtubule dynamics—a game of zones. *J Cell Sci* 131:1-11.
- Smertenko A (2018) Phragmoplast expansion: the four-stroke engine that powers plant cytokinesis. *Curr Opin Plant Biol* 46:130-137.
- LaMontagne ED, Heese A (2017) Trans-Golgi network/early endosome: a central sorting station for cargo proteins in plant immunity. *Curr Opin Plant Biol* 40:114-121.
- Nebenführ A, Frohlich JA, Staehelin LA (2000) Redistribution of Golgi stacks and other organelles during mitosis and cytokinesis in plant cells. *Plant Physiol* 124:135-151.
- Seguí-Simarro JM, Austin JR, White EA, Staehelin LA (2004) Electron tomographic analysis of somatic cell plate formation in meristematic cells of *Arabidopsis* preserved by high-pressure freezing. *Plant Cell* 16:836-856.
- Rosquete MR, Davis DJ, Drakakaki G (2018) The plant trans-golgi network: not just a matter of distinction. *Plant Physiol* 176:187-198.
- Nicolas WJ, Grison MS, Trépout S, Gaston A, Fouché M, Cordelières FP, Oparka K, Tilsner J, Brocard L, Bayer EM (2017) Architecture and permeability of post cytokinesis plasmodesmata lacking cytoplasmic sleeves. *Nat Plants* 3:1-11.
- Park E, Díaz-Moreno SM, Davis DJ, Wilkop TE, Bulone V, Drakakaki G (2014) Endosidin 7 specifically arrests late cytokinesis and inhibits callose biosynthesis, revealing distinct trafficking events during cell plate maturation. *Plant Physiol* 165:1019-1034.
- Van Damme D, Gadeyne A, Vanstraelen M, Inzéa D, Van Montagua M, De Jaegera G, Russinova E, Geelen D (2011) Adaptin-like protein TPLATE and clathrin recruitment during plant somatic cytokinesis occurs via two distinct pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 108: 615-620.
- Teh OK, Shimono Y, Shirakawa M, Fukao Y, Tamura K, Shimada T, Hara Nishimura I (2013) The AP-1 μ adaptin is required for KNOLLE localization at the cell plate to mediate cytokinesis in *Arabidopsis*. *Plant Cell Physiol* 54:838-47.
- Song K, Jang M, Kim SY, Lee G, Lee JG, Kim DH, Lee Y, Cho W, Hwang I (2012) An A/ENTH domain-containing protein functions as an adaptor for clathrin-coated vesicles on the growing cell plate in *Arabidopsis* root cells. *Plant Physiol* 159:1013-1025.
- Assaad FF, Mayer U, Wanner G, Jürgens G (1996) The KEULE gene is involved in cytokinesis in *Arabidopsis*. *Mol Gen Genet* 253:267-77.
- Lauber MH, Waizenegger I, Steinmann T, Schwarz H, Mayer U, Hwang I, Lukowitz W, Jurgens G (1997) The *Arabidopsis* KNOLLE protein is a cytokinesis-specific syntaxin. *J Cell Biol* 139:1485-1493.
- El Kasmi F, Krause C, Hiller U, Stierhof YD, Mayer U, Conner L, Kong L, Reichardt I, Sanderfoot AA, Jürgens G (2013) SNARE complexes of different composition jointly

- mediate membrane fusion in *Arabidopsis* cytokinesis. *Mol Biol Cell* 24:1593- 601.
20. Rybak K, Steiner A, Synek L, Klaeger S, Kulich I, Facher E, Wanner G, Kuster B, Zarsky V, Persson S, Assaad FF (2014) Plant cytokinesis is orchestrated by the sequential action of the TRAPPII and exocyst tethering complexes. *Dev Cell* 29:607- 20.
 21. Jaber E, Thiele K, Kindzierski V, Loderer C, Rybak K, Jürgens G, Mayer U, Söllner R, Wanner G, Assaad FF (2010) A putative TRAPPII tethering factor is required for cell plate assembly during cytokinesis in *Arabidopsis*. *New Phytol* 187:751-763.
 22. Thellmann M, Rybak K, Thiele K, Wanner G, Assaad FF (2010) Tethering factors required for cytokinesis in *Arabidopsis*. *Plant Physiol* 154:720-732.
 23. Fendrych M, Synek L, Pecenkova T, Toupalova H, Cole R, Drdova E, Nebesárová J, Sedinová M, Hála M, Fowler JE, Zársky V (2010) The *Arabidopsis* exocyst complex is involved in cytokinesis and cell plate maturation. *Plant Cell* 22:3053-65.
 24. Minamino N, Ueda T (2019) RAB GTPases and their effectors in plant endosomal transport. *Curr Opin Plant Biol* 52:61-68.
 25. Chow CM, Neto H, Foucart C, Moore I (2008) Rab-A2 and Rab-A3 GTPases define a trans-Golgi endosomal membrane domain in *Arabidopsis* that contributes substantially to the cell plate. *Plant Cell* 20:101-123.
 26. Davis DJ, McDowell SC, Park E, Hicks G, Wilkop TE, Drakakaki G (2015) The RAB GTPase RABA1e localizes to the cell plate and shows distinct subcellular behavior from RABA2a under Endosidin 7 treatment. *Plant Signal Behav* 11:1-4.
 27. Molendijk AJ, Bischoff F, Rajendrakumar CSV, Friml J, Braun M, Gilroy S, Palme K (2001) *Arabidopsis thaliana* Rop GTPases are localized to tips of root hairs and control polar growth. *EMBO J* 20:2779-2788.
 28. Jaber E, Thiele K, Kindzierski V, Loderer C, Rybak K, Jürgens G, Mayer U, Söllner R, Wanner G, Assaad FF (2010) A putative TRAPPII tethering factor is required for cell plate assembly during cytokinesis in *Arabidopsis*. *New Phytol* 187:751-763.
 29. Richter S, Kientz M, Brumm S, Nielsen ME, Park M, Gavidia R, Krause C, Voss U, Beckmann H, Mayer U, Stierhof YD, Jürgens G (2014) Delivery of endocytosed proteins to the cell-division plane requires change of pathway from recycling to secretion. *eLife* 3:1-4.
 30. Dhonukshe P, Baluška F, Schlicht M, Hlavacka A, Šamaj J, Friml J, Gadella TWJ (2006). Endocytosis of cell surface material mediates cell plate formation during plant cytokinesis. *Dev Cell* 10:137-150.
 31. Mayer U, Büttner G, Jürgens G (1993) Apical-basal pattern formation in the *Arabidopsis* embryo: studies on the role of the *gnom* gene. *Development* 117:149- 162.
 32. Gu X, Verma DPS (1997) Dynamics of phragmoplastin in living cells during cell plate formation and uncoupling of cell elongation from the plane of cell division. *Plant Cell* 9:157-169.
 33. Fujimoto M, Arimura SI, Nakazono M, Tsutsumi N (2008) *Arabidopsis* dynamin related protein DRP2B is co-localized with DRP1A on the leading edge of the forming cell plate. *Plant Cell Rep* 27:1581-1586.
 34. Kang BH, Busse JS, Bednarek SY (2003) Members of the *Arabidopsis* dynamin-like gene family, ADL1, are essential for plant cytokinesis and polarized cell growth. *Plant Cell* 15:899-913.
 35. Ahn G, Kim H, Kim DH, Hanh H, Yoon Y, Singaram I, et al (2017) SH3 domain containing protein 2 plays a crucial role at the step of membrane tubulation during cell plate formation. *Plant Cell* 29:1388-1405.
 36. Van Damme D, Gadeyne A, Vanstraelen M, Inzé D, Van Montagu MCE, De Jaeger G, Russinova E, Geelen D (2011) Adaptin-like protein TPLATE and clathrin recruitment during plant somatic cytokinesis occurs via two distinct pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:615-620.
 37. Gadeyne A, Sánchez-Rodríguez C, Vanneste S, et al (2014) The TPLATE adaptor complex drives clathrin-mediated endocytosis in plants. *Cell* 156:691-704.
 38. Thiele K, Wanner G, Kindzierski V, Jürgens G, Mayer U, Pachel F, Assaad FF (2009) The timely deposition of callose is essential for cytokinesis in *Arabidopsis*. *Plant J* 58:13-26.
 39. Miart F, Desprez T, Biot E, Morin H, Belcram K, Höfte H, Gonneau M, Vernhettes S (2014) Miart F, Desprez T, Biot E, et al. Spatio-temporal analysis of cellulose synthesis during cell plate formation in *Arabidopsis*. *Plant J* 77:71-84.
 40. Zuo J, Niu QW, Nishizawa N, Wu Y, Kost B, Chua NH (2000) KORRIGAN, an *Arabidopsis* endo-1,4- β -glucanase, localizes to the cell plate by polarized targeting and is essential for cytokinesis. *Plant Cell* 12:1137-1152.
 - Becker B, Marin B (2009) Streptophyte algae and the

- origin of embryophytes. *Ann Bot* 103:999-1004.
42. Szövényi P, Waller M, Kirbis A (2019) Evolution of the plant body plan. *Curr Top Dev Biol* 131:1-34.
 43. Timme RE, Bachvaroff TR, Delwiche CF (2012) Broad phylogenomic sampling and the sister lineage of land plants. *PLoS One* 7:1-12.
 44. López-Bautista JM, Waters DA, Chapman RL (2003) Phragmoplastin, green algae and the evolution of cytokinesis. *Int J Syst Evol Microbiol* 53:1715-1718.
 45. Buschmann H, Zachgo S (2016) The Evolution of Cell Division: From Streptophyte Algae to Land Plants. *Trends Plant Sci* 21:872-883.
 46. Nishiyama T, Sakayama H, de Vries J, Van Der Straeten D, Gould SB, Rensing SA (2018) The Chara Genome: Secondary Complexity and Implications for Plant Terrestrialization. *Cell* 174:448-464.
 47. Pickett-Heaps J (1967) Ultrastructure and Differentiation in *Chara* sp. II. Mitosis. *Aust J Biol Sci* 20:883.
 48. Cook ME, Graham LE, Botha CEJ, Lavin CA (1997) Comparative ultrastructure of plasmodesmata of Chara and selected bryophytes: Toward an elucidation of the evolutionary origin of plant plasmodesmata. *Am J Bot* 84:1169-1178.
 49. Cook ME, Graham LE, Lavin CA (1998) Cytokinesis and nodal anatomy in the charophycean green alga *Chara zeylanica*. *Protoplasma* 203:65-74.
 50. Marchant HJ, Pickett-Heaps JD (1973) Mitosis and cytokinesis in *Coleochaete scutata*. *J Phycol* 9:461-471.
 51. Cook ME (2004) Cytokinesis in *Coleochaete orbicularis* (charophyceae): An ancestral mechanism inherited by plants. *Am J Bot* 91:313-320.
 52. Brown RC, Lemmon BE, Graham LE (1994) Morphogenetic plastid migration and microtubule arrays in mitosis and cytokinesis in the green alga *Coleochaete orbicularis*. *Am J Bot* 81:127-133.
 53. Doty KF, Betzelberger AM, Kocot KM, Cook ME (2014) Immunofluorescence localization of the tubulin cytoskeleton during cell division and cell growth in members of the Coleochaetales (Streptophyta). *J Phycol* 50:624-639.
 54. Cutler SR, Ehrhardt DW (2002) Polarized cytokinesis in vacuolate cells of Arabidopsis. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:2812-2817.
 55. Fowke LC, Pickett-Heaps JD (1969) Cell division in Spirogyra. II. Cytokinesis. *J Phycol* 281:279-281.
 56. Mcintosh K, Pickett-heaps JD, Gunningt BES (1995) Cytokinesis in Spirogyra : Integration of Cleavage and Cell-Plate Formation. *Int J Plant Sci* 156:1-8.
 57. Sawitzky H, Grolig F (1995) Phragmoplast of the Green Alga Spirogyra Is Functionally Distinct from the Higher Plant Phragmoplast. *J Cell Biol* 130:1359- 1371.
 58. Pickett-Heaps JD, Wetherbee R (1987) Spindle function in the green alga Mougeotia: Absence of anaphase A correlates with postmitotic nuclear migration. *Cell Motil Cytoskeleton* 7:68-77.
 59. Bakker ME, Lokhorst GM (1987) Ultrastructure of mitosis and cytokinesis in *Zygnema* sp. (Zygnematales, Chlorophyta). *Protoplasma* 138:105-118.

DESCRIBIENDO LA BIODIVERSIDAD: TRABAJO DE LABORATORIO EN BIOLOGÍA MOLECULAR A TRAVÉS DE INVESTIGACIÓN GUIADA EN UN PROYECTO DE CÓDIGO DE BARRAS DE DNA*

Alma Rosa Villalobos-Arámbula & Dolores Marina Barragán Reynaga**

Departamento de Biología Celular y Molecular (CA-UdeG-44),
Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara, Zapopan, Jalisco, México.

**Autor de correspondencia correo E: avillal@cucba.udg.mx

RESUMEN

La documentación de la biodiversidad depende cada vez más de secuencias de DNA, un método conocido como código de barras de DNA (DNA Barcoding). Se analizan los resultados de las etapas del flujo de trabajo del laboratorio semi portátil del proyecto *Barcode BioMol UDEG (BBG)*, que constan de: extracción de DNA, amplificación de DNA por reacción en cadena de la polimerasa, purificación de amplicones, secuenciación de DNA y comparación con una base de datos. La participación del alumno requería formular preguntas, diseñar experimentos, recopilar y analizar datos para preparar un informe científico. Participaron 62 estudiantes, quienes además de iniciar el entrenamiento en técnicas de biología molecular, contribuyeron con 21 secuencias ITS del DNA ribosomal nuclear de hongos, dos de COI del DNA mitocondrial de hormigas y tres del DNA de cloroplasto, *rbcl*, *matK*, *trnH-psbA* de una planta, lo que permitió la determinación taxonómica de 24 ejemplares (11 a nivel de especie, dos cercanos a especie, 9 hasta género y un ejemplar a familia) y evidenció la obtención de habilidades científicas de los estudiantes.

ABSTRACT

Documentation of biodiversity is increasingly dependent of DNA sequences, a method known as DNA barcoding. The results of the workflow stages of the semi-portable of the Barcode BioMol UDEG (BBG) project are presented, which consist of: DNA extraction, amplification by polymerase chain reaction, purification of PCR products, DNA sequencing, and comparison with a database. Furthermore, they participated in the formulation of questions, experimental design, data collections, and analysis to prepare a scientific report. 62 students to get involved, who in addition to their training in molecular biology techniques, they contributed to 21 to ITS sequences from fungi, two COI from ants and three from a plant chloroplast DNA (*rbcl*, *matK*, and *trnH-psbA*), which allowed the taxonomic determination of 24 specimens (11 at the species level, two close to the species, 9 to the genus and one specimen to the family) and evidenced the achievement of scientific skills from the students.

PALABRAS

CLAVE:

Investigación
estudiantes
licenciatura,
código de barras,
biología
molecular.

KEY WORDS:

Undergraduate
research,
DNA-
Barcoding,
molecular
biology.

INTRODUCCIÓN

El trabajo de laboratorio de tipo expositivo, donde se siguen protocolos establecidos, involucra a los estudiantes en los tres procesos cognitivos inferiores (conocimiento, comprensión y aplicación) y pone poco énfasis en el pensamiento, la planificación, la interpretación de resultados, la discusión y la obtención de conclusiones. Mientras que en el trabajo de laboratorio a través de investigación guiada se permite la participación de los estudiantes a través de la formulación de problemas, el diseño experimental, la recopilación y el análisis de datos; ya que los estudiantes siguen un procedimiento proporcionado por el profesor que les dice qué hacer y qué datos recopilar, y luego el profesor los guía hacia el desarrollo de una comprensión general de los conceptos a través del análisis, evaluación e interpretación de datos y las discusiones posteriores al laboratorio (1, 2).

El uso de códigos de barras de DNA para documentar la biodiversidad es un tema de investigación adecuado para el trabajo de laboratorio de la asignatura de Biología Molecular por dos razones. 1) La mayoría de las especies de eucariotas permanecen sin identificarse, a pesar de 250 años de taxonomía (3), por lo que con el empleo de códigos de barras de DNA, los estudiantes pueden contribuir al conocimiento de la biodiversidad. 2) El flujo de trabajo se divide en etapas independientes (recolección de muestras, extracción de DNA, secuenciación de DNA y comparación con una base de datos), por lo que los alumnos pueden involucrarse en una etapa, en varias o en todo el proceso (3, 4). Además de que sirve para la comprensión de varios conceptos y técnicas que aborda la biología molecular.

La idea de los Códigos de Barras de la Vida surgió en 2003, donde se propuso el uso del gen mitocondrial citocromo c oxidasa I (COI) como marcador molecular para la identificación de los animales (5, 6). Actualmente se puede decir que es una pequeña secuencia estandarizada de un gen para la determinación taxonómica de toda la biodiversidad animal del planeta. Esta iniciativa promueve la elaboración de bases de datos con códigos de barras de DNA de todos los organismos (7). La base de datos Barcode of Life Data Systems (BOLD) tiene hasta la fecha más de 11 millones (11 974 585, enero 2021) de registros de plantas, animales, hongos y protistas (https://www.boldsystems.org/index.php/TaxBrowser_Home). En relación con los códigos de barras de DNA (DNA-Barcode) utilizados en plantas, las bajas tasas de sustitución del DNA mitocondrial (mtDNA) han llevado a la búsqueda de regiones alternativas para usarlas como códigos de barras. El Plant Working Group del Consortium

for the Barcode of Life (CBOL) en 2009 recomienda la combinación de dos *loci* de DNA de cloroplasto, *rbcl* (RuBisCo - Ribulosa-1,5-bifosfato carboxilasa oxigenasa - subunidad grande) y *matK* (maturasa K) como código de barras para identificar especímenes y contribuir al descubrimiento de especies de plantas. RuBisCo, la proteína más abundante en la tierra, cataliza el primer paso de la fijación de carbono, mientras que la maturasa K codifica una proteína que ayuda a la edición del RNA (8). En hongos, la región espaciadora interna transcrita (ITS) del DNA ribosomal nuclear (nrDNA) es el marcador principal propuesto como código de barras (9).

El objetivo de este trabajo es presentar los resultados del flujo de trabajo del laboratorio semi portátil con investigación guiada a través del proyecto *Barcode BioMol UDEG (BBG)*, obtenidos por estudiantes de la asignatura de Biología Molecular de la Licenciatura en Biología de la Universidad de Guadalajara (UdeG).

METODOLOGÍA

Grupo de trabajo

Se trabajó con estudiantes de los grupos de la clase de Biología Molecular en 2019B y 2020A a quienes al inicio del curso se les invitó a participar en el proyecto BBG a través de una charla explicativa, los alumnos se comprometieron a trabajar con muestras de hongos, hormigas y plantas como parte del trabajo de laboratorio de la clase y contribuir con datos para el proyecto BBG.

Con el fin de aprovechar los recursos y la experiencia de profesores de tres laboratorios: Laboratorio de Docencia de la Academia de Biología Molecular y Genética (LABMyG), Laboratorio de Genética y Ecosistemática Molecular y Funcional (LGEMoF) y Laboratorio de Micología (LM), todos del Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Ambientales (CUCBA), se implementó un programa de laboratorio semi portátil para llevar a cabo el trabajo de laboratorio a través de investigación guiada, en el proyecto BBG. Esto permitió efectuar el trabajo sin interrupciones, ya que cuando el LABMyG no estaba disponible, los experimentos se llevaron a cabo en el aula de clase.

Descripción del flujo de trabajo de laboratorio

Materiales estudiados

Para llevar a cabo este trabajo, se incluyeron 30 especímenes de hongos de los herbarios Luz María Villareal de Puga, Instituto de Botánica, Universidad de Guadalajara (IBUG) e Instituto de Ecología, Xa-

lapa (XAL). Los ejemplares de hongos depositados en IBUG estaban determinados únicamente hasta género o en algunos casos hasta orden (Boletales), con excepción de dos que fueron determinados morfológicamente hasta especie (BF6 y BF14 en la Tabla 1); mientras que los ejemplares de XAL

estaban determinados hasta género (Tabla 1). Se trabajaron también, cuatro muestras de hormigas parasitadas por *Ophiocordyceps* spp. con ejemplares de respaldo depositados en la Colección Entomológica del Centro de Estudios en Zoología de CUCBA y una planta del género *Toona* tomada del herbario

TABLA 1

Datos de colectas, resultados de la comparación entre las secuencias obtenidas y las existentes en la base de datos de GenBank y determinación taxonómica (de acuerdo al % de diferencia con alguna secuencia de GenBank y el % de cobertura). BF1–12 y BI1–2 material trabajado en 2019B y BF 8a, BF13–19 y My37–47 en 2020A. Resultados con ITS rDNA en BF y My; y COI en BI. V. Ramírez-Cruz (VRC), O. Castro-Jáuregui (OCJ), M. Santos-García (MSG), A. Cortés-Pérez (ACP), C. Ballesteros-Aguirre (CBA).

Muestra	Especie	Phylum	Orden	Colector, Estado, Año Colecta	Mejor Resultado Blast en GenBank	Identidad (%)	Determinación Taxonómica	Coertura %	Diferencia %
BF 1	<i>Entoloma</i> sp.	Basidiomycota	Agaricales	VRC 3523 Jal 2019	<i>Entoloma lampropus</i>	94.37	Género	96	5.63
BF 2	<i>Entoloma</i> sp.	Basidiomycota	Agaricales	VRC 3525 Jal 2019	<i>Pluteus</i> sp.	93.29	Género	98	6.71
BF 3	<i>Mycena</i> sp.	Basidiomycota	Agaricales	VCR 3524 Jal 2019	<i>Mycena chloroxhanta</i>	93.88	Género	96	6.12
BF 4	<i>Polyporus</i> sp.	Basidiomycota	Polyporales	VRC 3526 Jal 2019	<i>Polyporus udus</i>	98.36	Especie < 3.1 %	53	1.64
BF 5	<i>Micropsalliota</i> sp.	Basidiomycota	Agaricales	OCJ 638 Jal 2019	<i>Micropsalliota subalba</i>	95.47	Género	98	4.53
BF 6	<i>Oudemansiella canarii</i>	Basidiomycota	Agaricales	VRC 3651 Oax 2019	<i>Oudemansiella canarii</i>	97.81	Especie < 3.1 %	97	2.19
BF 7	—	Basidiomycota	Boletales	VRC 3655 Oax 2019	Boletales sp.	97.67	Especie < 3.1 %	96	2.33
BF 10	<i>Oligoporus</i> sp.	Basidiomycota	Polyporales	VRC 3656 Oax 2019	<i>Abortiporus biennis</i>	99.68	Especie < 3.1 %	88	0.32
BF 11	<i>Suillus</i> sp.	Basidiomycota	Boletales	VRC 3642 Oax 2019	<i>Boletus quercophilus</i>	98.78	Especie < 3.1 %	94	1.22
BF 12	—	Basidiomycota	Boletales	VRC 3636 Oax 2019	Boletaceae	93.44	Familia	97	7.18
BF 13	<i>Omphalina</i>	Basidiomycota	Agaricales	VRC 3633 Oax 2019	<i>Gerronema</i> sp.	97.23	Especie < 3.1 %	95	2.77
BF 14	<i>Laccaria laccata</i> var. <i>trichodermophora</i>	Basidiomycota	Agaricales	VRC 3585 Oax 2019	<i>Laccaria laccata</i>	96.02	Cercano a especie	98	3.98
BF 15	<i>Hygrocybe</i>	Basidiomycota	Agaricales	VRC 3596 Oax 2019	<i>Hygrocybe miniata</i>	92.97	Género	95	7.03
BF 17	<i>Callistosporium</i>	Basidiomycota	Agaricales	MSG 482 Oax 2018	<i>Tricholoma equestre</i>	96.25	Cercano a especie	94	3.75
BF 18	<i>Entoloma</i>	Basidiomycota	Agaricales	MSG 91 Oax 2018	<i>Entoloma subsinuatum</i>	94.99	Género	99	5.01
BF 19	<i>Phylloporus</i>	Basidiomycota	Boletales	MSG 60 Oax 2018	<i>Phylloporus alborufus</i>	98.10	Especie < 3.1 %	97	1.9
My 39	<i>Mutinus</i>	Basidiomycota	Phallales	ACP 1951 Ver 2018	<i>Mutinus</i> sp.	99.06	Especie < 3.1 %	86	0.94
My 42	<i>Phytocordyceps</i> sp.	Ascomycota	Hypocreales	ACP 2033 Ver 2019	<i>Claviceps cinodontis</i>	90.50	Género	87	9.5
My 43	<i>Lepidostroma</i> sp.	Basidiomycota	Lepidostromatales	ACP 1994 Ver 2019	<i>Lepidostroma winklerianum</i>	99.82	Especie < 3.1 %	84	0.18
My 46	<i>Pseudocolus</i>	Basidiomycota	Phallales	ACP 1916 Ver 2018	<i>Clathrus arqueri</i>	91.39	Género	99	8.61
My 47	<i>Pseudocolus</i>	Basidiomycota	Phallales	ACP 1692 Ver 2016	<i>Clathrus arqueri</i>	93.08	Género	100	6.92
BI 1	<i>Camponotus atriceps</i>	Arthropoda	Hymenoptera	CBA sn Jal 2018	<i>Camponotus</i> sp.	93.89	Especie	98	6.11
BI 2	<i>Camponotus striatus</i>	Arthropoda	Hymenoptera	CBA sn Jal 2018	<i>Camponotus</i> sp.	95.33	Especie	95	4.67

IBUG. Antes de la extracción de DNA, las muestras (trozos pequeños de entre 10-50 mg del píleo de basidiomas deshidratados o de hoja deshidratada; hormiga completa) se colocaron en microtubos de 2.0 mL (tipo Eppendorf) y se trituraron con una esfera de acero en el TissueLyser LT Marca QIAGEN.

Secuencias de DNA

El DNA genómico de todas las muestras se aisló mediante el método de extracción con sales (10), con las siguientes modificaciones: PVP (MW 10,000, Sigma) al 1 % en amortiguador salino, incubación a 65°C por 20-30 min y precipitación en isopropanol a - 20°C toda la noche. Para determinar la integridad, cantidad y pureza del DNA aislado se utilizó un gel de agarosa al 0.8 o 1 %, donde se cargaron y corrieron 5 μ L de la muestra de DNA genómico con 2 μ L de la mezcla amortiguador de carga 6 X y GelRed marca Biotum (98 μ L y 2 μ L, respectivamente). A partir de los resultados del corrimiento electrofo-

rético (Fig. 1), que permitió en algunas muestras la determinación aproximada de la concentración de DNA en ng/ μ L, se prepararon diluciones (10-50 ng/ μ L) o alícuotas de las muestras de DNA para la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) descritas en la Tabla 2.

En el caso de los hongos se amplificaron por PCR las regiones ITS y la subunidad ribosomal grande (LSU), aunque la primera es la que se utiliza como código de barras oficial en muchos casos el LSU del nrDNA es útil en la identificación fúngica si se usa en combinación con ITS (11). En el caso de las hormigas la región amplificada fue COI y en la planta las regiones amplificadas fueron rbcL, matK, trnH-psbA e ITS (por cuestiones de extensión, no se presenta el trabajo de laboratorio de la muestra BP1). Para la amplificación por PCR de las tres regiones de DNA se utilizaron tanto cebadores universales como específicos para hongos e insectos. La región ITS (ITS1, 5.8S e ITS2) se amplificó con los pares de cebadores ITS1F/ITS4S (12, 13); la región 5' de

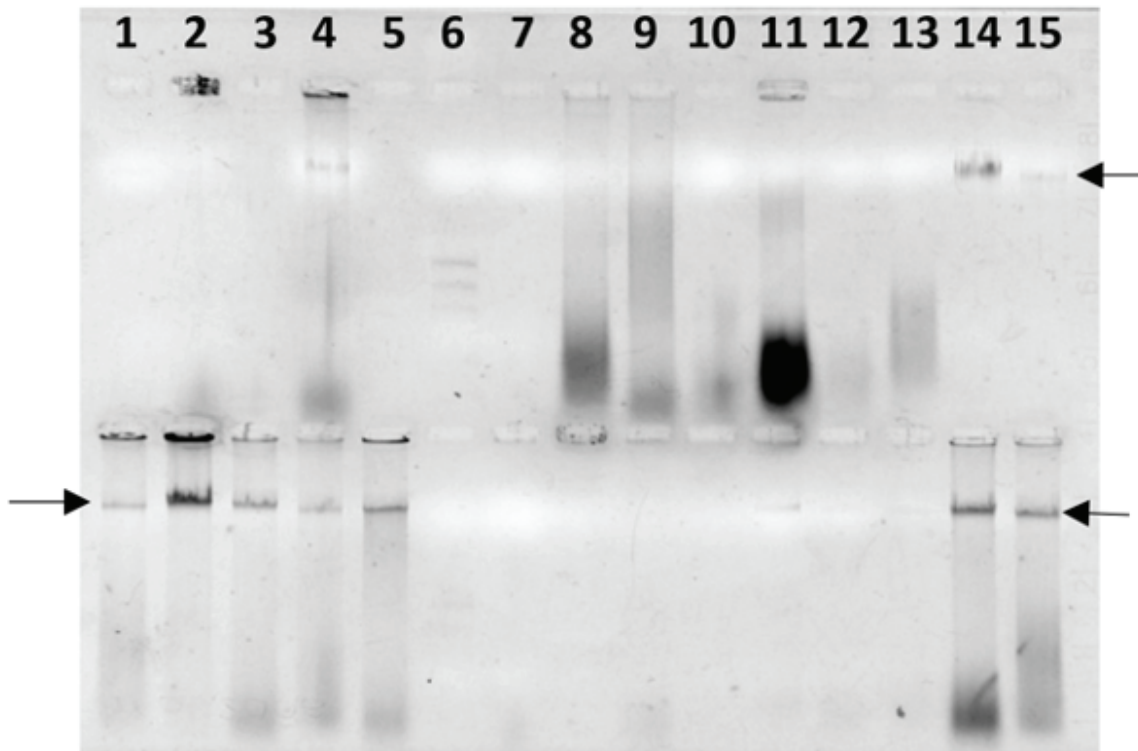


Figura 1. Electroforesis en gel de agarosa al 1 % para observar integridad, cantidad y pureza del DNA genómico aislado por estudiantes del Calendario 2020A. La flecha indica las bandas de DNA íntegro (pozos 14 y 15 en el carril 1 y pozo 11 en el carril 2 con una banda muy débil de DNA íntegro o de alto peso molecular), también se indican aquellas muestras de DNA que además de tener la banda de DNA íntegro o DNA no degradado (señalado por la flecha) tienen un camino luminoso lo que indica DNA altamente degradado (pozos 1-5 y 14-15 del carril 2). Los números en el carril 1 se refieren a los pozos y corresponden a las muestras de DNA cargadas según la Tabla 2. En los pozos 6 de cada carril se cargó el marcador de DNA (Marcador EZ Load Precision Molecular Mass Ruler - Biorad) solo se observan las primeras tres bandas de 1 kb/100 ng, 700 pb/70 ng y 500 pb/50 ng en el primer carril (las bandas de 200 pb/20 ng y de 100 pb/10 ng no se observan).

TABLA 2

Resultados de integridad, cantidad y pureza del DNA genómico de las muestras trabajadas en 2020A. ND = Banda de DNA íntegro No-Degradado, MD = Banda gruesa de DNA Medianamente-Degradado, AD = Camino luminoso de DNA Altamente Degradado, SB = Sin rastros de DNA en el carril del gel. Se incluyen los datos para la preparación de alícuotas o de diluciones de DNA para la PCR.

Carril 1				Dilución DNA	
Pozo	# Diario	DNA	Resultado	dH ₂ O	DNA
1	1	BI 3	ND _{25ng/MI}	—	10 µL
2	2	BF 8c	SB – Banda RNA débil al fondo del pozo	—	10 µL
3	2a		SB (se salió la muestra del pozo durante la carga)		
4	3	BF 13	Por error se cargaron en el mismo pozo las muestras 3 y 4	—	10 µL
5	4	BF 14	—	—	10 µL
6	M		Tres bandas: 1000pb/100ng, 700pb/70ng, 500pb/50ng		
7	5	BF 15	SB	—	10 µL
8	6	BF 16	ND–MD/AD – Banda RNA intensa al fondo del pozo	5 µL	5 µL
9	7	BF 17	ND–MD/AD – Banda RNA intensa (se cargó poca muestra)	5 µL	5 µL
10	8	BI 4	AD–Banda RNA al fondo del pozo	—	10 µL
11	9	BF 18	ND–MD/AD – Banda RNA intensa al fondo	5 µL	5 µL
12	10	BF 19	ND–MD/AD – Banda RNA intensa al fondo	5 µL	5 µL
13	10a		ND–MD/AD – Banda RNA intensa al fondo		
14	Control		ND _{350ng/µL}		
15	Control		ND _{100ng/µL}		

Carril 2				Dilución DNA	
Pozo	# Diario	DNA	Resultado	dH ₂ O	DNA
1	11	My 37	ND _{100ng/µL} –MD/AD – Banda RNA	5 µL	5 µL
2	12	My 38	ND _{400ng/µL} –MD/AD – Banda RNA	8.5 µL	1.5 µL
3	12 ^a		ND _{150ng/µL} –MD/AD – Banda RNA		
4	13	My 39	ND _{100ng/µL} –MD/AD – Banda RNA (se cargó poca muestra)	5 µL	5 µL
5	14	My 40	ND _{200ng/µL} –MD/AD – Banda RNA	7.5 µL	2.5 µL
6	M		Error al cargar el marcador		
7	15	My 41	SB – Banda RNA	—	10 µL
8	16	My 42	SB	—	10 µL
9	17	My 43	ND _{25ng/µL} – RNA (se cargó poca muestra)	—	10 µL
10	18	My 44	SB (se cargó poca muestra)	—	10 µL
11	19	My 44a	ND _{100ng/µL}		
12	19 ^a		ND _{25ng/µL}	5 µL	5 µL
13	20	My 45	ND _{25ng/µL}	—	10 µL
14	21	My 46	ND _{350ng/µL} –MD/AD – Banda RNA	8.5 µL	1.5 µL
15	22	My 47	ND _{250ng/µL} –MD/AD – Banda RNA	8.5 µL	1.5 µL

LSU con los pares LROR/ LR5 y LRO/LR7 (14) y COI con el par LCO1490/ HCO2198 (15). La reacción de PCR se llevó a cabo en un volumen de 52 o 54 µL con: 50 µL de mezcla PCR (6 µL amortiguador 10 X [1.1 X final], 3 µL MgCl₂ 50 mM [2.7 mM final], 3 µL dNTP's 5 mM [0.3 mM final], 3 µL BSA 2 µg/µL [0.1

final] y 35 µL dH₂O), 1 o 2 µL de mezcla cebadores-Taq (0.5 o 1 µL de cada cebador 10 µM y 0.15 µL de TaqPol Platinum [5 U/µL]) y 1 o 2 µL del DNA molde (10-50 ng/µL). Las condiciones de amplificación para ITS incluyeron: desnaturalización inicial 95°C por 3 min, 25 ciclos de desnaturalización 95°C por

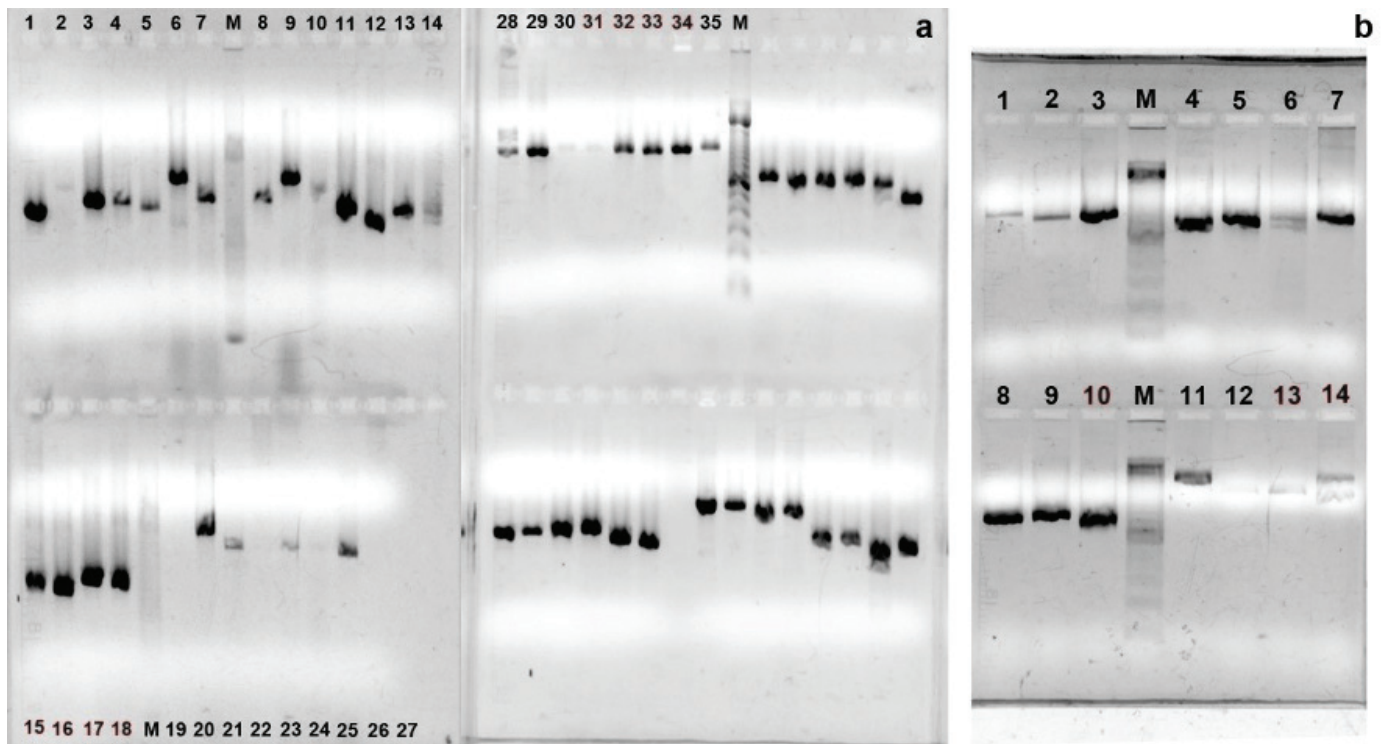


Figura 2. Electroforesis en gel de agarosa de productos de PCR (34 muestras – Tabla 2) y amplicones purificados con Columnas GFX (14 muestras – Tabla 3). a) Corrimiento electroforético de productos de PCR. b) Corrimiento electroforético de productos de PCR purificados con columnas GFX. M = Marcador de 100 pb. Nota: Fotografía editada, contribución del Equipo 5.

1 min, alineación 50°C por 45 seg, extensión 72°C por 2 min; 15 ciclos de 95°C por 1 min, 50°C por 45 seg, 72°C por 2 min y un incremento de 5 seg cada ciclo; extensión final 72°C por 10 min. Para LSU y COI: 94°C por 4 min, 34 ciclos de 95°C por 1 min, 52°C por 90 seg, 72°C por 2 min, 72°C por 10 min. Para la observación y análisis de los productos amplificados, se cargaron 5 μ L de producto de PCR con 2 μ L de la mezcla del amortiguador de carga 6 X y GelRed en un gel de agarosa al 1.5 % (Fig. 2). Como marcador de DNA se utilizó la escalera de 100 pb (Invitrogen).

De acuerdo con los resultados de los amplicones obtenidos (Fig. 2 y Tabla 3), se purificaron los productos de PCR con dos protocolos (siguiendo las instrucciones del fabricante): columnas GFXs (GE) y enzima ExoSAP-IT (Applied Biosystems). Los productos purificados con columnas GFXs (4 μ L producto GFX con 2 μ L de la mezcla de amortiguador 6 X y GelRed) se corrieron en un gel de agarosa al 2 % (Fig. 2 y Tabla 3). Los productos de PCR purificados se mantuvieron congelados hasta el momento en que se enviaron al servicio de secuenciación de la Universidad de Arizona EUA. La calidad de las secuencias recibidas se determinó con el programa Chromas 2.6.6 (<http://technelysium.com.au/wp/>

chromas/). Las secuencias de DNA de buena calidad (Fig. 3a) se compararon con las existentes en la base de datos de GenBank® (16), a través de BLAST® [(Basic Local Alignment Search Tool (17)].

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante este primer año los alumnos trabajaron en parejas, cada par procesó una muestra para extracción de DNA, y el flujo de trabajo se llevó a cabo en siete sesiones de laboratorio de 90 min en 5 equipos de tres o cuatro parejas. Los alumnos efectuaron actividades antes y después del laboratorio, al diseñar sus experimentos, registrarlos en las bitácoras y consultar los fundamentos de las técnicas de biología molecular y los protocolos en el Curso de Biología Molecular de ARVA en la plataforma Moodle de CUCBA. Durante 2019B y 2020A, 27 y 35 alumnos, respectivamente, participaron en el proyecto *BBG* bajo la dirección de ARVA. En este primer año de prueba del proyecto *BBG*, los alumnos no recolectaron las muestras, sino que fueron proporcionadas por el LM en los microtubos para evitar problemas de contaminación. En total se procesaron 35 especímenes; 30 hongos (*BF* y *My*), cuatro hormigas (*BI*) y una planta (*BP*) en los dos

semestres (Tabla 1). En este artículo presentamos solo los resultados de extracción de DNA, PCR y purificación de los productos de PCR del semestre 2020A (Tablas 2 y 3, Fig. 1 y 2).

Los protocolos de extracción y purificación de DNA, efectuados en dos sesiones permitieron extraer DNA genómico en cantidad y calidad suficiente para la reacción de PCR. Como puede observarse en la figura 1, la electroforesis horizontal en gel de agarosa al 1 % permitió evaluar el estado físico del DNA, esto es, determinar si estaba degradado y si contenía sales, proteínas o RNA. Además, al incluir una muestra control y un marcador de DNA con bandas de DNA de tamaño y concentración conocida, fue posible determinar la cantidad de DNA (Tabla 2). Los estudiantes llevaron a cabo actividades de entrenamiento de análisis de bandas de diferentes corrimientos electroforéticos de muestras de DNA genómicos, lo que les permitió describir los resultados de integridad, cantidad y pureza obtenidos de sus propias muestras de DNA y preparar las diluciones del DNA para la reacción de PCR en la cuarta sesión (Tabla 2). La PCR se llevó a cabo en dos sesiones; en una amplificaron las diferentes regiones de códigos de barra y al día siguiente comprobaron la amplificación (Fig. 2a). En la séptima y última sesión purificaron los productos de PCR (Fig. 2b). El análisis de la calidad de las secuencias y la comparación en Blast se llevó a cabo de manera demostrativa.

A pesar de que en 2019B se modificó el tiempo de incubación en el amortiguador salino de extracción de 60 a 30 min y en 2020A se bajó a 20 min, no hay tiempo suficiente para la transferencia del sobrenadante y precipitación de DNA con isopropanol en una sesión de laboratorio de 90 min, considerando además que es la primera sesión y a los estudiantes les toma más tiempo organizar y efectuar su trabajo. Por lo que se recomienda incubar en amortiguador de lisis salino toda la noche, lo que permitirá contar con una sesión extra para discutir los conocimientos detrás de cada etapa de la extracción de DNA y revisar las bitácoras individuales.

En todas las muestras se consiguió amplificar al menos una región de DNA (Tabla 3 y Fig. 2 para 2020A), lo que nos permite confirmar que el protocolo de extracción de DNA utilizado es el adecuado y que los alumnos han adquirido las habilidades en las técnicas de laboratorio y en el diseño de sus experimentos. El resultado de amplificación podría haberse mejorado al probarse diferentes combinaciones de cebadores, temperaturas de hibridación en la PCR y diferentes concentraciones de DNA. Sin embargo, el objetivo para el primer año del proyecto era llevar a cabo todo el flujo de trabajo de laboratorio para comprobar si era factible efectuarlo

con los medios existentes en el LABMyG, o con los del LGEMoF portátiles que se trasladaron al aula de clases y de la manera más simple posible.

Se enviaron a secuenciar 31 muestras (28 de hongos, 2 de hormigas y una de planta), ya que como se observa en la Tabla 3 la muestra BF16 resultó con amplificación inespecífica para ITS y My 45 no amplificó. Así en la Tabla 1 solo se describen las 23 muestras de las 24 que fue posible comparar las secuencias con las existentes en las bases de datos de GenBank® (20 Basidiomycota, 1 Ascomycota y 2 Arthropoda). Ya que al analizar los electroferogramas de las secuencias ITS, en tres muestras (BF8a, My37 y My40) no se obtuvieron secuencias de calidad para someter al análisis con Blast (Fig. 3b), y en cuatro (BF9, My38, My41 y My44) se observó duplicidad de la señal (Fig. 3c), debido quizás a la amplificación simultánea de otros fragmentos de DNA existentes en la muestra, procedentes de parásitos, contaminación o por ser las muestras heterocigotas.

En el caso de la identificación con la región ITS de los hongos, en particular de Basidiomycetes, se ha generalizado que si dos secuencias difieren en menos del 3 %, normalmente se consideran de la misma especie (18). Cabe señalar que en algunos casos este 3 % no aplica, ya que puede ser muy alto o muy bajo, de acuerdo con el grupo de hongos del que se trate. Por ello, la determinación basada únicamente en la similitud de las secuencias debe tomarse con cautela y acudir a una corroboración taxonómica que incluya caracteres morfológicos, además de los datos moleculares (19). Se sabe también que hay variación intraespecífica e intra-individual (entre basidiomas de un mismo ejemplar) y ello complica los intentos automatizados de determinación de especies (20, 21). En el caso de los Ascomycota se ha establecido un porcentaje de variabilidad promedio en la región ITS de 1.96% (11). En relación con las muestras secuenciadas, como se observa en la Tabla 1, nueve ejemplares (BF4, BF6-7, BF10-11, BF13, BF19 My39 y 43) pueden ser asignados a una especie a través de ITS, ya que difieren en menos del 3.1 % con alguna secuencia de GenBank. Sin embargo, uno de ellos, My39 coincidió con una secuencia que solo está determinada como *Mutinus* sp. en GenBank. Dos ejemplares (BF14 y BF17) se consideran cercanos a una especie, ya que tienen diferencias de poco más del 3 % (3.75–3.98). Nueve especímenes, con una similitud entre 4.2–11.75%, se pueden asignar a algún género (BF1-3, BF5, BF15, BF18, My42, 46 y 47) y uno (BF12) permite asignar la familia. Es importante señalar que a pesar de los esfuerzos mundiales para secuenciar todos los hongos las bases de datos aún están muy incompletas (19,

TABLA 3

Resultados de la amplificación de las muestras trabajadas en 2020A. Se incluye el método de purificación de los productos de PCR. *Tamaño esperado de la región amplificada. A = Amplicón con tamaño esperado. AD = Fragmento amplificado débil. AMD = Fragmento amplificado muy débil. NA = No amplificó. A/I = amplificación inespecífica [AD] = Concentrar, por evaporación. E = ExoSAP-IT. GFX = Columna de purificación. Sec = Enviado a servicio de secuenciación. 2B = Purificado con doble banda.

# Diario	ITS, cebadores ITS1F/ITS				LSU, cebadores LROR+LR5				COI, cebadores LCO1490+HCO2198		
	~600-800 pb*				~1.1 kb				~700 pb		
DNA molde	# PCR	Resultado PCR	# Purificado	Resultado purificación	# PCR	Resultado PCR	# Purificado	Resultado purificación	# PCR	Resultado PCR	# Purificado
1 BI 3									1	A	GFX 1
2 BF 8c	2	[AD]	E 1	Sec	19	NA	-				
3 BF 13	3	A	GFX 2	Sec	20	A	E 2	Sec			
4 BF 14	4	A	GFX 3	Sec	21	A	E 3	Sec			
5 BF 15	5	A	GFX 4	Sec	22	NA					
6 BF 16	6	A/I	—		23	A	E 4	Sec			
7 BF 17	7	A	GFX 5	2B	24	[AD]	E 5	Sec			
8 BI 4									8	A	GFX 6
9 BF 18	9	A	GFX 7	Sec	25	A	E 7	Sec			
10 BF19	10	[AD]	E 6	Sec	26	NA	—				
11 My 37	11	A	GFX 8	Sec	27	NA	—				
12 My 38	12	A	GFX 9	Sec	28	A/I	—				
13 My 39	13	A	E 8	Sec	29	A	GFX 11	Sec			
14 My 40	14	A	E 9	Sec	30	AMD	—				
15 My 41	15	A	GFX 10	Sec	31	A	GFX 12	Sec			
16 My 42	16	A	E 10	Sec	32	A	GFX 13	Sec			
17 My 43	17	A	E 11	Sec	33	A	GFX 14	2B			
18 My 44	18	A	E 12	Sec	34	A	E 13	Sec			

22). Las muestras cuya secuencia difiere en más de 3 o 4 % a las existentes en GenBank hablan de que probablemente se traten de taxones no descritos, que es lo que se sospechaba con datos morfológicos en varios casos (My39, 42, 43, 46 y 47). Por otro lado, se pudieron detectar errores en la determinación macromorfológica mediante el uso de las secuencias, ya que algunos taxones estaban asignados a otros géneros, como sucedió con BF2, BF10 y BF13 previamente asignados únicamente con caracteres macromorfológicos. En otros materiales fue muy útil la secuencia, ya que únicamente se sabía el orden al que pertenecían (BF7). En cuanto al porcentaje de cobertura (% de nuestra secuencia que se comparó con la base de datos) indicado en la Tabla 1, es importante considerar, que por ejemplo en BF1, el 96% de la secuencia se alineó con la secuencia de GenBank y mostró una similitud de 94.37 que nos permite

asignar a un género; mientras que BF4, tiene muy poca cobertura, sólo la mitad (53%) de la secuencia se alineó con la secuencia de GenBank pero esa mitad tiene una similitud alta (94.37), lo que quiere decir que no hay otras secuencias en GenBank semejante a esta, por eso solo se alinea lo que es semejante y solo se compara con esa mitad, por lo que en este caso no podemos afirmar que se trate de la especie. En el caso de los dos ejemplares de hormigas (BI1 y BI2) se corroboró su determinación morfológica hasta especie con el uso de COI. La búsqueda Blast de las secuencias rbcL, matK y trnH-psbA del ejemplar de la planta (BP1), etiquetado inicialmente como *Toona*, mostró similitud con los géneros *Entandrophragma*, *Toona*, *Cedrela* y *Swietenia* (todos de la familia Meliaceae), por lo que se procedió al estudio morfológico y se hicieron análisis filogenéticos con las secuencias de DNA. Con base en lo anterior

informe e incorporarlas en su propia escritura. En semestres avanzados, los alumnos podrían utilizar más herramientas de bioinformática para analizar los datos generados en el proyecto *BBG*, desde la edición y alineación de secuencias, como análisis filogenéticos que permitan encontrar las homologías moleculares para determinar las relaciones evolutivas. Esto permitiría a los alumnos participantes contribuir con datos de alta calidad a nivel internacional.

Finalmente, los datos generados por los estudiantes en el proyecto *BBG* podrán incorporarse a proyectos de investigación del LGEMoF y del LM, así como a tesis de pregrado y posgrado. Además, a través de este trabajo se satisfacen las necesidades del nuevo plan de estudios de la Licenciatura de Biología del CUCBA, iniciado en 2019A; es decir permitir que los estudiantes se involucren en la construcción del conocimiento a través del aprendizaje basado en la investigación, sin restricciones de espacio y recursos de laboratorio y técnicos, que impidan la experimentación avanzada en biología molecular y bioinformática. Más aún, los resultados de las etapas del flujo de trabajo del laboratorio semi portátil del proyecto código de barras de DNA nos permitirá completar un laboratorio portátil para responder al aislamiento impuesto por la pandemia del SARS-CoV2 (COVID-19), ya que los alumnos podrán llevar a cabo el flujo de trabajo de laboratorio desde casa, desde un aula o un despacho en el campus de la universidad con la sana distancia. También es importante señalar la optimización de los recursos institucionales ya que las muestras de DNA y los productos de PCR no se desechan, sino que se ha formado un banco de DNA; y los productos de PCR son aprovechados para obtener datos sólidos y confiables.


CONCLUSIONES E IMPLICACIONES EDUCATIVAS

Con los resultados observados podemos concluir que la implementación de la obtención de códigos de barras de DNA implica un flujo de trabajo sencillo para documentar la biodiversidad, ya que este primer año de trabajo permitió la identificación molecular del 77.41 % del material estudiado,

con la determinación hasta el nivel de especie de 11 ejemplares (ocho hongos, dos hormigas y una planta), dos cercanos a una especie, 10 hasta género y uno hasta familia. Además, fue posible que los estudiantes llevaran a cabo la mayoría de las etapas del código de barras en la clase de Biología Molecular de la Licenciatura de Biología del CUCBA, ya que se dispone de material y equipo necesario, y se ha demostrado que el aula de clases puede utilizarse para sesiones de trabajo cuando el laboratorio de docencia no está disponible. Las etapas de recolecta y de bioinformática, son viables si se recurre a efectuarlos como parte de otros cursos de la Licenciatura en Biología.

La experiencia del proceso de la ciencia a través de la participación en una investigación original como parte del trabajo del laboratorio de la clase de biología molecular es una buena propuesta didáctica porque generan el aprendizaje significativo en el alumno, ya que necesariamente se requiere que se involucren en formular preguntas, diseñar experimentos, recopilar y analizar datos para preparar un informe científico, en la lectura y actividades para aprender técnicas y conceptos, así como en el trabajo en equipo para llevar a cabo el proceso de la investigación científica. Además, el hecho de que los alumnos se involucren en el trabajo con muestras "reales" y participen en un "proyecto original", les permite generar emociones positivas relacionadas con la comprensión del proceso de la construcción del conocimiento y los motiva para trabajar de manera responsable.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Programa Fortalecimiento de la Investigación y Posgrado 2019 y 2020 (P3E 249797 y 255382) y a los proyectos DBCyM P3Es 2019 y 2020. En particular, se agradece a la Becaria Aimeé Cervantes Gómez (Programa PEEEs UdeG 2021) y a todos los estudiantes que participaron y se reconocen sus comentarios en esta etapa inicial del proyecto del Laboratorio semi portátil *Barcode BioMol UDEG*; y a las Dra. Virginia Ramírez Cruz y Laura Guzmán Dávalos por la revisión y discusión del trabajo. 

REFERENCIAS

- Wei CA, Woodin T (2011) Undergraduate research experiences in biology: alternatives to the apprenticeship model. *CBE-Life Sci Educ* 10:123-131.
- Murthy PP, Thompson M, Hungwem K (2014) Development of a semester-long, inquiry-based laboratory course in upper-level biochemistry and molecular biology. *J Chem Educ* 91:1909-1917.
- Henter HJ, Imondi R, James K, Spencer D, Steinke D (2016) DNA barcoding in diverse educational settings: five case studies. *Phil. Trans. R. Soc. B* 371: 20150340.
- Marizzi C, Florio A, Lee M, Khalfan M, Ghiban C, Nash B, et al. (2018) DNA barcoding Brooklyn (New York): A first assessment of biodiversity in Marine Park by citizen scientists. *Plos One* 13: e0199015.
- Hebert PD, Ratnasingham S, deWaard JR (2003) Barcoding animal life: cytochrome c oxidase subunit 1 divergences among closely related species. *Proc R Soc Lond B (Suppl.)* 270:S96-S99
- Hebert PD, Cywinska A, Ball SL, deWaard JR (2003) Biological identifications through DNA barcodes. *Proc R Soc Lond B* 270:313-321.
- Begerow D, Nilsson H, Unterseher M, Maier W (2010) Current state and perspectives of fungal DNA barcoding and rapid identification procedures. *Appl Microbiol Biotechnol* 87: 99-108.
- Hollingsworth PM, Forrest LL, Spouge JL, Hajibabaei M, Ratnasingham S, van der Bank M, et al. (2009) A DNA barcode for land plants. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:12794-12797.
- Schoch CL, Seifert KA, Huhndorf S, Robert V, Spouge JL, Levesque CA, Chen W (2012) Nuclear ribosomal internal transcribed spacer (ITS) region as a universal DNA barcode marker for Fungi. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:6241-6246.
- Aljanabi SM, Martinez I (1997) Universal and rapid salt-extraction of high quality genomic DNA for PCR-based techniques. *Nucleic Acids Res* 25:4692-4693.
- Raja HA, Miller AN, Pearce CJ, Oberlies NH (2017) Fungal identification using molecular tools: a primer for the natural products research community. *J Nat Prod.* 80:756-770.
- Gardes M, Bruns TD (1993) ITS primers with enhanced specificity for basidiomycetes-application to the identification of mycorrhizae and rusts. *Mol Ecol* 2:113-118.
- Kretzer A, Li Y, Szaro T, Bruns TD (1996) Internal transcribed spacer sequences from 38 recognized species of *Suillus sensu lato*: phylogenetic and taxonomic implications. *Mycologia* 88:776-785.
- Vilgalys R, Hester M (1990) Rapid genetic identification and mapping of enzymatically amplified ribosomal DNA from several *Cryptococcus* species. *J Bacteriol* 172:4239-4246.
- Folmer O, Black M, Hoeh W, Lutz R, Vrijenhoek R (1994) DNA primers for amplification of mitochondrial cytochrome c oxidase subunit I from diverse metazoan invertebrates. *Mol Mar Biol Biotechnol* 3:294-299.
- Benson DA, Karsch-mizrachi I, Lipman DJ, Ostell J, Wheeler DL (2005) GenBank. *Nucleic Acids Res* 33:D34-D38.
- Altschul SF, Gish W, Miller W, Myers EW, Lipman DJ (1990) Basic local alignment search tool. *J Mol Biol* 215:403-410.
- Hughes KW, Petersen RH, Lickey EB (2009) Using heterozygosity to estimate a percentage DNA sequence similarity for environmental species' delimitation across basidiomycete fungi. *New Phytol* 182:795-798.
- Lücking R, Aime MC, Robbertse B, Miller AN, Ariyawansa HA, Aoki T, et al. (2020) Unambiguous identification of fungi: where do we stand and how accurate and precise is fungal DNA barcoding? *IMA Fungus*11:14.
- Smith ME, Douhan GW, Rizzo DM (2007) Intra-specific and intra- sporocarp ITS variation of ectomycorrhizal fungi as assessed by rDNA sequencing of sporocarps and pooled ectomycorrhizal roots from a *Quercus* woodland. *Mycorrhiza* 18:15-22.
- Simon UK, Weiß M (2008) Intragenomic variation of fungal ribosomal genes is higher than previously thought. *Mol Biol Evo*25:2251-2254.
- Badotti F, Silva de Oliveira F, Garcia CF, Martins Vaz,AB, Camargos Fonseca PL, Alves Nahum L, et al. (2017) Effectiveness of ITS and sub-regions as DNA barcode markers for the identification of Basidiomycota (Fungi). *BMC Microbiol* 17:42.
- Ratnasingham S, Hebert PD (2007) BOLD: The Barcode of Life Data System ([http://www. barcodinglife. org](http://www.barcodinglife.org)). *Mol Ecol Notes* 7:355-364.
- Stielow JB, Lévesque CA, Seifert KA, Meyer W, Irinyi L, Smits D, et al. (2015). One fungus, which genes? Development and assessment of universal primers for potential secondary fungal DNA barcodes. *Persoonia* 35: 242-263.

LEVADURAS DEGRADADORAS DE HIDROCARBUROS AROMÁTICOS POLICÍCLICOS*

Francisco Padilla-Garfias, Norma Silvia Sánchez, Martha Calahorra, Antonio Peña**

Departamento de Genética Molecular, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, CDMX, México. **Autor de correspondencia correo E: apd@ifc.unam.mx

RESUMEN

La contaminación del medio ambiente con hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs) ha aumentado en los últimos años, lo que ha fomentado el estudio de sus posibles efectos en el medio ambiente y la salud. La micorremediación ha surgido como un tema de interés, donde hongos como las levaduras puedan ser utilizados en la remediación del ambiente.

ABSTRACT

Environmental pollution with polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) has increased in recent years, so the study of their possible effects on the environment and health has been improved, being mycoremediation one of the main topics of interest, where fungi such as yeasts can be used to remediate the environment.

Introducción

La contaminación del medio ambiente con materiales peligrosos ha aumentado con el paso de los años, despertando la conciencia sobre sus efectos adversos. Un importante grupo de contaminantes es el de los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs) formado por más de 100 sustancias diferentes, componentes de los combustibles fósiles y que también se forman por procesos naturales y actividades antropogénicas.

La biorremediación de HAPs ha tomado importancia en los últimos años. Un grupo poco estudiado en la micorremediación son las levaduras; algunas de las cuales han sido aisladas de sitios contaminados con hidrocarburos, pertenecientes a los filo Ascomycota y Basidiomycota.

A pesar del alto potencial de las levaduras, su papel en la biotransformación de HAPs es desconocido aún; se ha sugerido que los procesos para metabolizarlos dependen del nicho ecológico y las condiciones nutricionales de los microorganismos, que tienen sistemas enzimáticos intracelulares y

extracelulares para degradar múltiples xenobióticos (sustancias químicas que se encuentran, pero no se producen en los organismos ni en el medio ambiente (1)), como parte integral del xenoma (conjunto de familias multigénicas que conforman el sistema enzimático responsable del metabolismo de xenobióticos (2)).

¿Qué es un hidrocarburo aromático policíclico?

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs), son contaminantes ubicuos presentes en suelos, aguas superficiales y subterráneas, y que se liberan al medio ambiente como resultado de actividades antropogénicas o actividades naturales (erupciones volcánicas o incendios forestales), y son de los compuestos más resistentes a su degradación (3). Los HAPs son un grupo de compuestos orgánicos a base de anillos aromáticos simples (bencenos) fusionados entre sí, que no contienen heteroátomos ni sustituyentes, presentan estabilidad electroquímica y térmica debido a su energía de resonancia negativa y a sus estructuras hidrófobas; son casi

PALABRAS

CLAVE:

Xenobióticos, hidrocarburos aromáticos policíclicos, micorremediación, levaduras.

KEY WORDS:

Xenobiotic, polycyclic aromatic hydrocarbons, mycoremediation, yeasts.

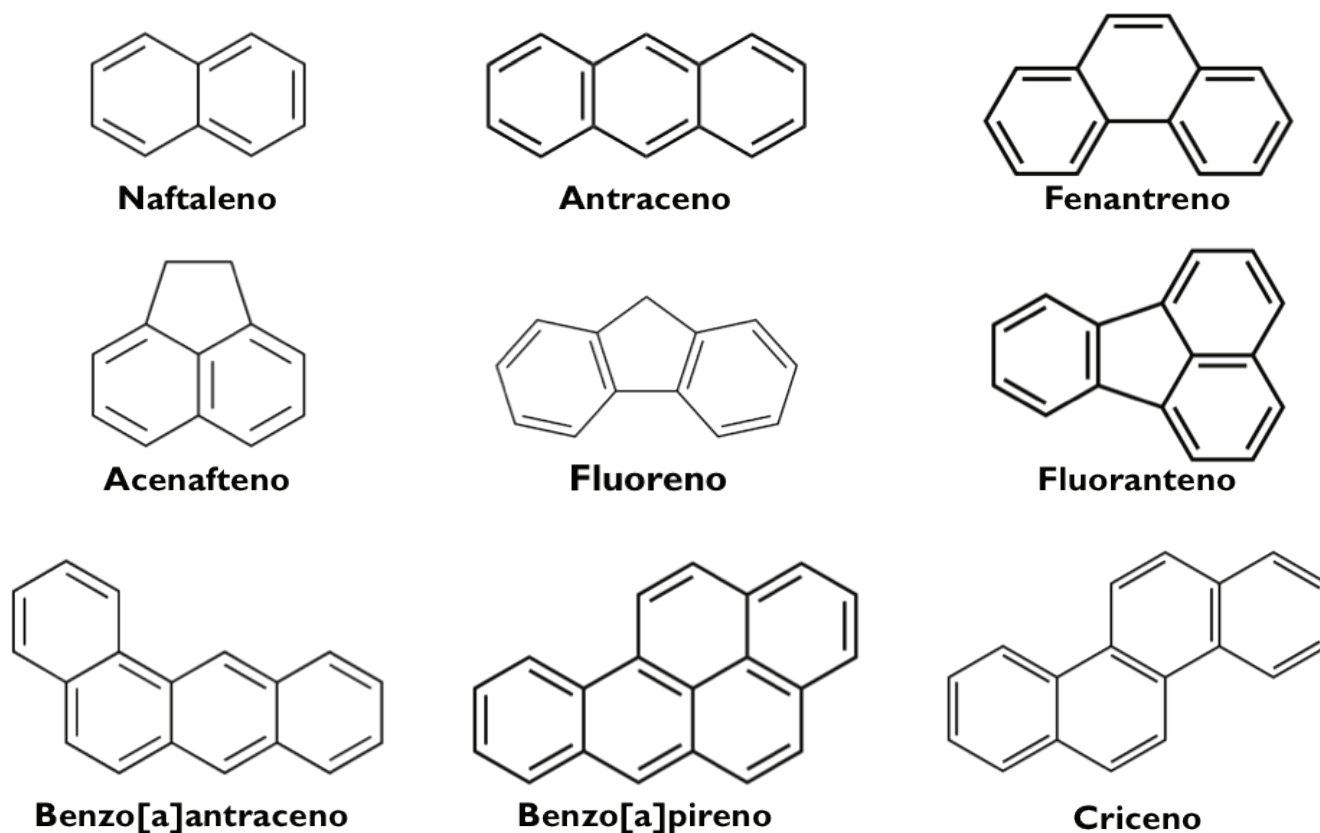


Figura 1. Estructura de 9 HAPs enlistados en la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (US EPA) como los principales contaminantes.

o totalmente insolubles en agua y altamente lipofílicos, por ello son altamente carcinogénicos, mutagénicos y teratogénicos, además de ser la materia prima de pinturas o algunos fármacos (por ejemplo, las benzodiazepinas), y poder intercalarse en el ADN o ser sustratos de algunas enzimas (Fig. 1) (3, 4).

Su resistencia a la degradación y su persistencia se deben a la energía de resonancia que estabiliza sus sistemas de anillos aromáticos, lo que les confiere un alto potencial redox para las reacciones de transferencia de electrones, por lo que solo algunas enzimas específicas pueden escindir sus anillos aromáticos. En su forma química pura, suelen existir como sólidos incoloros, blancos o amarillos verdoso pálido, con un olor leve y agradable (4, 5).

¿Cuál es la problemática en México?

México se encuentra dentro de los países más diversos del mundo, pero la delincuencia, entre otros factores, han contribuido al daño de los ecosistemas; el robo de combustibles (huachicoleo) ha provocado derrames en zonas naturales provocando daño ambiental, sumado a las regiones que

presentan alta actividad volcánica como lo es el Valle de México. Se ha reportado que nuestro país tiene una alta concentración de HAPs en sus suelos, comparado con otros países, encontrándose en el tercer sitio, después de la región norte de Europa e Inglaterra (6).

Varios autores y agencias de regulación han calculado factores de emisión de HAPs a partir de las investigaciones realizadas, encontrando que sus principales fuentes de generación son: la quema agrícola (rastrojo y paja), las colillas de cigarro (tabaco), la incineración (basura y neumáticos), la calefacción y preparación de alimentos (madera), los generadores de energía (carbón y petróleo) y los vehículos (gasolina y diésel) (3, 4, 6, 7, 8).

En México se han reportado altas concentraciones de HAPs principalmente en 10 estados: Ciudad de México, Estado de México, Veracruz, Tabasco, Oaxaca, Quintana Roo, Michoacán, Baja California, Colima y Tamaulipas. Muchas de las investigaciones se han realizado para cuantificar el grado de contaminación en diferentes matrices, y pocas se han centrado en examinar la remediación del medio ambiente, aunque también nuestra nación tiene una limitada legislación al respecto (6, 8).

La única norma en la que se especifican límites máximos permisibles para HAPs individuales es la NOM-138-SEMARNAT-2012 (Límites máximos permisibles de hidrocarburos en suelos y lineamientos para el muestreo en la caracterización y especificaciones para la remediación), donde solo se hace mención a los métodos fisicoquímicos de remediación (6, 7, 8), por lo que es importante que se planteen políticas públicas relacionadas con la contaminación, y permitir que la biorremediación (o en su caso, la micorremediación) sea la estrategia de restauración de elección por su bajo impacto y costo (8).

Remediación fisicoquímica vs. Biorremediación

La limpieza de los lugares contaminados con métodos de tratamiento físicos y químicos incluyen incineración, descloración catalizada por bases, oxidación UV, fijación, extracción con solventes, entre otros (4), mientras que la biorremediación es una tecnología ecológica, eficiente y segura para la restauración, que se basa en la capacidad microbiana para transformar xenobióticos (incluyendo a los HAPs) en compuestos menos tóxicos (5, 9), por lo que se ha convertido en una alternativa atractiva para la eliminación de HAPs, ya que aborda las limitaciones asociadas con la mayoría de los procesos fisicoquímicos a un costo reducido (4, 5, 10).

Para optimizar la eliminación de HAPs en diferentes entornos, se necesita entender el papel que desempeñan las poblaciones microbianas en estos sitios (10); a inicios del siglo XXI se acuñó un nuevo término: micorremediación, que es la transformación enzimática metabólica de los HAPs y otros xenobióticos por hongos en sustancias inocuas o menos tóxicas, como compuesto hidroxilados o conjugados con glutatión, sulfatos, etc. (9, 11).

Como un aporte al estudio de la micorremediación, investigadores de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos aislaron dos especies de levadura con la capacidad de crecer en una gran variedad de HAPs de un sitio contaminado con petróleo en México; estas levaduras pertenecen a los géneros *Rhodotorula sp.* y *Exophiala sp.* (12), un importante avance ante aislamientos anteriores donde se identificaron especies de levaduras como *Candida sp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Rhodotorula sp.*, *Aureobasidium sp.*, *Debaryomyces hansenii*, *Pichia sp.*, *Rhodospiridium sp.*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Trichosporon sp.* (ahora *Cutaneotrichosporon sp.*), *Yarrowia sp.*, entre otras (9, 10, 13).

Los aislamientos e identificación de levaduras en sitios contaminados con HAPs han despertado el interés por los grupos de investigación que estudian

levaduras, en analizar el efecto de los HAPs en el metabolismo y fisiología de estos microorganismos, ya que se caracterizan por tener una alta plasticidad metabólica sustentada por diversos rasgos fisiológicos y un estilo de vida heterotrófico (4, 9, 13) (Tabla 1).

Las estrategias actuales de biorremediación se han centrado en el uso de bacterias, algas y hongos de putrefacción blanca; estos últimos llamados así porque son capaces de degradar la lignina presente en la madera, gracias a las lacasas y peroxidasas, dejando un tono blanquecino en la madera (30).

¿Cuál es la importancia de los hongos en los ambientes contaminados con HAPs?

Los hongos son parte de los organismos más adaptables de la naturaleza y representan hasta el 75% de la biomasa microbiana del suelo (5, 31); son también impulsores clave de los ecosistemas, y se ha documentado su contribución a la descomposición, el reciclaje de nutrientes, las interacciones simbióticas y su capacidad de degradar diferentes compuestos ambientalmente recalcitrantes (9, 32). Los organismos tienen distintos procesos para metabolizar los HAPs, principalmente por cometabolismo, dependiendo de su nicho ecológico. Los hongos involucrados en la degradación de los HAPs son tan diversos que incluyen a los ligninolíticos como *Phanerochaete chrysosporium* (grupo compuesto por basidiomicetos productores de enzimas como la peroxidasa de lignina (LiP), la peroxidasa de manganeso (MnP) y las lacasas para degradar la lignina en la madera) y hongos no ligninolíticos, entre ellos las levaduras (que no producen lacasas ni peroxidasas, sino enzimas del citocromo P450 (CYP), como las monooxigenasas) (32).

Se cree que los hongos ligninolíticos no pueden competir en ambientes naturales contaminados, porque necesitan condiciones ligninolíticas o sustratos lignocelulósicos para secretar sus enzimas (33), mientras que en los suelos contaminados artificialmente con HAPs se han encontrado *Penicillium sp.*, *Fusarium sp.*, *Trichoderma sp.*, *Paecilomyces sp.*, *Candida sp.* y *Debaryomyces sp.* (16). La mayoría de estas especies son miembros del filo Ascomycota, y curiosamente, algunos de ellos son patógenos humanos oportunistas (34, 35).

¿Qué se sabe del metabolismo de HAPs en levaduras?

Se han utilizado tecnologías basadas en la detección de metabolitos, la purificación de proteínas y perfiles transcriptómicos para descifrar cómo las

TABLA 1
Línea del tiempo de estudios en levaduras en la degradación de HAPs.

1965	Estudio del transporte de benzo(a)pireno en <i>S. cerevisiae</i> (14).
1970s	Estudio de la benzo(a)pireno hidroxilasa, regulación de la biosíntesis de CYP en la exposición a benzo(a)pireno y metabolismo de benzo(a)pireno (15,16,17,18).
1981	Se estudió la capacidad de <i>Candida lipolytica</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. maltosa</i> , <i>C. guilliermondii</i> y <i>Debaryomyces hansenii</i> para oxidar naftaleno, bifenilo y benzo(a)pireno (19).
1982	Purificación de CYP (benzo(a)pireno hidroxilasa) para estudiar regulación y metabolitos cuando el benzo(a)pireno se expone a la enzima (20, 21).
1993	Se aislaron de un sitio costero en Massachusetts levaduras de los géneros <i>Candida sp.</i> , <i>Cryptococcus sp.</i> , <i>Rhodotorula sp.</i> , <i>Torulopsis sp.</i> y <i>Trichosporon sp.</i> , con la capacidad de degradar fenantreno (22).
2006	Se caracterizó una cepa de <i>Pichia anomala</i> , aislada de suelo contaminado con petróleo y aceites, fue capaz de degradar naftaleno, dibenzotiofeno, fenantreno y criseno (23).
2009	Se aisló una cepa de <i>Candida viswanathii</i> capaz de degradar una mezcla de HAPs de bajo y alto peso molecular; entre ellos naftaleno, fenantreno, pireno y benzo(a)pireno (24).
2010	Se expresaron CYPs de <i>P. chrysosporium</i> en <i>Pichia pastoris</i> , confiriéndole la capacidad de oxidar el benzo(a)pireno (25).
2013	Se realizó un estudio de toxicología funcional con <i>S. cerevisiae</i> , donde se evaluaron los requisitos genéticos para la resistencia celular al benzo(a)pireno, examinando la actividad de genes clave involucrados en varias vías de respuesta al estrés, reparación de DNA, la homeostasis redox y el estrés oxidante (26).
2016	Consorcio de levaduras para degradar benzo(a)pireno en suelos contaminados utilizando <i>Rhodotorula sp.</i> NS01, <i>Hanseniaspora opuntiae</i> NS02, <i>Debaryomyces hansenii</i> NS03 y <i>Hanseniaspora valbyensis</i> NS04 (27).
2018	Consorcio de levaduras enriquecidas con nanopartículas de óxido de zinc para degradar benzo(a)pireno en suelos contaminados utilizando <i>Rhodotorula sp.</i> NS01, <i>Hanseniaspora opuntiae</i> NS02, <i>Debaryomyces hansenii</i> NS03 y <i>Hanseniaspora valbyensis</i> NS04 encontrando que aumentaba el rendimiento de la degradación (28).
2020	En la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, se aisló de un sitio contaminado con petróleo en México dos especies de levadura con la capacidad de crecer en una gran variedad de HAPs; estas levaduras pertenecen a los géneros <i>Rhodotorula sp.</i> y <i>Exophiala sp.</i> (12).
2021	Se realizó el seguimiento de la expresión génica, perfiles metabólicos y análisis bioquímicos en <i>Rhodotorula mucilaginosa</i> durante la biodegradación de benzo(a)pireno y fenantreno (29).

levaduras llevan a cabo el metabolismo de los HAPs mediante la actividad de las monooxigenasas del CYP, que son una superfamilia de hemoproteínas implicadas en el metabolismo de xenobióticos, toxinas y componentes celulares (2, 4, 5, 35, 36). Las monooxigenasas catalizan una epoxidación en anillo para formar un óxido de areno inestable, que suele ser carcinogénico, por lo que sería importan-

te disminuir la acumulación de estos compuestos en las levaduras, que se transforma en trans-dihidrodiol por la epóxido-hidrolasa (37), el cual posteriormente se puede conjugar con glutatión, sulfato, xilosa, ácido glucurónico o glucosa (37, 38) (Fig. 2).

El metabolismo y vías intracelulares de los HAPs se puede dividir en tres fases, donde la fase I com-

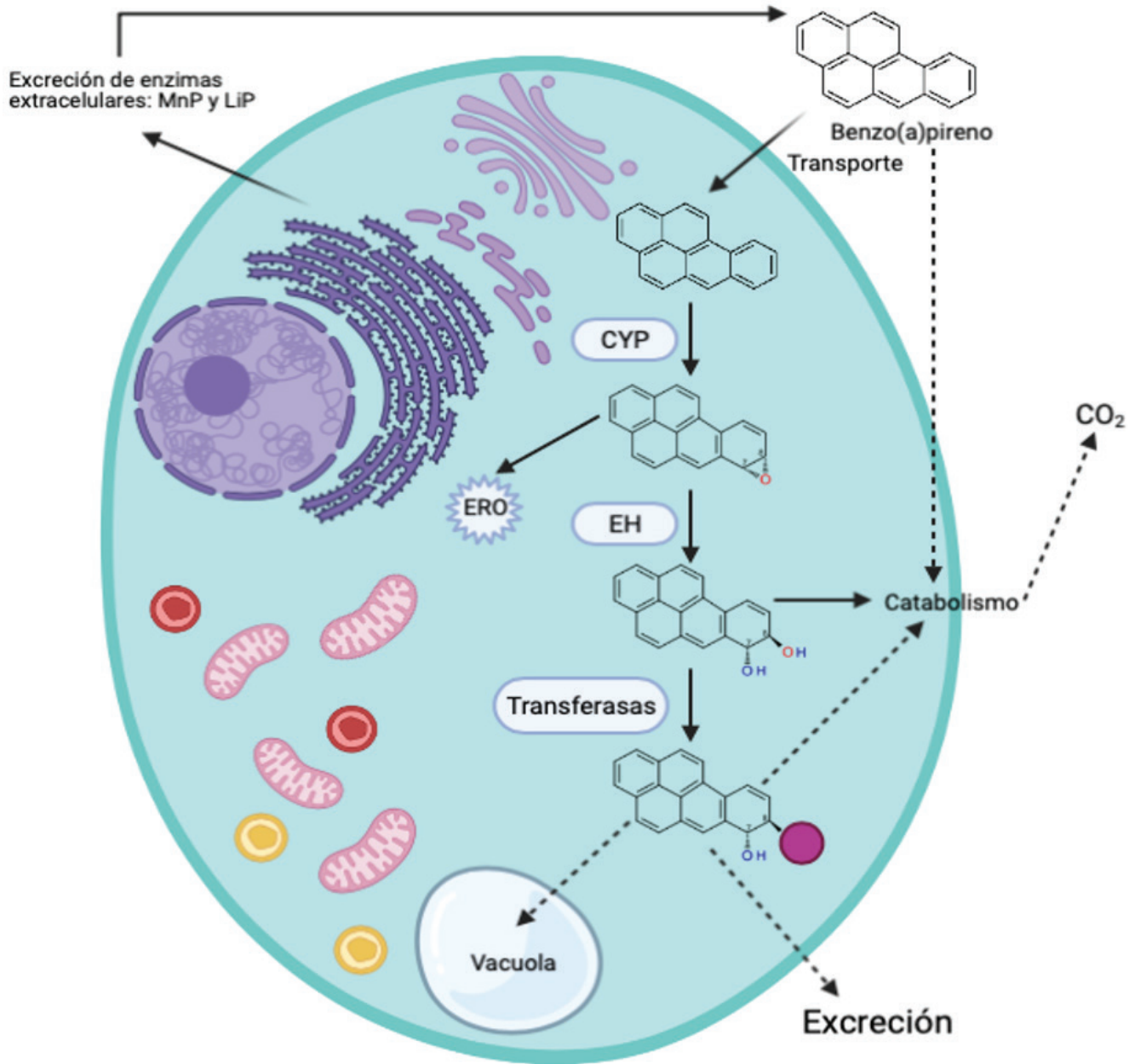


Figura 2. Sistema de desintoxicación y degradación de benzo(a)pireno de levaduras y otros hongos definido como "xenoma". Fase I: con o sin modificación de enzimas extracelulares (en el caso que la levadura las exprese, por ejemplo, peroxidasa dependiente de manganeso (MnP) lignina peroxidasa (LiP)), el benzo(a)pireno se transporta al interior de la célula donde es transformado por enzimas como la monooxigenasa del citocromo P450 (CYP) y la epóxido hidrolasa (EH). Fase II: el compuesto hidroxilado por medio de transferasas (glicosiltransferasas, sulfotransferasas, glutatión-S-transferasas) se forman compuestos conjugados (círculo rosa representa sulfato, xilosa, ácido glucurónico, glucosa o glutatión) que son menos tóxicos y más solubles. Fase III: excreción del compuesto conjugado (son menos tóxicos que el benzo(a)pireno sin metabolizar), internalización en la vacuola y asimilación por otros organismos (2).

prende la entrada de los compuestos en la célula fúngica y la formación de derivados de hidroxí, dihidroxí, dihidrodiol y quinona, mediado por el CYP y epóxido hidrolasas (EH). La fase II comprende la conjugación de los compuestos oxidados con grupos glutatión, sulfato, metilo, glucosa, xilosa o ácido glu-

curónico, y las reacciones son mediadas por transferasas. En la fase III, los metabolitos conjugados se secretan para ser utilizados por otros organismos o se almacenan en orgánulos (2, 37, 38).

Todas estas enzimas comprenden el llamado xenoma, que es el conjunto de familias multigénicas

TABLA 2
Enzimas intracelulares metabolizadoras de xenobióticos y HAPs (2, 30).

Metabolismo de Fase I	
Citocromo P450 (CYP) (EC 1.14.14.1)	Hemoproteínas que catalizan reacciones de hidroxilación, epoxidación y monooxigenación. Las CYP desempeñan funciones fundamentales en la biosíntesis de metabolitos secundarios, ergosterol, la esporogénesis y las degradaciones de xenobióticos.
Las epóxido hidrolasas (EH) EC 3.3.2.9 de retículo endoplásmico, EC 3.3.2.10 citosólica.	Catalizan la hidrólisis de epóxidos a sus correspondientes trans-dihidrodiolos. En los hongos participan en la desintoxicación de xenobióticos, la síntesis de mensajeros químicos y metabolitos secundarios.
Metabolismo de Fase II	
Las glicosiltransferasas (EC 2.4)	Catalizan la transferencia de grupos glicosilo a un aceptor nucleofílico con retención o inversión de la configuración en el centro anomérico.
Las sulfotransferasas (EC 2.8.2)	Transferasas que catalizan la transferencia de un grupo sulfato de una molécula donante a un aceptor.
Las glutatión-S-transferasas (GST) (EC 2.5.1.18)	Proteínas que aumentan la solubilidad de los compuestos mediante la formación de diferentes conjugados.

que conforman el sistema enzimático responsable del metabolismo (fase I, fase II y fase III) de xenobióticos. Las principales enzimas metabolizadoras de xenobióticos que participan en la desintegración y desintoxicación de HAPs se muestran en la Tabla 2 (2).

También se ha estudiado la capacidad de 257 especies de levaduras para producir enzimas extracelulares; 55 especies produjeron peroxidasa dependiente de manganeso (MnP) y 11 especies de levaduras produjeron lignina peroxidasa (LiP); se distribuyen en 12 géneros, entre ellos *Saccharomycetales*, *Candida sp.*, *Pseudozyma sp.*, *Trichosporon sp.* y *Rhodotorula sp.*; también encontraron que ninguna producía lacasa (39).

La distribución de enzimas de fase I y fase II en genomas fúngicos es variable, aunque existe

una correlación directa entre el número de CYPs y glutatión-S-transferasas (GSTs) en el genoma, lo que sugiere un vínculo estrecho entre procesos de fase I y fase II. Las CYPs y GSTs muestran cambios derivados del número de copias de genes debido a la existencia de polimorfismos, lo que sugiere una rápida evolución de la red xenómica, impulsada por el entorno molecular de los organismos (Tabla 3) (2, 30). La investigación del genoma fúngico ha revelado más de 600 genes que codifican supuestos CYPs. La diversidad de la familia de CYPs en los hongos ascomicetos parece ser mucho mayor que en los basidiomicetos (2, 30, 36).

En las levaduras se han caracterizado epóxido hidrolasas (EH) que se localizan en diferentes compartimentos (el citoplasma y el retículo endo-

TABLA 3
Distribución de CYPs y GSTs en levaduras (30, 36).

Levadura	Genoma (Mb)	No. de CYPs	No. de GSTs
<i>C. albicans</i>	27.5589	10	16
<i>C. neoformans</i>	18.8700	5	9
<i>R. graminis</i>	21.0100	5	7
<i>S. cerevisiae</i>	14.2673	3	11
<i>S. pombe</i>	12.5913	2	7

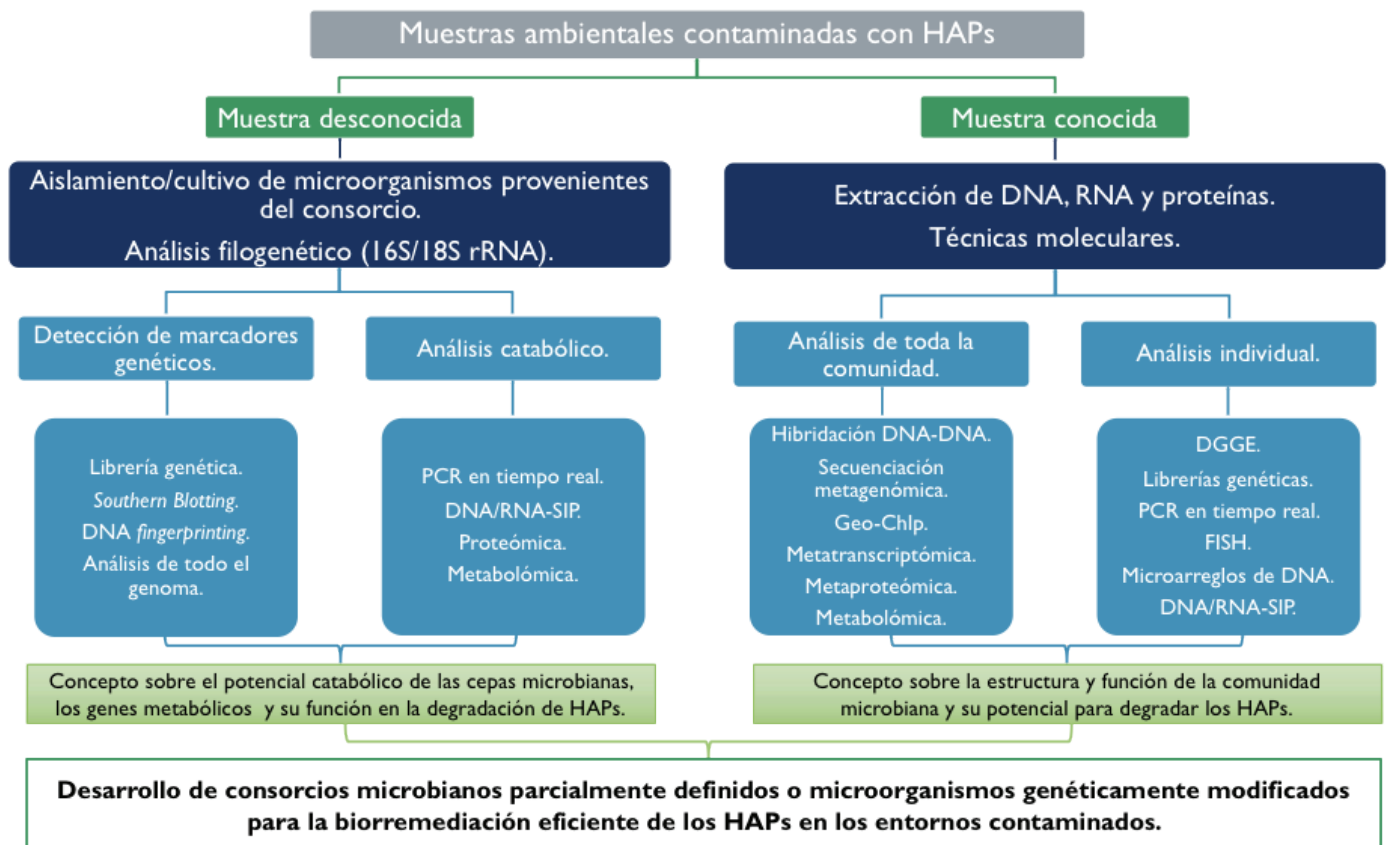


Figura 3. Diagrama que resume las técnicas moleculares para el estudio de hongos degradadores de HAPs (4).

plásmico), aunque su distribución entre genomas no se ha estudiado a profundidad (2, 30).

Las enzimas de conjugación de fase II son inespecíficas y pertenecen a familias multigénicas representadas por las proteínas glicosiltransferasa, sulfotransferasa y GSTs, que participan en la desintoxicación a través de la excreción de sus respectivos derivados. Las más importantes son las GSTs que se distribuyen ampliamente en el reino de los hongos, encontrándose múltiples copias de ellas en el genoma; éstas son proteínas citosólicas, mitocondriales y de retículo endoplásmico que aumentan la solubilidad de los compuestos, como los HAPs hidroxilados, mediante la formación de conjugados con el glutatión; además presentan diferentes actividades, como transferencia de glutatión, desglutinationilación o peroxidasa. Uno de los sustratos de estas enzimas es el glutatión, un antioxidante que además de reducir las especies reactivas de oxígeno (EROs o ROS) también inactiva los xenobióticos (2, 30, 40).

Durante la fase III, los metabolitos producidos después del metabolismo de los HAPs se secretan o almacenan en orgánulos y cuerpos lipídicos, como se ha reportado en el hongo filamentoso *Fusarium*

solani, además de mineralizarlos (2, 41, 42). También en la fase III los compuestos conjugados se pueden liberar de nuevo al medio ambiente, algunos metabolitos pueden ser degradados aún más por otros microorganismos, como sugieren diferentes autores (43, 44, 45). Sin embargo, el destino de los compuestos conjugados que se liberan al medio ambiente se ha estudiado poco, pero ensayos de toxicidad donde utilizan cultivos celulares bacterianas, de humanos y helechos sugieren que los metabolitos resultantes son menos tóxicos que el compuesto inicial (2, 12, 29).

Técnicas de estudio de hongos degradadores de HAPs.

La biorremediación se ha convertido en un área intensiva de investigación; sin embargo, es necesario avanzar en el desarrollo de procesos de biorremediación microbiana más eficientes. Los avances recientes en tecnologías genéticas, genómicas, proteómicas y metabólicas que se aplican para estudiar la biorremediación de contaminantes orgánicos, han contribuido considerablemente para enriquecer el conocimiento de diversos aspectos

de la fisiología, ecología, bioquímica y sobre los mecanismos reguladores de las vías catabólicas microbianas; sin embargo, se ha definido que como primer paso se debe de determinar la microbiota de un ambiente contaminado (2, 4) (Fig. 3).

Entre las técnicas más importantes de estudio se encuentran las que permiten estudiar la transcriptómica, mediante el análisis de la abundancia relativa de los genes asociados con la eliminación de contaminantes utilizando PCR en tiempo real. Por medio de los microarreglos de DNA, se puede detectar una enorme cantidad de genes en una sola prueba, y la secuenciación de RNA (RNA-seq) permite estudiar la expresión génica y la regulación de la transcripción génica (2, 4, 46).

La metaproteómica y la metabolómica se han utilizado para desarrollar diversos aspectos de la microbiología ambiental; la proteómica, que utiliza principalmente electroforesis bidimensional (2D), es una tecnología eficiente para reconocer las proteínas y sus funciones asociadas con el catabolismo de los HAPs, mientras que la metabolómica se puede explotar para identificar los metabolitos producidos durante la biodegradación de los HAP (2, 4, 47).

En la actualidad, se encuentran disponibles secuencias genómicas completas de microorganismos cultivables que tienen actividad catabólica potencial de degradar los HAPs.

Estudio de caso

Algunos de los estudios en levaduras se muestran en la Tabla 1, donde se enlistan estudios de transporte de HAPs, metabolismo, enzimas implicadas, etc. Batista-García y colaboradores, en una cepa de *Rhodotorula mucilaginosa* EXF-1630 que se aisló en 2001 del hielo marino en Arctic Kongsfjorden, Svalbard (Noruega), en el año 2021 analizaron su papel en la degradación de benzo(a)pireno y fenantreno en condiciones salinas con 1 M de NaCl. Después de 10 días de crecimiento en benzo(a)pireno y fenantreno, esta levadura logró degradar el 75 % de ellos, y la actividad de NADPH-citocromo c reductasa alcanzó su máximo el día cuatro (29).

Para evaluar la toxicidad de los medios de cultivo después de la degradación utilizaron explantes del

musgo *Physcomitrella patens*, la bacteria bioluminiscente marina *Aliivibrio fischeri*, glóbulos rojos humanos y células epiteliales pulmonares (A549), y encontraron que la toxicidad de los medios de cultivo donde hubo biodegradación, la toxicidad era nula, ya que en todos estos modelos celulares no hubo daño (29).

También se ha informado que el uso de consorcios microbianos favorece la biodegradación. En un estudio realizado por Mandal y colaboradores, utilizaron cuatro tipos de cepas de levadura: *Rhodotorula sp.* NS01, *Hanseniaspora opuntiae* NS02, *Debaryomyces hansenii* NS03 y *Hanseniaspora valbyensis* NS04 aisladas de suelos contaminados con benzo(a)pireno para la degradación de benzo(a)pireno; el consorcio mostró una degradación máxima del 76 % en 6 días. En otro estudio, ese consorcio se enriqueció con nanopartículas de óxido de zinc que optimizaron la degradación (27, 28).

Conclusión

Los hongos no ligninolíticos, como las levaduras, pueden transformar HAPs por mecanismos y vías metabólicas aún poco conocidas, pero gracias a la genómica funcional y las tecnologías moleculares, se están comenzando a revelar y comprender los procesos del metabolismo de estos contaminantes para poder enriquecer la biorremediación.

Revisando diferentes publicaciones, se propone que existen familias multigénicas que codifican proteínas que conforman el xenoma, las cuales les confieren adaptaciones a nichos y sustratos específicos, por lo que estas levaduras pueden entonces crecer y degradar xenobióticos como los HAPs.

En esta revisión, se propone que para optimizar la eliminación de HAPs en diferentes entornos, se debe entender el papel de los integrantes del microbioma en los ecosistemas contaminados y estudiar su metabolismo para comprender su xenoma y diseñar posibles aplicaciones en procesos de biorremediación personalizados, es decir, optimizar cepas de levaduras mediante la manipulación genética que permitan disminuir la acumulación de metabolitos tóxicos, como los diol epóxidos, que aunque son inestables, son considerados carcinogénicos.



REFERENCIAS

1. Soucek P. (2011) Xenobiotics. En: Schwab M. Editor: Encyclopedia of Cancer. Springer, Berlin, Heidelberg, pp 3963-3972.
2. Aranda E (2016) Promising approaches towards biotransformation of polycyclic aromatic hydrocarbons with Ascomycota fungi. *Curr Opin Biotechnol* 38:1-8.
3. Agency for Toxic Substances and Disease Registry [ATSDR] (2016) Toxicological profile for polycyclic aromatic hydrocarbons. Acenaphthene, Acenaphthylene, Anthracene, Benzo[a]anthracene, Benzo[a]pyrene, Benzo[b]fluoranthene, Benzo[g,i,h]perylene, Benzo[k]fluoranthene, Chrysene, Dibenzo[a,h]anthracene, Fluoranthene, Fluorene, Indeno[1,2,3-c,d]pyrene, Phenanthrene, Pyrene. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp69.pdf>
4. Ghosal D, Ghosh S, Dutta TK, Ahn Y (2016) Current State of Knowledge in Microbial Degradation of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs): A Review. *Front Microbiol* 7:1369.
5. Haritash AK, Kaushik CP (2009) Biodegradation aspects of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs): a review. *J Hazard Mater* 169:1-15.
6. Ortiz-Salinas R, Cram S, Sommer I (2012) Hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs) en suelos de la llanura aluvial baja del estado de Tabasco, México. *Universidad y Ciencia* 28(2):131-144.
7. Díaz G, Gutiérrez R, Pérez N, Vega S, Ramírez A, Prado G (2001) Las sustancias tóxicas persistentes. *Creatividad y quehacer científico en la UAM-Xochimilco, CDMX, México*, pp. 355-366.
8. Cram S, Ortiz R, Paéz R (2001) Hidrocarburos aromáticos policíclicos. *INE-SEMARNAT, México*, pp 173-199.
9. Srivastava S, Kumar M (2019) Biodegradation of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs): A Sustainable Approach. En: *Sustainable Green Technologies for Environmental Management*. Editor: Shah, S. Singapore. Springer Nature, pp 111-139.
10. Marco-Urrea E, García-Romera I, Aranda E (2015) Potential of non-ligninolytic fungi in bioremediation of chlorinated and polycyclic aromatic hydrocarbons. *New Biotechnol* 32:620-628.
11. Stamets P (1999) Earth's Natural Internet. *Whole Earth Magazine* 1:74-77.
12. Ide-Pérez MR, Fernández-López MG, Sánchez-Reyes A, Leija A, Batista-García RA, Folch-Mallol JL, Sánchez-Carbente M (2020). Aromatic Hydrocarbon Removal by Novel Extremotolerant Exophiala and *Rhodotorula spp.* from an Oil Polluted Site in Mexico. *J. Fungi* 6(3):135.
13. Yaguchi A, Franaszek N, O'Neill K, Lee S, Sitepu I, Boundy-Mills K, Blenner M (2020) Identification of oleaginous yeasts that metabolize aromatic compounds. *J Ind Microbiol Biotechnol* 47:801-813.
14. Moore BG, Harrison AP (1965) Benzo[a]pyrene uptake by bacteria and yeast. *J Bacteriol* 90(4):989-1000.
15. Dehnen W, Tomingas R, Roos J (1973) A modified method for the assay of benzo(a)pyrene hydroxylase. *Anal Biochem* 53(2):373-383.
16. Wiseman A, Lim TK, Woods LF (1978). Regulation of the biosynthesis of cytochrome P-450 in brewer's yeast. Role of cyclic AMP. *Biochim Biophys Acta* 544(3):615-623.
17. Wiseman A, Woods LF (1979) Benzo(a)pyrene metabolites formed by the action of yeast cytochrome P-450/P-448. *J Chem Technol Biotechnol* 29:320-324
18. Woods LF, Wiseman A (1980) Benzo(a)pyrene hydroxylase from *Saccharomyces cerevisiae*. Substrate binding, spectral and kinetic data. *Biochim Biophys Acta* 613(1):52-61.
19. Cerniglia C, Crow S (1981) Metabolism of aromatic hydrocarbons by yeasts. *Arch Microbiol* 129:9-13.
20. Azari MR, Wiseman A (1982) Purification and characterization of the cytochrome P-448 component of a benzo(a)pyrene hydroxylase from *Saccharomyces cerevisiae*. *Anal Biochem* 122(1):129-138.
21. Azari MR, Wiseman A (1982) Evaluation of immobilized cytochrome P-448 from *Saccharomyces cerevisiae* using permeabilized whole cell, microsomal fraction and highly purified reconstituted forms, with benzopyrene-3-monooxygenase activity. *Enzyme Microb Technol* 4:401-404.
22. MacGillivray AR, Shiaris MP (1993) Biotransformation of polycyclic aromatic hydrocarbons by yeasts isolated from coastal sediments. *Appl Environ Microbiol* 59(5):1613-1618.
23. Hesham AE, Wang Z, Zhang Y, Zhang J, Lv W, Yang M (2006) Isolation and identification of

- a yeast strain capable of degrading four and five ring aromatic hydrocarbons. *Ann Microbiol* 56:109-112.
24. Hesham AE, Alamri S, Khan S, Mahmoud M, & Mahmoud H (2009) Isolation and molecular genetic characterization of a yeast strain able to degrade petroleum polycyclic aromatic hydrocarbons. *Afr J Biotechnol* 8(10):2218-2223.
 25. Syed K, Doddapaneni H, Subramanian V, Lam YW, Yadav JS (2010) Genome-to-function characterization of novel fungal P450 monooxygenases oxidizing polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). *Biochem Biophys Res Commun* 399(4):492-497.
 26. O'Connor ST, Lan J, North M, Loguinov A, Zhang L, Smith MT, Gu AZ, Vulpe C (2013) Genome-Wide Functional and Stress Response Profiling Reveals Toxic Mechanism and Genes Required for Tolerance to Benzo[a]pyrene in *S. cerevisiae*. *Front Genet* 3:316.
 27. Mandal S, Selvi A, Das N (2016) A novel approach on degradation of benzo[a]pyrene by yeast consortium isolated from contaminated soil. *Der Pharmacia Lettre* 8:80-93.
 28. Mandal S, Ojhab N, Das N (2018) Optimization of process parameters for the yeast mediated degradation of benzo[a]pyrene in presence of ZnO nanoparticles and produced biosurfactant using 3-level Box-Behnken design. *Ecol Eng* 120:497-503.
 29. Martínez-Ávila L, Peidro-Guzmán H, Pérez-Llano Y, Moreno-Perlín T, Sánchez-Reyes A, Aranda E, Ángeles de Paz G, Fernández-Silva A, Folch-Mallol JL, Cabana H, Gunde-Cimerman N, Batista-García RA (2021) Tracking gene expression, metabolic profiles, and biochemical analysis in the halotolerant basidiomycetous yeast *Rhodotorula mucilaginosa* EXF-1630 during benzo[a]pyrene and phenanthrene biodegradation under hypersaline conditions. *Environ Pollut* 271:116358.
 30. Morel M, Meux E, Mathieu Y, Thuillier A, Chibani K, Harvengt L, Jacquot JP, Gelhaye E (2013) Xenomic networks variability and adaptation traits in wood decaying fungi. *Microb biotechnol* 6(3):248-263.
 31. Gan S, Lau EV, Ng HK (2009) Remediation of soils contaminated with polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). *J Hazard Mater* 172:532-549.
 32. Daccò C, Girometta C, Micheal-Dare A, Carpani G, Picco A, Tosi S (2020) Key fungal degradation patterns, enzymes and their applications for the removal of aliphatic hydrocarbons in polluted soils: A review. *Int Biodeterior Biodegradation* 147:104866.
 33. Tortella G, Durán N, Rubilar O, Parada M, Diez MC (2015) Are white-rot fungi a real biotechnological option for the improvement of environmental health? *Crit Rev Biotechnol* 35:165-172.
 34. Wang S, Nomura N, Nakajima T, Uchiyama H (2012) Case study of the relationship between fungi and bacteria associated with high-molecular-weight polycyclic aromatic hydrocarbon degradation. *J Biosci Bioeng* 113:624-630.
 35. Kadri T, Rouissi T, Kaur Brar S, Cledon M, Sarma S, Verma M (2017) Biodegradation of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) by fungal enzymes: A review. *J Environ Sci* 51:52-74.
 36. Durairaj P, Hur JS, Yun H (2016) Versatile biocatalysis of fungal cytochrome P450 monooxygenases. *Microb Cell Fact* 15(1):125.
 37. Cerniglia CE, Sutherland JB (2010) Degradation of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons by Fungi. En: *Handbook of Hydrocarbon and Lipid Microbiology*. Editor: Timmis KN. Springer, Berlin, Heidelberg, pp 2080-2110.
 38. Capotorti G, Cesti P, Lombardi A, Guglielmetti G (2005) Formation of sulfate conjugates metabolites in the degradation of phenanthrene, anthracene, pyrene and benzo[a]pyrene by the ascomycete *Aspergillus terreus*. *Polycycl Aromat Comp* 25:197-213.
 39. Yang Q, Zhang H, Li X, Wang Z, Xu Y, Ren S, Chen X, Xu Y, Hao H, Wang H (2013) Extracellular enzyme production and phylogenetic distribution of yeasts in wastewater treatment systems. *Bioresour Technol* 129:264-273.
 40. Bonola-Gallardo I, Irigoyen-Camacho M, Robles L, Celis A, Hamdan Aida (2014) Estrés oxidante: el sistema enzimático glutatión y la salud bucal. *Ciencias Clínicas* 15:2-8.
 41. Verdin A, Lounes-Hadj Sahraoui A, Newsam R, Robinson G, Durand R (2005) Polycyclic aromatic hydrocarbons storage by *Fusarium solani* in intracellular lipid vesicles. *Environ Pollut* 133:283-291.
 42. Fayeulle A, Veignie E, Slomianny C, Dewailly E, Munch J, Rafin C (2014) Energy-dependent uptake of benzo[a]pyrene and its cytoskeleton-dependent intracellular transport by the telluric fungus *Fusarium solani*. *Environ Sci Pollut R* 21:3515-3523.
 43. Capotorti G, Cesti P, Lombardi A, Guglielmetti G (2005) Formation of sulfate conjugates metabolites in the degradation of phenanthrene, anthracene, pyrene and benzo[a]pyrene by the ascomycete *Aspergillus terreus*. *Polycycl Aromat Comp* 25:197-213.

44. Schmidt SN, Christensen JH, Johnsen AR (2010) Fungal PAH-metabolites resist mineralization by soil microorganisms. *Environ Sci Technol* 44:1677-1682.
45. Meulenber R, Rijnaarts HHM, Doddema HJ, Field JA (1997) Partially oxidized polycyclic aromatic hydrocarbons show an increased bioavailability and biodegradability. *FEMS Microbiol Lett* 152:45-49.
46. Debruyne JM, Sayler GS (2009) Microbial community structure and biodegradation activity of particle-associated bacteria in a coal tar contaminated creek. *Environ Sci Technol* 43:3047-3053.
47. Mishamandani S, Gutierrez T, Aitken MD (2014) DNA-based stable isotope probing coupled with cultivation methods implicates *Methylophaga* in hydrocarbon degradation. *Front Microbiol* 5:76.

EL SÍNDROME METABÓLICO Y SUS EFECTOS EN LA FUNCIÓN Y DINÁMICA DE LAS MITOCONDRIAS DEL CORAZÓN*

Brenda Yomara García Sánchez, Angélica Rueda y Sánchez de la Vega**

Departamento de Bioquímica. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Ciudad de México, México. **Autor de correspondencia, correo E: arueda@cinvestav.mx

RESUMEN

El Síndrome Metabólico (SM) engloba a un conjunto de alteraciones fisiológicas y bioquímicas que según la Federación Internacional de Diabetes se diagnostica por la presencia de obesidad abdominal y al menos dos de los siguientes factores: 1) disglucemia, 2) hipertrigliceridemia, 3) disminución del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (o cHDL) e 4) hipertensión; y que se consideran factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y de enfermedades cardiovasculares (ECVs). El SM tiene una alta incidencia en México; sin embargo, no se cuentan con estudios recientes acerca de las afecciones cardiovasculares que ocasiona en la población mexicana. El SM está asociado a un incremento en la estimulación simpática, lo que aumenta la frecuencia cardíaca en condición de reposo y limita la respuesta del sistema cardiovascular al estrés o al aumento en la actividad física. También se ha observado que los pacientes con SM presentan vasculopatías y en los jóvenes, el SM favorece el desarrollo de hipertrofia cardíaca; sin embargo, se sabe muy poco de las alteraciones bioquímicas que causan los factores de riesgo del SM en el miocardio y específicamente en la función mitocondrial. En esta revisión presentamos los resultados más recientes acerca de las alteraciones en la función mitocondrial, la expresión de enzimas y la dinámica mitocondrial en el corazón en presencia de obesidad, hipertensión y dislipidemias identificadas en el SM, y también analizamos las estrategias terapéuticas novedosas para recuperar la función mitocondrial. Sin embargo, se han publicado muy pocos estudios de las alteraciones en la función y la dinámica de las mitocondrias del corazón en la condición de SM, por lo que aún se debe de realizar más investigación al respecto.

ABSTRACT

The metabolic syndrome (MetS) encompasses a set of physiological and biochemical alterations that according to the International Diabetes Federation is diagnosed by the presence of central obesity plus any two of the following criteria: 1) dysglycemia, 2) hypertriglyceridemia, 3) decreased levels of high-density lipoprotein cholesterol (or cHDL), and 4) hypertension, which are considered risk factors for the development of type 2 diabetes mellitus (DM2) and cardiovascular disease (CVDs). MS has a high incidence in Mexico; however, no recent studies exist about the cardiovascular alterations that MetS causes in the Mexican population. MetS is associated with an increase in sympathetic stimulation, which augments heart rate in resting conditions; and limits the response of the cardiovascular system to stress or increased physical activity. It has also been observed that MetS patients develop vasculopathies; and in young people MetS triggers the development of cardiac hypertrophy; nevertheless, there is still a lack of data about the effect of MetS risk factors in the myocardium and specifically in mitochondrial function. In this review, we summarized recent results about the about the alterations in function, mitochondrial enzyme expression, and mitochondrial dynamics in the heart under conditions of obesity, hypertension and dyslipidemias identified in MetS, and we also analyze novel therapeutic strategies to recover mitochondrial function. However, few studies have been published about alterations in function and mitochondria dynamics in the heart under MetS condition; therefore, more research is still needed.

PALABRAS CLAVE:

Síndrome Metabólico, mitocondria, corazón, miocardio, calcio intracelular.

KEY WORDS:

Metabolic Syndrome, mitochondria, heart, myocardium, intracellular calcium.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Metabólico (SM) predispone al desarrollo de una gran cantidad de problemas de salud, como la diabetes mellitus del tipo 2 (DM2) (1), las enfermedades cardiovasculares (ECVs) (2), las enfermedades renales crónicas (3) y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (4), entre otras. En México, dependiendo de la definición utilizada para diagnosticar el SM, la prevalencia nacional se encuentra en un rango de 31 a 54 % en la población adulta (5). El SM aumenta tres veces el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, al alterar la estructura y función del corazón, las cuales se pueden relacionar con alteraciones mitocondriales que no han sido estudiadas detalladamente.

El corazón humano consume aproximadamente 300 mg de 5'-trifosfato de adenosina (ATP) en un latido, lo que implica el uso de 18 g de ATP por minuto y aproximadamente 26 Kg de ATP para mantener la función cardíaca en un lapso de 24 h; es decir, el corazón consume alrededor de 100 veces su peso por día (6). En el miocardio, el ATP se produce principalmente por la fosforilación oxidativa lo que requiere de un gran número de mitocondrias. El 23 % del miocardio humano está compuesto por mitocondrias, en algunos modelos experimentales como rata y ratón el porcentaje mitocondrial es de 28 % y 32 %, respectivamente (7).

Las mitocondrias son organelos diferenciados cuya función principal es la de realizar la oxidación de sustratos, para proveer ATP y mantener la alta demanda energética celular. Las mitocondrias integran redes dinámicas que tienen un efecto en la función metabólica y tienen la capacidad de fusionarse (fusión) o dividirse, (fisión), lo que se denomina dinámica mitocondrial (8). Se ha reportado que la disfunción mitocondrial está presente en diversas cardiomiopatías asociadas a la presencia de resistencia a insulina, obesidad, hipertensión y DM2, por mencionar algunas; y al respecto existen excelentes revisiones (9, 10, 11). Sin embargo, existen muy pocos estudios que analizan los cambios en la función y la dinámica mitocondrial asociados a la cardiomiopatía prediabética como la que se presenta en el SM.

En la presente revisión analizamos los resultados más recientes acerca de las alteraciones en la dinámica mitocondrial y en la función de enzimas mitocondriales en el miocardio, en condiciones de factores de riesgo cardiovascular como la obesidad abdominal, la hipertensión y las dislipidemias asociadas al SM.

Definición del Síndrome Metabólico y su incidencia en la población mexicana

El SM o síndrome X es una patología progresiva que, según la Federación Internacional de Diabetes se diagnostica por la presencia de obesidad abdominal, reflejada en el perímetro de la cintura para hombres y mujeres de > 102 cm y > 88 cm, respectivamente; y al menos dos de los siguientes factores: 1) disglucemia, evidenciada por niveles de glucosa en sangre en ayunas superiores a 100 mg/dL, 2) incremento en los niveles de triglicéridos en sangre (TG) ≥ 150 mg/dL, 3) disminución del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (o cHDL) a valores inferiores de 40 mg/dL en hombres y 50 mg/dL en mujeres e 4) hipertensión, con niveles de presión arterial $\geq 130/85$ mmHg; y que se consideran factores de riesgo para el desarrollo de DM2 y de ECVs (12-14).

La prevalencia de la obesidad y el SM en la población mexicana está incrementando con el paso de los años al igual que las enfermedades relacionadas con ella. En el 2012 se registró que el 14.1 % de las mujeres y el 11.7 % de los hombres mayores de 20 años tenían niveles elevados de TG, los cuales para el 2018 incrementaron a un 21.0 % para mujeres y 17.7 % para los hombres. De igual manera, se registró un incremento en personas con hipertensión; en el 2012, el 18.5 % de mujeres y el 14.7 % de los hombres eran hipertensos. Para el 2018 estos porcentajes aumentaron a 20.9 % y 15.3 % para mujeres y hombres, respectivamente. Por otra parte, los niveles de sobrepeso y obesidad reportados en el 2012 para mujeres y hombres adultos fueron de 73.0 % y 69.4 %, respectivamente. En el 2018, estos porcentajes aumentaron en un 76.8 % para las mujeres y 73.0 % para los hombres (15). Estos incrementos también se registraron en la población infantil (de 0 a 9 años) y en los adolescentes (de 10 a 19 años), lo que es motivo de preocupación, ya que las afectaciones en la salud por tener obesidad se presentan desde la infancia (15). A consecuencia de esto se pronostica un impacto económico considerable para la prevención y el tratamiento de las enfermedades relacionadas con los factores de SM, convirtiéndose de cierta manera en una notable cuestión política y financiera a corto, mediano y largo plazo (16).

A causa del impacto que tiene la obesidad abdominal y la dislipidemia aterogénica en la población mexicana y su participación en las ECVs, consideramos que es muy importante continuar estudiando las alteraciones que se presentan en la función y dinámica de las mitocondrias del miocardio en presencia de los factores que subyacen al SM. Al

respecto, sí existen algunos estudios en modelos experimentales principalmente roedores, a los que se les inducen por dieta algunas de las alteraciones bioquímicas que se usan para diagnosticar el SM y que abordan los cambios en la función y dinámica mitocondrial y en la actividad de enzimas mitocondriales de corazón, pero aún son pocos (17-20) y los revisamos en este trabajo.

Efecto del Síndrome Metabólico en la función cardíaca

El SM engloba diferentes factores de riesgo cardiovascular causantes del incremento de 2 veces en la incidencia de patologías cardiovasculares y de 1.5 veces de la mortalidad relacionada con la hipertensión, la obesidad y las dislipidemias, lo cual produce modificaciones en la estructura y la función del corazón (13, 17, 21).

Existen estudios que han descrito la asociación entre el SM y el riesgo cardiovascular, ya que los factores de riesgo del SM en conjunto elevan la incidencia y la gravedad de las ECVs como la disfunción microvascular, la aterosclerosis, la calcificación y la enfermedad arterial coronaria, la insuficiencia cardíaca, el infarto agudo al miocardio, la retinopatía, la neuropatía y la nefropatía (21, 22).

La hipertensión es uno de los factores de riesgo asociado a la patología cardiovascular. El corazón de personas con hipertensión se caracteriza por presentar un aumento en el grosor y la masa de la pared del ventrículo izquierdo (VI) como resultado de la necesidad de mantener el gasto cardíaco a pesar del incremento en la resistencia periférica, lo que causa la hipertrofia concéntrica del VI. A consecuencia de esto es fundamental disminuir la resistencia periférica para recuperar la función cardíaca normal y así evitar la presencia de afecciones cardíacas (23-25).

La obesidad es otro de los factores que contribuye al desarrollo de enfermedad cardiovascular en el SM, debido a que el incremento de grasa corporal provoca cambios en la estructura y la función del corazón además de promover alteraciones como la dislipidemia y la intolerancia a la glucosa. En pacientes con obesidad se ha reportado un incremento del volumen sanguíneo, el cual contribuye a un aumento de la precarga cardíaca ocasionando a largo plazo la hipertrofia del VI. Cuando el VI presenta engrosamiento, se genera una disminución de la distensibilidad de la cámara en la diástole (o relajación del miocardio), provocando un aumento de la presión de llenado del VI, lo que genera disfunción diastólica. En estadios tempranos de SM, se pueden recuperar la función cardíaca fisiológica

mediante la pérdida de peso y el aumento en la actividad física (26-28).

Por otra parte, las alteraciones en el metabolismo de los lípidos en condición de SM (dislipidemias) y que incluyen el incremento anormal en los niveles séricos de colesterol, y de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad o cLDL, así como la disminución del cHDL, promueven el desarrollo de diferentes enfermedades, entre ellas la hipercolesterolemia, la hiperlipidemia y la aterosclerosis. Se ha observado que el cLDL y el cHDL tienen una función pro- y anti-ateroescleróticas, respectivamente. Por otro lado, el cHDL participa en la activación de vías antioxidantes y antiinflamatorias y atenúan la progresión de la aterosclerosis (29, 30). Adicionalmente, el SM predispone al desarrollo de hipertrofia cardíaca, de insuficiencia cardíaca y de cardiomiopatía diabética, patologías en las que se han observado alteraciones en la expresión de proteínas mitocondriales, lo que afecta la dinámica y función mitocondrial, disminuyendo la producción de ATP (9-11).

Metabolismo cardíaco y función mitocondrial

En condiciones fisiológicas el corazón utiliza diferentes sustratos para la producción de ATP, lo que incluye ácidos grasos de cadena larga, acetato, glucosa, lactato y aminoácidos como leucina, isoleucina y valina (31-33). Los ácidos grasos de cadena larga son los más utilizados por las mitocondrias de los cardiomiocitos para generar acetil-CoA y desencadenar el flujo del ciclo de los ácidos tricarboxílicos (TCA), proveyendo un 60 a 70 % de los sustratos, seguidos por la glucosa (20 %) y el lactato (10 %); por lo que se considera que el metabolismo del corazón es altamente oxidativo y depende en gran medida de la actividad mitocondrial (9).

En presencia de concentraciones séricas elevadas de ácidos grasos de cadena larga como en la obesidad, los cuerpos cetónicos participan como sustratos importantes del TCA; por otra parte, también pueden inhibir la oxidación de otros sustratos a nivel de la piruvato-deshidrogenasa, mediante la producción de acetil-CoA (9). Por otro lado, en condiciones de incremento en los niveles séricos de glucosa e insulina (p. ej., en hiperglucemia e hiperinsulinemia), condiciones patológicas relevantes para nuestro estudio, el sustrato favorecido para el TCA es la glucosa (60 - 70 %), mientras que disminuye la utilización de los ácidos grasos de cadena larga hasta un 20 % (9).

El TCA ocurre en las mitocondrias, donde se producen los transportadores de electrones como el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH)

y el dinucleótido de flavina y adenina (FADH_2), en sus formas reducidas, a partir del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+) y el dinucleótido de flavina y adenina (FAD), dando lugar al flujo de electrones en los complejos I y II y finalmente en el complejo III por la coenzima Q. Por último, los electrones son translocados al complejo IV por medio del citocromo c, siendo el O_2 el aceptor final de los electrones, que se convierte en agua. Durante su actividad, los complejos I, III y IV translocan protones (H^+) de la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembranal, provocando el incremento en la fuerza motriz de H^+ para la generación de ATP, el cual es liberado de la mitocondria hacia el citoplasma por medio del transportador de nucleótidos de adenina ubicado en la membrana interna mitocondrial y el canal de aniones dependiente de voltaje (VDAC) en la membrana externa mitocondrial (34-36).

El acoplamiento excitación-contracción cardiaco requiere de un suministro constante de energía. El 95% del ATP que requiere el corazón se sintetiza por la fosforilación oxidativa (33). El incremento del transporte de Ca^{2+} hacia el interior de la mitocondria puede estar acompañado por la recaptura simultánea de fosfato inorgánico, lo que conduce a la precipitación de hidroxiapatita en la matriz mitocondrial, generando un amortiguamiento de la concentración efectiva de Ca^{2+} mitocondrial (37) por lo que la regulación del contenido de Ca^{2+} en la matriz mitocondrial es de fundamental importancia. En condiciones fisiológicas el Ca^{2+} se transporta hacia la matriz mitocondrial por medio del uniportador de Ca^{2+} mitocondrial (MCU) debido al gradiente electroquímico y desencadena la activación de la isocitrato-deshidrogenasa y la α -cetoglutarato deshidrogenasa, enzimas del TCA, lo cual incrementa el flujo de electrones (35, 38). En ciertas condiciones patológicas como en el daño al miocardio por isquemia/reperfusión y en la cardiomiopatía diabética, cuando se presenta estrés celular, la sobrecarga de Ca^{2+} en la matriz mitocondrial conduce a la generación de ROS debido a la inhibición del complejo I mitocondrial, lo que reduce el flujo de electrones, dispara la apertura del poro de la transición a la permeabilidad mitocondrial, la liberación de citocromo c, y la apoptosis (39).

Según su función y localización, las mitocondrias de cardiomiocitos se distribuyen en tres subpoblaciones: interfibrilares, subsarcolemales y perinucleares (10, 40). Las mitocondrias interfibrilares se localizan de manera paralela y muy cercana al sarcómero ya que su función principal es la de proveer ATP para la actividad contráctil. Su fosforilación oxidativa es 1.5 veces mayor que

la de las mitocondrias subsarcolemales, debido a que contienen más crestas mitocondriales (41). Estas son las que contienen los complejos proteicos involucrados en la cadena de electrones y la ATP sintasa, por lo que las mitocondrias con más crestas presentan una mayor producción de ATP y paradójicamente generan más ROS, en comparación con las que tienen menos crestas (42). El 55 % de las crestas de mitocondrias interfibrilares son tubulares, mientras que el 24 % presenta una mezcla de crestas tubulares y lameliformes (41). Por otro lado, las mitocondrias subsarcolemales se localizan justo debajo de la membrana plasmática, participan en el mantenimiento de la actividad de los transportadores de iones localizados en el sarcolema y contienen un 77 % de crestas lameliformes. Por último, las mitocondrias perinucleares proveen energía para los procesos de transcripción y traducción (10). Debido a que en presencia de hipertensión e hipertrigliceridemia se ha documentado una disminución en la producción de ATP en el miocardio (17), posiblemente las mitocondrias interfibrilares son las más susceptibles de daño. En conjunto, las mitocondrias ocupan aproximadamente el 31 % del volumen celular del cardiomiocito; aunque esto puede variar según la especie (7, 40, 41).

La dinámica mitocondrial es la capacidad de las mitocondrias para fusionarse (fusión) o dividirse (fisión) y participa en el control de calidad para el mantenimiento de una población mitocondrial saludable. Este mecanismo hace posible mantener la alta demanda energética intracelular. Sin embargo, en condiciones de estrés celular, la fisión seguida de la fusión mitocondrial selectiva permite segregar las mitocondrias dañadas para su degradación mediante mitofagia, un proceso por el cual las mitocondrias son eliminadas mediante el encapsulamiento por el autofagosoma (43).

La fisión mitocondrial es un mecanismo necesario para diferentes procesos durante la vida celular, como la reubicación de las mitocondrias durante la mitosis, la liberación de citocromo c para el proceso de apoptosis y la degradación selectiva de las mitocondrias. Las proteínas relacionadas a la fisión son: la proteína 1 relacionada con la dinamina (DRP1), la proteína 1 de fisión (FIS1), el factor de fisión mitocondrial (MFF) y las proteínas dinámicas mitocondriales de 49 y 51 kDa (MiD49/51). Mientras tanto, las proteínas relacionadas a la fusión mitocondrial son tres GTPasas: las mitofusinas 1 y 2 (MFN1 y MFN2) las cuales son indispensables para la fusión de la membrana externa, así como la proteína de atrofia óptica 1 (OPA1), cuya función es necesaria para fusión de la membrana interna. La fusión permite el intercambio de material (por

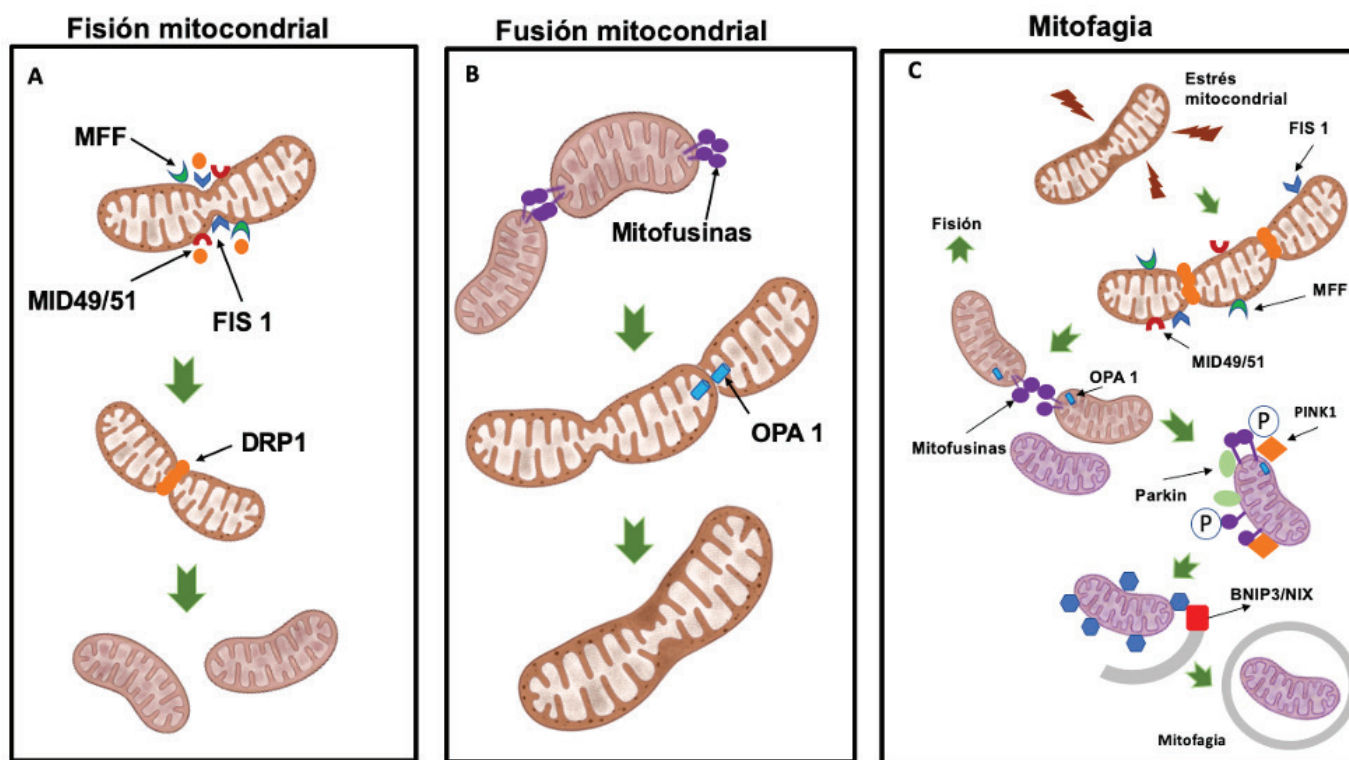


Figura 1. Dinámica mitocondrial en el miocardio en condiciones fisiológicas. La dinámica mitocondrial ayuda a mantener poblaciones saludables de mitocondrias mediante el equilibrio entre los procesos de fisión, fusión y mitofagia. A) La fisión en mitocondrias de cardiomiocitos está regulada por la proteína 1 relacionada con la dinamina (DRP1), la proteína 1 de fisión (FIS1), factor de fisión mitocondrial (MFF) y las proteínas dinámicas mitocondriales de 49 kDa y 51kDa (MiD49/51). B) La fusión mitocondrial requiere de las mitofusinas (MFN) 1 y 2 y de la proteína de atrofia óptica 1 (OPA1). C) Por último la mitofagia, en la que participan la cinasa mitocondrial 1 (PINK1), la ubiquitina ligasa E3 (Parkin) y la proteína apoptótica mitocondrial Bcl2 (BNIP3 /NIX), las cuales facilitan la eliminación de las mitocondrias dañadas.

ej., componentes de la matriz, y ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial dañado, así como promover la homeostasis bioenergética (ver Figura 1) (44, 45).

Por otro lado, los procesos de fusión y fisión mitocondrial se coordinan con la mitofagia con la finalidad de establecer un control de calidad. La fisión permite el aislamiento de las mitocondrias dañadas, lo que desencadena el inicio de este mecanismo. Donde la cinasa mitocondrial 1 (PINK1) se une a la mitocondria y fosforila a MFN2, permitiendo de esta manera la interacción de la ubiquitina ligasa E3 (Parkin) con MFN2 fosforilada. Posteriormente para el desarrollo del proceso de ubiquitinación interviene la proteína apoptótica mitocondrial Bcl2 (BNIP3/NIX) que es una proteína adaptadora relacionada con la maquinaria de autofagia que facilita la eliminación de las mitocondrias dañadas (45).

Por último, la biogénesis mitocondrial, aunque no se considera parte de la dinámica mitocondrial, es otro de los mecanismos autorreparadores y

compensadores, que se activan frente a estímulos ambientales de distinta naturaleza como estrés celular e inflamación, entre otros. La biogénesis mitocondrial consiste en el aumento de la masa mitocondrial con el objetivo de mantener la homeostasis bioenergética y redox. La biogénesis mitocondrial no se ha dilucidado por completo, pero se han identificado varios factores que controlan coordinadamente la expresión de genes en la mitocondria y el núcleo, entre ellos los factores respiratorios nucleares 1 y 2, el receptor relacionado al estrógeno, los coactivadores 1- α y 1- β del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PGC-1 α y PGC-1 β). En condiciones fisiológicas los PGC-1 se localizan en el citoplasma, pero en condiciones de estrés celular se trasladan al núcleo y se unen a factores de transcripción que a su vez inician la transcripción de genes relacionados con la biogénesis mitocondrial incluida TFAM que tiene como función replicar y transcribir el ADN mitocondrial promoviendo la síntesis de nuevas mitocondrias (46-48).

Alteraciones mitocondriales en el corazón asociadas a la hipertensión, las dislipidemias y la obesidad

La disfunción mitocondrial generalmente se evidencia con la disminución en la producción de ATP, el incremento de estrés oxidativo, la inflamación y la muerte celular programada (apoptosis) (49). En la mayoría de los modelos experimentales donde se ha estudiado la disfunción mitocondrial, se observa el incremento de la producción de ROS en diferentes órganos como el corazón (50), el cerebro (51), el riñón (52, 53), la vasculatura (54) y el hígado (55) entre otros. En presencia de los factores de riesgo del SM, la generación de H_2O_2 incrementa en las mitocondrias del riñón (53) y del hígado (55), esto se asoció con un incremento en el consumo de O_2 ; pero paradójicamente la liberación de citocromo c se reportó disminuida mientras que la función mitocondrial y la síntesis de ATP fueron normales. La disminución en la liberación de citocromo c aún en condiciones de H_2O_2 elevado, se atribuyó a un cambio adaptativo en la cantidad (53) y la composición de la cardiolipina (55), un fosfolípido mitocondrial. En el caso de corazón, aún no se han reportado este tipo de cambios mitocondriales en modelos experimentales de SM. Por otra parte, en los ratones obesos la mayor fuente de generación de ROS está en el tejido adiposo en donde se presenta un incremento en la expresión de la NADPH oxidasa y una disminución de la expresión de las enzimas antioxidantes (56).

Alteraciones en la función y dinámica mitocondrial en el miocardio en hipertensión y posibles estrategias terapéuticas

En los cardiomiocitos de ratas espontáneamente hipertensas (SHR) o bien en corazón de ratas con niveles elevados de triglicéridos e hipertensión inducida por dieta alta en sacarosa o ingesta de sal incrementada (17-19, 57, ver Tabla 1), las alteraciones más frecuentes en las mitocondrias son el aumento en la producción de ROS como resultado de las actividades de los complejos I y III (50, 58-62), la sobrecarga de Ca^{2+} (17), el consumo elevado de O_2 (62), el déficit en la producción de ATP (60, 63), el aumento de la oxidación de los ácidos grasos (59) y los cambios en la morfología mitocondrial que incluyen fragmentación de la red interfibrilar, cambios en el tamaño y en el ordenamiento mitocondrial, modificaciones en el número y la densidad de las crestas en las mitocondrias y aumento en la fluidez de la bicapa lipídica de sus membranas (60, 62, 63).

El aumento de ROS origina diversos daños celulares, como, por ejemplo, la ruptura del ADN, lo cual activa a la polimerasa de ADP-ribosa 1 (PARP1), la cual, utilizando como sustrato NAD^+ genera polímeros de ADP-ribosa que se unen a la región de ADN dañada, provocando una disminución de la $[NAD^+]$ y finalmente la muerte celular. Esto produce efectos deletéreos en la función, la dinámica y la biogénesis mitocondrial, mediante variaciones en la expresión de las proteínas que participan en estos procesos, como OPA1, MFN1, MFN2, DRP1, FIS1, DRP1-P, PGC1- α , citrato sintasa (CS), y los complejos I y III. Por lo que también hay alteraciones en la producción y la transferencia de ATP, así como un deterioro de la conexión entre las mitocondrias y las miofibrillas lo que implica una mayor distancia de difusión para el ATP, el difosfato de adenosina (ADP) y la creatina fosfato, ocasionando daños en la función mitocondrial, lo cual se comprobó por la disminución de las enzimas relacionadas con este proceso (17, 18, 50, 57, 60). También se han estudiado las proteínas mitocondriales del corazón en la hipertensión y se ha encontrado una reducción asociada al envejecimiento. Por ejemplo, un estudio clínico reveló que la expresión de sirtuina 3 (Sirt3) se redujo un 40 % en personas mayores de 65 años y se asoció al aumento de la hipertensión. En condiciones fisiológicas, Sirt3 tiene un papel fundamental en la desacetilación de los residuos de lisina 68 y 122 de la enzima superóxido dismutasa 2 (SOD2) permitiendo su activación. En ratones *knock-out* para Sirt3 (Sirt3 $^{-/-}$) así como en ratones que presenta una disminución en la expresión de SOD2 (SOD2 $+/-$) la infusión de bajas dosis de Angiotensina II indujo un incremento considerable en la hipertensión, comparado con los ratones C57Bl/6J. La inhibición de Sirt3 aumentó la acetilación de SOD2, elevó los radicales superóxidos mitocondriales y mostró que la ausencia de Sirt3 conlleva a una inactivación de SOD2 que contribuyen a la patogénesis de la hipertensión (61).

Debido al impacto que tiene la hipertensión en las mitocondrias, se han buscado tratamientos farmacológicos para revertir el daño y recuperar la función mitocondrial. El tratamiento de ratas SHR, con captopril (CAP), o con la mezcla de captopril-nifedipina (CAP+NIF), redujo la presión arterial sistólica, la frecuencia cardiaca, el consumo de O_2 y permitió recuperar la relación normal entre la masa del corazón y el peso corporal. En estos animales SHR tratados con CAP o bien con CAP+NIF se observó un incremento en la fluidez de las membranas mitocondriales y un aumento en la actividad de la ATPasa dependiente de Mg^{2+} (Mg^{2+} -ATPasa), lo que se relacionó con una atenuación en el progreso

de la hipertrofia cardíaca asociada a la hipertensión, pero no logró evitarla por completo (62). Por otra parte, Rimbaud y colaboradores (2011) reportaron que el resveratrol tiene la capacidad de favorecer la relajación del músculo liso dependiente del endotelio y mejorar la función mitocondrial cardíaca. Específicamente, el resveratrol restauró la expresión de OPA1 y MFN1 y preservó la biogénesis mitocondrial en la insuficiencia cardíaca inducida por la hipertensión (57). También, Ordog y colaboradores (2021) determinaron que la inhibición de la enzima PARP indujo cambios positivos en la población mitocondrial respecto a las ratas control, como un mayor tamaño y densidad de las crestas (58). El tratamiento con L-2286, un inhibidor de PARP derivado de quinazolina, ayudó a recuperar la dinámica mitocondrial, al inhibir la translocación de la proteína 1 relacionada con dinamina (DRP1) y la fisión mitocondrial, mientras que la fusión se favoreció por un aumento en la expresión de las proteínas OPA1 y MFN2 permitiendo la estabilidad de la estructura mitocondrial (58). Adicionalmente, la inhibición de PARP logró reforzar el proceso de biogénesis mitocondrial seguido de un aumento de la producción de ATP.

Finalmente, Rocha y colaboradores (2016) comprobaron que la actividad física tiene un efecto beneficioso, provocando que las mitocondrias del VI atenúen la caída en la producción de ATP que se observa en condiciones metabólicas alteradas. El ejercicio ayudó a recuperar la función mitocondrial al incrementar la abundancia proteica de la NADH deshidrogenasa, el complejo IV mitocondrial y la ATP sintasa, además de la disminución de VDAC (59).

Cabe señalar que no se conocen fármacos aprobados dirigidos a la modificación de la función y la dinámica mitocondrial en las enfermedades cardiovasculares asociadas a la hipertensión por lo que aún se debe de realizar investigación al respecto.

Alteraciones en la función y dinámica mitocondrial en el miocardio en presencia de dislipidemias, obesidad y posibles estrategias terapéuticas

La hipertrigliceridemia se asocia regularmente con el SM, y contribuye al riesgo de morbilidad y mortalidad en enfermedades cardiovasculares. En modelos experimentales con hipertensión e hipertrigliceridemia donde se ha detectado una sobrecarga de Ca^{2+} , se reportó el uso de ketorolaco, un analgésico no-esteroidal que también protege al corazón del daño por isquemia-reperfusión, para tratar de evitar la sobrecarga de Ca^{2+} (17). Sin

embargo, este tratamiento no protegió al corazón del daño que se presenta en un modelo de rata con características de SM (17). En este mismo trabajo también utilizaron la α -fenil-N-ter-butyl nitrona (PBN) como agente para atrapar radicales libres, el cual disminuyó la lipoperoxidación y bloqueó el daño en el corazón durante la reperfusión (17).

La obesidad es otro de los factores de riesgo cardiovascular que tiene un papel dañino en la función y la dinámica mitocondrial, la cual puede ser inducida por una dieta alta en grasas (HFD) (ver Tabla 1). En modelos experimentales de HFD se ha observado un aumento en la producción de ROS seguida de la peroxidación de lípidos, la liberación de citocinas y finalmente la muerte celular (64-66), además se observó la disminución de la producción de ATP asociada a la disminución de la actividad de los complejos mitocondriales (66-68), y el consumo de O_2 (19, 68). También se observaron alteraciones en la morfología mitocondrial que incluyen mitocondrias hinchadas, redondas y con crestas deterioradas (19, 66, 68).

De manera más específica se han estudiado proteínas y microARNs (miRs) asociados a patologías cardíacas en la obesidad. Ruan y colaboradores (2019) analizaron los efectos de la proteína transmembrana 126B (TMEM126B), que es un factor de ensamblaje del complejo I y tiene un papel fundamental en la regulación de la función mitocondrial. En modelos HFD, TMEM126B aumentó su expresión provocando alteraciones en la expresión de otras proteínas como MFN1, DRP1, FIS1, el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleucina-1 β (IL-1 β) y la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1), contribuyendo a la patogénesis cardíaca inducida por la dieta. En ausencia de TMEM126B se observó la inhibición de la disfunción mitocondrial, por lo que se sugiere que esta proteína puede ser un blanco en la prevención de la enfermedad cardíaca relacionada con la obesidad (64).

Se han estudiado algunos tratamientos para la disfunción mitocondrial en la cardiomiopatía metabólica. Lu y colaboradores (2019) observaron que el resveratrol necesita al ERR α para ejercer sus efectos anti-oxidativos, anti-apoptóticos, anti-inflamatorios y con esto estimula la biogénesis mitocondrial mediante la regulación de la actividad de sirtuina 1 (SIRT1) y PGC-1 α , lo que sugiere su aplicación terapéutica contra la disfunción cardíaca mediada por la obesidad (65).

Por otro lado, los miRs son otro objeto de estudio debido a que participan en el desarrollo de complicaciones en el metabolismo. Wang y colaboradores (2019) observaron el efecto que miR-122, el cual es secretado por el hígado y participa en el desarrollo de cardiomiopatía metabólica en la

Tabla 1

Alteraciones reportadas en proteínas relacionadas con la función y la dinámica de mitocondrias de corazón en presencia de hipertensión, obesidad y dislipidemias. En esta tabla se indican los diferentes modelos experimentales que presentan algunos de los factores de riesgo asociados a SM en los cuales se han reportado alteraciones en la función mitocondrial, así como en la expresión de proteínas mitocondriales en el corazón. En algunos trabajos también se dieron tratamientos para revertir o mejorar la función mitocondrial en el miocardio.

Modelo experimental	Factor de riesgo presente	Alteraciones mitocondriales	Proteínas mitocondriales alteradas	Tratamiento	Efecto del tratamiento	Proteínas mitocondriales evaluadas por el tratamiento	Ref.
Ratas espontáneamente hipertensas, SHR (84-86 semanas)	Hipertensión	-Deterioro del transporte de ADP. -Aumento de ROS.	↓ ATPasa, ADP-PK, CS, mtCK, Actomiosina ATPasa.	Ninguno	N/A	N/A	50
Ratas Dahl (3 semanas de dieta alta en sal)	Hipertensión	-Disminución de la producción de ATP.	↓ CS, PGC1- α , MFN1 OPA1.	Resveratrol (18 mg/kg/día; HS-RSV) durante 8 semanas	-Mejóro la supervivencia de los animales. -Evitó la reducción del 25% del peso corporal. -Contrarrestó el desarrollo de la disfunción cardíaca. -Preservo la masa y la biogénesis mitocondrial. -Bloqueó la oxidación de ácidos grasos mitocondriales.	↓ PGC1- α ↑ MFN 1 y OPA1.	57
Ratas SHR (10 semanas)	Hipertensión	-Incremento en el estrés oxidativo. -Disfunción mitocondrial. -Alteraciones en los procesos de control de la calidad mitocondrial.	↓ OPA1, MFN1, MFN2. ↑ DRP1, FIS1, DRP1-P, PGC1- α , NDUFs1, complejo III, CS.	L-2286 inhibidor de PARP1 (32 semanas)	-Red interfibrilar mitocondrial con menor fragmentación. -Mayor tamaño mitocondrial. -Aumento de la densidad en las crestas mitocondriales.	↑ OPA1, MF2, PGC1- α , NDUFs1, UQCRC1, CS. ↔ MFN1. ↓ DRP1, FIS1, DRP1-P.	58
Ratas macho isogénicas SHR (6 y 10 semanas)	Hipertensión	-Aumento de la generación de ROS. -Aumento de la oxidación de los ácidos grasos.	↑ complejo I, VDAC. ↓ ATP sintasa, complejo IV, alcohol deshidrogenasa.	Entrenamiento de ejercicio (30 min, 5 días a la semana durante 4 semanas)	-Adaptación benéfica en las mitocondrias del miocardio por el aumento de la producción de ATP.	↓ complejo I, VDAC. ↑ ATP sintasa, complejo IV, alcohol deshidrogenasa.	59
Ratas SHR (12 meses)	Hipertensión	-Disminución en la producción de ATP. -Disminución del transporte de ADP. -Decaimiento de la respiración mitocondrial. -Incremento en los niveles de superóxido. -Disminución del número de crestas mitocondriales. -Desordenamiento mitocondrial.	↓ ATP sintasa. ↔ CS	Ninguno	N/A	N/A	60
Ratones knock-out Sirt3 Ratones deficientes en SOD2	Hipertensión	-Incremento del estrés oxidativo. -Reducción de la actividad de la SOD2.	- (Sirt3-/-) (SOD2+/-)	Ninguno	N/A	N/A	61

Ratas macho SHR (16 semanas)	Hipertensión	-Consumo elevado de oxígeno. -Disminución de la fosforilación Oxidativa. -Alteraciones en la fluidez de la bicapa lipídica de las membranas mitocondriales.	↑ Mg ²⁺ -ATPasa.	CAP + NIF (4 semanas) CAP (4 semanas)	-Inhibición del aumento de la presión arterial sistólica, la frecuencia cardíaca, la relación masa cardíaca y masa corporal, el consumo de oxígeno y el daño en la fosforilación oxidativa. -Aumento en la fluidez en la bicapa lipídica de las membranas mitocondriales.	CAP + NIF: ↔ Mg ²⁺ -ATPasa CAP: ↓ Mg ²⁺ -ATPasa	62
Ratas SHR (5 y 24 semanas)	Hipertensión e hipertrofia cardíaca	-Déficit en la producción de ATP.	↓ ATP sintasa (Km), actividad del translocador. ADP/ATP (Vmax y Km).	Ninguno	N/A	N/A	63
Ratas <i>Wistar</i> con hipertrigliceridemia (12 - 15 semanas, dieta con sacarosa al 30 %)	Hipertrigliceridemia	-Desacople entre el sitio de producción y de consumo de ATP. -Tasa respiratoria mitocondrial incrementada con 2-OG y piruvato/malato. -Membranas mitocondriales más rígidas. -Aumento compensatorio de la capacidad oxidativa mitocondrial.	↓ CK, AK, mitCK. ↑ 2-OGDH. ↔ Complejo IV, PDH.	Ninguno	N/A	N/A	18
Ratones TMEM126B knockout (TMEM126B ^{-/-}) (4-6 semanas)	Obesidad	-Acumulación de ROS. -Daño al ADN mitocondrial. -Mitocondrias hinchadas, redondas y con crestas deterioradas. -Muerte celular (autofagia mitocondrial). -Respuesta inflamatoria elevada	↓ MFN1. ↑ TMEM126B, DRP1, FIS1, TNF- α IL-1b, MCP-1.	TMEM126B ^{-/-}	-Mitocondrias menos hinchadas con crestas bien organizadas. -Reversión de la producción de ROS y el daño del ADN mitocondrial.	↑ MFN1 ↓ DRP1, FIS1, TNF- α , IL-1b, MCP-1	64
Ratones C57BL/6J (HFD, 6 semanas)	Obesidad	-Incremento en el estrés oxidativo. -Incremento en la oxidación lipídica. -Alteraciones en la biogénesis Mitocondrial.	↓ Producción de ATP, consumo de O ₂ , actividad del complejo I.	Resveratrol (400 mg/kg/día) +siRNA Receptor relacionado con el estrógeno- α (ERR)	-Protección al daño por reperfusión. -Disminución de la aterosclerosis. -Disminución de la arritmia ventricular. -Incremento de la biogénesis mitocondrial.	↑ Producción de ATP, consumo de O ₂ , actividad del complejo I. ↑ Receptor relacionado con el estrógeno- α (ERR), SIRT1, PGC1- α ↓ Producción de ATP, consumo de O ₂ , actividad del complejo I.	65
Cerdos miniatura Lee-Sung (5 meses)	Obesidad (PAT) 5 meses	-Disminución en la síntesis de ATP -Disminución en la dinámica mitocondrial -Incremento de la autofagia mitocondrial -Inhibición de la respiración mitocondrial basal	↓ OPA1, MFN2, PARKIN. N.D. DRP1, FIS1. ↔ PINK1	Ninguno	N/A	N/A	66

Ratas <i>Sprague-Dawley</i> (HFD, 6 semanas)	Obesidad	-Aumento de cambios morfológicos mitocondriales. -Deficiencia en la producción de ATP. -Disminución de las actividades de los complejos enzimáticos mitocondriales.	↑ P-DRP1, FIS1. ↓ MFN1, MFN2, OPA1.	Ninguno	N/A	N/A	67
Ratones neonatos (2-3 días) Ratones macho adultos C57BL/6J (6 semanas)	Obesidad inducida miRNA-122	-Desequilibrio de la homeostasis energética cardíaca. -Disminución en el consumo de O ₂ . -Inhibición de la función mitocondrial. -Aumento en la oxidación lipídica mitocondrial.	N.D.	Esponja miR-122	-Incremento en la síntesis de ATP. -Incremento en el consumo de O ₂ . -Disminución de la oxidación lipídica. -Regulación de los procesos de apoptosis. -Aumento en la biogénesis mitocondrial.	↓ Arl2 ↑ Translocasa ATP/ADP	68
Ratones macho C57BL/6J (HFD, 22 semanas)	Síndrome Metabólico	-Disminución en la síntesis de ATP. -Disminución en el consumo de O ₂ . -Disminución en la dinámica Mitocondrial. -Alteraciones en las crestas mitocondriales. -Disminución del contenido mitocondrial.	↑ p-DRP1, FIS1. ↓ OPA1, MFN1, MFN2, mitofilina/CHCHD3/Sam50	PYR + HFD (3 mg/kg/día durante 22 semanas)	-Aumento de la actividad del nervio vago. -Disminución de los efectos de HFD en el metabolismo cardíaco. -Restauración de la actividad mitocondrial. -Incremento de la biogénesis mitocondrial.	↓ p-DRP1, FIS1. ↑ MF1, MF2, OPA1, complejo mitofilina/CHCHD3/Sam50	19
Ratas <i>Wistar</i> con SM (dieta alta en fructosa por 8 semanas)	Síndrome Metabólico	-Incremento en el estrés oxidativo. -Disfunción mitocondrial. -Disminución en la biogénesis mitocondrial. -Incremento en la fisión mitocondrial.	↓ MFN1, HO-1, PGC1- α	Ácido 2-(3-adamantan-1-yl-ureido)-dodecanoico (AUDA) (2.5 mg/100 g de peso corporal 3 veces por semana durante 8 semanas)	-Inhibición de la epóxido hidrolasa (sEH). -Reducción del peso corporal. -Restauración de los niveles de glucosa y lípidos en sangre. -Disminución en ROS -Aumento en la fusión mitocondrial. -Disminución de la respuesta inmune.	↑ MFN1, HO-1, PGC1- α .	20

↓ indica disminución en la actividad o expresión de la enzima; ↑ indica el incremento en la actividad o expresión de la enzima; ↔ indica que no hay cambio en la actividad o expresión de la enzima; N.D. indica que no se detectó la actividad o expresión de la enzima.

Abreviaturas: 2-OG, 2-oxoglutarato; 2-OGDH, 2-oxoglutarato deshidrogenasa; ADP-PK, ADP-piruvato cinasa; AK, adenilato cinasa; Arl2, factor de ribosilación-ADP tipo 2; CAP, captropil; CK, creatina cinasa; CS, citrato sintasa; DRP1, proteína 1 relacionada con la dinamina; ERR- α , Receptor relacionado con el estrógeno- α ; FIS1 proteína de fisión mitocondrial; HO-1, Hemo oxigenasa-1; IL-1b, interleucina-1b; MCP-1, proteína quimiotáctica de monocitos-1; MFN1/2 mitofusinas 1 y 2; Mg²⁺-ATPasa, ATPasa dependiente de magnesio; mitCK, isoenzima creatina cinasa mitocondrial; mitofilina/CHCHD3/Sam50, complejo proteico estructural mitofilina/CHD3/Sam50; NIF, nifedipina; OPA1, proteína de atrofia óptica 1; PBN, α -fenil-N-ter-butil nitrona P-DRP1, proteína relacionada con la dinamina 1 fosforilada; Parkin, ligasa de E3-ubiquitina (Ub); PARP1, polimerasa de ADP-ribosa 1, PDH piruvato deshidrogenasa; PGC1- α , PPAR-gamma coactivador 1-alpha; PINK1, cinasa mitocondrial 1; PYR, piridostigmina; SHR, ratas espontáneamente hipertensas; SIRT1, sirtuina 1; Sirt3, sirtuina 3; SOD2, superóxido dismutasa 2; TMEM126B, proteína transmembrana 126B; TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa; VDAC, canal aniónico dependiente de voltaje.

obesidad. Debido a que miR-122 se une al factor de ribosilación ADP tipo 2 (Arl2), la señalización de miR-122/Arl-2 altera la homeostasis energética cardíaca, por lo que Arl2 promete ser un blanco terapéutico contra la disfunción cardíaca debido a que en ausencia de miR-122, Arl2 induce la producción de ATP (66).

Alteraciones en la función y dinámica mitocondrial en el miocardio reportadas en modelos experimentales de SM y posibles estrategias terapéuticas

Aparte de los estudios que han tenido como objetivo analizar el efecto de cada uno de los factores de riesgo cardiovascular de manera independiente, también se han observado alteraciones en la función mitocondrial en modelos de SM que contribuyen al aumento de ROS, la disminución de la producción de ATP y el consumo de O₂, la disminución del contenido mitocondrial además de la señalización de la insulina y la oxidación de los lípidos (19, 20). Xue y colaboradores (2019) analizaron a la piridostigmina (PYR), la cual recuperó la estructura de las crestas mitocondriales en un modelo de SM, observando que disminuyó la resistencia a la insulina, cambios en las proteínas mitocondriales OPA1, FIS1, MFN1 y MAFN 2, DRP1 y el complejo proteico estructural mitofilina/CHD3/Sam50 (Tabla 1), lo cual redujo la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo (19).

También se han buscado tratamientos alternativos dirigidos a la recuperación de las funciones mitocondriales. Liu y colaboradores (2018) evaluaron el efecto de un agonista de los ácidos epoxieicosatrienoicos (EET), el ácido 2-(3-adamantan-1-yl-ureido)-dodecanoico (AUDA), que mejora la función mitocondrial mediante el aumento en la expresión de proteínas que intervienen en el proceso de la biogénesis mitocondrial, como PGC-1 α , además del aumento en la producción de ATP y finalmente la recuperación de la función cardíaca, lo que sugiere que estos procesos también pueden ser blancos importantes de terapias para recuperar el miocardio dañado en la condición de SM (20).

Conclusiones

En los últimos años, el incremento de la obesidad, la hipertensión y las dislipidemias en la población adulta y juvenil mexicana ha hecho que el sistema de salud se enfoque en desarrollar un diagnóstico

adecuado del SM, lo cual tiene un impacto económico importante. El SM se caracteriza por la presencia de intolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina, la hipertensión y las dislipidemias, las cuales se han asociado con el desarrollo de un cuadro grave de enfermedades cardiovasculares. En resumen, podemos concluir que, en los cardiomiocitos de modelos experimentales con alteraciones metabólicas subyacentes al SM, la función y dinámica mitocondrial se encuentran afectadas (ver Figura 2). En las condiciones patológicas mencionadas, la proteína DRP1 que regula la fisión mitocondrial incrementa; de forma similar FIS1 también aumenta, lo que sugiere un incremento en el fraccionamiento mitocondrial. Por otra parte, las proteínas MFN1, MFN2 y OPA1, fundamentales en la fusión mitocondrial, disminuyen su expresión, reduciendo la fusión mitocondrial. Por último, la mitofagia en la que participa PINK1 no muestra cambio en su expresión, mientras que Parkin disminuye por lo que se reduce la eliminación de las mitocondrias dañadas. A nivel de la función mitocondrial, hay aumento en la producción de ROS y disminución de la producción de ATP: lo último difiere de lo reportado en mitocondrias de riñón (53) e hígado (55) en donde la función mitocondrial y la síntesis de ATP se mantienen normales. A pesar de que ya se conoce la gran importancia de estos organelos subcelulares no hay fármacos aprobados para recuperar su función en el miocardio en las condiciones que subyacen al SM. Se han reportado estrategias terapéuticas que tienen un impacto sistémico, como la ingesta de fibrato, el tratamiento con estatinas, metformina, ácido nicotínico, así como las intervenciones de dieta y pérdida de peso, que por separado o en consorcio pueden reducir algunas de las características fisiopatológicas del SM (69); sin embargo, aún no se conocen los efectos de estos tratamientos en la función y dinámica de las mitocondrias del corazón.

Por lo que consideramos prioritario determinar si estos tratamientos también recuperan la función y dinámica de las mitocondrias del miocardio, mediante el análisis de la expresión y actividad de las proteínas mitocondriales involucradas en la cadena respiratoria, la síntesis de ATP y la dinámica mitocondrial.

De hecho, aún son muy pocos los estudios acerca de las alteraciones en la función mitocondrial cardíaca en presencia de los factores que subyacen al SM, y se deben realizar más investigaciones al respecto.



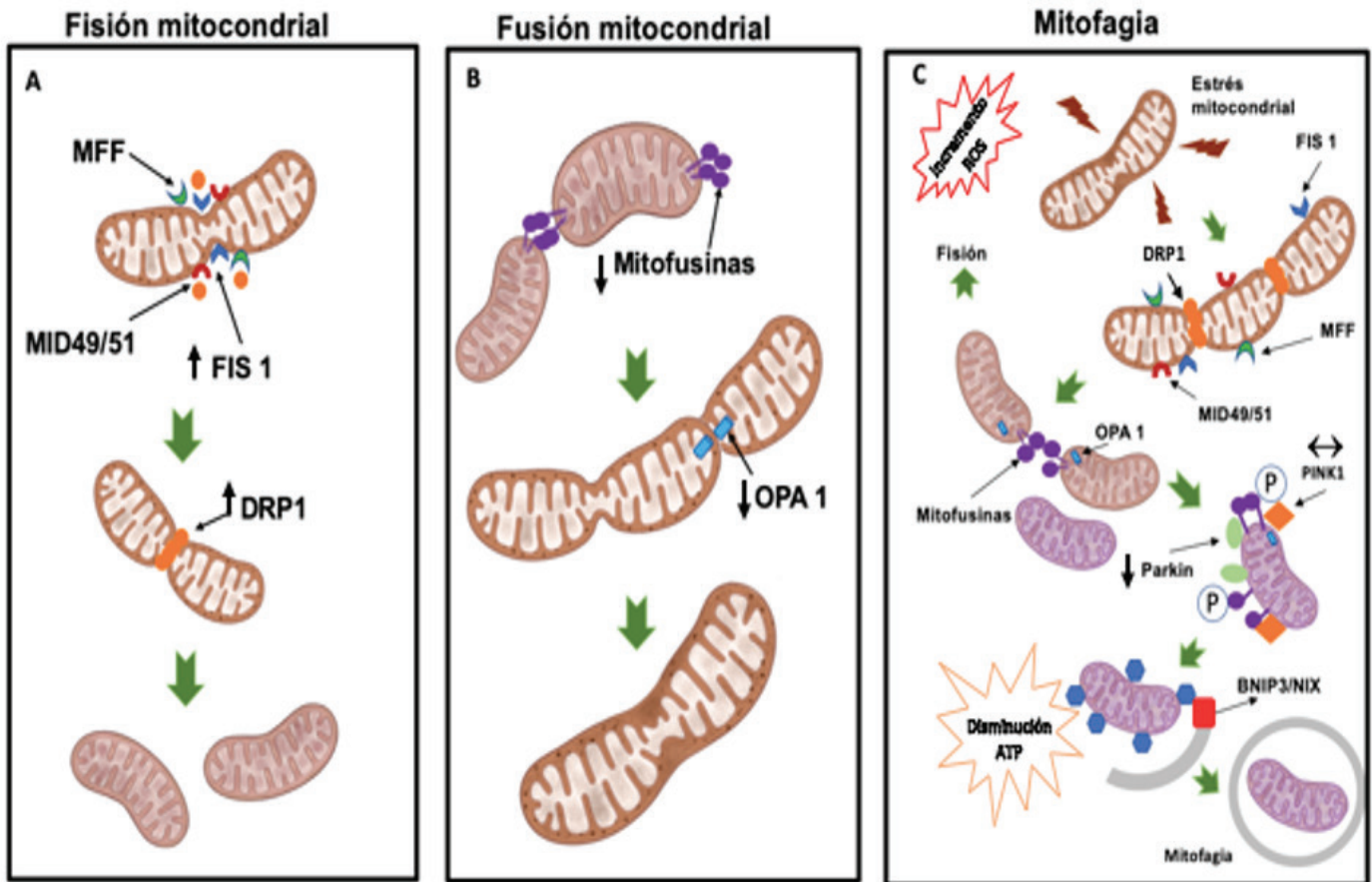


Figura 2. Dinámica mitocondrial en el miocardio en hipertensión, obesidad, y dislipidemias. A) La fisión en mitocondrias de cardiomiocitos está regulada por la proteína 1 relacionada con la dinámica mitocondrial (DRP1), que muestra un incremento en su expresión en estas condiciones patológicas, de forma similar a la proteína 1 de fisión (FIS1), lo que sugiere un incremento en el fraccionamiento mitocondrial. **B)** Por otra parte, la fusión mitocondrial que requiere de las mitofusinas 1 y 2 (MFN1 y MFN2) y de la proteína de atrofia óptica 1 (OPA1) parece disminuir. **C)** Por último, la mitofagia en la que participa la ubiquitina ligasa E3 (Parkin) puede estar alterada lo que se reduce la eliminación de las mitocondrias dañadas, aunque la proteína cinasa mitocondrial 1 (PINK1) no muestra cambio en su expresión. En estas condiciones se ha reportado sistemáticamente un aumento en la producción de ROS y disminución de la producción de ATP (Tabla 1). ↑ indica incremento en la actividad o expresión de la enzima; ↓ indica el decremento en la actividad o expresión de la enzima; ↔ indica que no hay cambio en la actividad o expresión de la enzima.

REFERENCIAS

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37(12): 1595-607.
2. Lakka HM. Laaksonen DE. Lakka TA. Niskanen LK. Kumpusalo E. Tuomilehto J. Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Jama*. 2002; 288(21): 2709-16.
3. Chen J. Muntner P. Hamm LL. Jones DW. Batuman V. Fonseca V. Whelton PK. He J. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Annals of Internal Medicine*. 2004; 140(3):167-74.
4. Marchesini G. Bugianesi E. Forlani G. Cerrelli F. Lenzi M. Manini R. Natale S. Vanni E. Villanova N. Melchionda N. Rizzetto M. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003; (4):917-23.
5. Gutiérrez A. Datta S. Méndez R. Prevalence of metabolic syndrome in Mexico: A systematic review and meta-analysis, *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2018; 16(8):395-405.
6. Ferrari R. Cargnoni A. Ceconi C. Anti-ischæmic effect of ivabradine. *Pharmacological Research*. 2006; 53(5):435-9.

7. Kolwicz Jr. Purohit S. Tian R. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes. *Circulation Research*. 2013; 113(5):603-16.
8. Bereiter J. Vöth M. Dynamics of mitochondria in living cells: shape changes, dislocations, fusion, and fission of mitochondria. *Microscopy Research and Technique*. 199; 27(3):198-219.
9. Bertrand L. Horman S. Beauloye C. Vanoverschelde JL. Insulin signalling in the heart. *Cardiovascular Research*. 2008;79(2):238-48.
10. Hamilton S. Terentyeva R. Clements RT. Belevych AE. Terentyev D. Sarcoplasmic reticulum-mitochondria communication; implications for cardiac arrhythmia. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2021; (156): 105-13.
11. Forte M. Schirone L. Ameri P. Basso C. Catalucci D. Modica J. The role of mitochondrial dynamics in cardiovascular diseases. *British journal of pharmacology*. 2021; 178(10): 2060-2076.
12. Alberti M. Zimmet P. Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabetic medicine* 2006; 23(5), 469-480.
13. Dommermuth R. Ewing K. Metabolic syndrome: systems thinking in heart disease. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2018; 45(1):109-29.
14. Eckel RH. Grundy SM. Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The Lancet*. 2005; 365(9468):1415-28.
15. Romero M. Shamah T. Vielma E. Heredia O. Mojica J. Cuevas L. Rivera J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: metodología y perspectivas. *Salud Pública de México*. 2019; 61:917-23.
16. Rtveldze K. Marsh T. Barquera S. Romero LM. Levy D. Melendez G. Webber L. Kilpi F. McPherson K, Brown M. Obesity prevalence in Mexico: impact on health and economic burden. *Public health nutrition*. 2014;17(1):233-9.
17. Carvajal K, El Hafidi M, Baños G. Myocardial damage due to ischemia and reperfusion in hypertriglyceridemic and hypertensive rats: participation of free radicals and calcium overload. *Journal of hypertension*. 1999;17(11):1607-16.
18. Carvajal K. El Hafidi M. Marin A. Moreno R. Structural and functional changes in heart mitochondria from sucrose-fed hypertriglyceridemic rats. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. 2005;1709(3): 231-9.
19. Xue RQ. Yu XJ. Zhao M. Xu M. Wu Q. Cui YL. Yang S. Li DL. Zang WJ. Pyridostigmine alleviates cardiac dysfunction via improving mitochondrial cristae shape in a mouse model of metabolic syndrome. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019; 134: 119-32.
20. Liu L. Huang X. Gao J. Guo Y. Di Y. Sun S. Deng X. Cao J. Improved endogenous epoxyeicosatrienoic acid production mends heart function via increased PGC 1 α -mitochondrial functions in metabolic syndrome. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2018;138(2):138-45.
21. Mottillo S. Filion KB. Genest J. Joseph L. Pilote L. Poirier P. Rinfret S. Schiffrin EL. Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(14):1113-32.
22. Deen JF. Krieger EV. Slee AE. Arslan A. Arterburn D. Stout KK. Portman MA. Metabolic syndrome in adults with congenital heart disease. *Journal of the American Heart Association*. 2016; 5(2): e001132.
23. Sandler H. Dodge HT. Left ventricular tension and stress in man. *Circulation Research*. 1963;13(2): 91-104.
24. Hood Jr WP. Rackley CE. Rolett EL. Wall stress in the normal and hypertrophied human left ventricle. *The American Journal of Cardiology*. 1968;22(4):550-8.
25. Burchfield JS. Xie M. Hill JA. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. *Circulation*. 2013;128(4):388-400.
26. Poirier P. Giles TD. Bray GA. Hong Y. Stern JS. Pi-Sunyer FX. Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113(6):898-918.
27. Piepoli MF. Corrà U. Veglia F. Bonomi A. Salvioni E. Cattadori G. Metra M. Lombardi C. Sinagra G. Limongelli G. Raimondo R. Exercise tolerance can explain the obesity paradox in patients with systolic heart failure: data from the MECKI Score Research Group. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(5): 545-53.
28. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2001;321(4): 225-36.

29. Helkin A. Stein JJ. Lin S. Siddiqui S. Maier KG. Gahtan V. Dyslipidemia part 1—review of lipid metabolism and vascular cell physiology. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2016;50(2): 107-18.
30. Barter P. Kastelein J. Nunn A. Hobbs R. Board FF. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. *Atherosclerosis*. 2003;168(2):195-211.
31. Jeffrey FM. Diczku V. Sherry AD. Malloy CR. Substrate selection in the isolated working rat heart: effects of reperfusion, afterload, and concentration. *Basic Research in Cardiology*. 1995;90(5): 388-96.
32. McNulty PH. Jacob R. Deckelbaum LI. Young LH. Effect of hyperinsulinemia on myocardial amino acid uptake in patients with coronary artery disease. *Metabolism*. 2000;49(10):1365-9.
33. Wentz AE. d'Avignon DA. Weber ML. Cotter DG. Doherty JM. Kerns R. Nagarajan R. Reddy N. Sambandam N. Crawford PA. Adaptation of myocardial substrate metabolism to a ketogenic nutrient environment. *J Biol Chem*. 2010;285(32):24447-56.
34. DeLuca HF. Engstrom GW. Calcium uptake by rat kidney mitochondria. *PNAS*. 196; 47(11):1744.
35. Baughman JM, Perocchi F. Girgis HS. Plovanich M. Belcher-Timme CA. Sancak Y. Bao XR. Strittmatter L. Goldberger O. Bogorad RL. Koteliensky V. Integrative genomics identifies MCU as an essential component of the mitochondrial calcium uniporter. *Nature*. 2011;476(7360): 341-5.
36. Bartolomé F. Abramov AY. Measurement of mitochondrial NADH and FAD autofluorescence in live cells. *Mitochondrial Medicine* 2015; 1264:263-270.
37. Carafoli E. The interplay of mitochondria with calcium: an historical appraisal. *Cell Calcium* 2012; 52(1): 1-8.
38. Belosludtsev KN. Dubinin MV. Belosludtseva NV. Mironova GD. Mitochondrial Ca²⁺ transport: Mechanisms, molecular structures, and role in cells. *Biochemistry (Moscow)*. 2019; 84(6): 593-607.
39. Brookes P. Yoon Y. Robotham J. Anders M. Sheu S. Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 2004; 287(4): C817-C833.
40. Palmer JW. Tandler B. Hoppel CL. Biochemical properties of subsarcolemmal and interfibrillar mitochondria isolated from rat cardiac muscle. *Journal of Biological Chemistry*. 1977; 252(23): 8731-9.
41. Riva A. Tandler B. Loffredo F. Vazquez E. Hoppel C. Structural differences in two biochemically defined populations of cardiac mitochondria. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2005; 289(2):H868-72.
42. Glancy B. Kim Y. Katti P. Willingham T. (2020). The functional impact of mitochondrial structure across subcellular scales. *Frontiers in Physiology*, 11.
43. Twig G. Elorza A. Molina AJ. Mohamed H. Wikstrom JD. Walzer G. Stiles L. Haigh SE. Katz S. Las G. Alroy J. Fission and selective fusion govern mitochondrial segregation and elimination by autophagy. *The EMBO Journal*. 2008; 27(2):433-46.
44. Olichon A. Emorine LJ. Descoins E. Pelloquin L. Bricchese L. Gas N. Guillou E. Delettre C. Valette A. Hamel CP. Ducommun B. The human dynamin-related protein OPA1 is anchored to the mitochondrial inner membrane facing the inter-membrane space. *FEBS letters*. 2002; 523(1-3):171-6.
45. Vásquez-Trincado C. García-Carvajal I. Pennanen C. Parra V. Hill JA. Rothermel BA. Lavandero S. Mitochondrial dynamics, mitophagy and cardiovascular disease. *The Journal of Physiology*. 2016; 594(3): 509-25
46. Ploumi C. Daskalaki I. Tavernarakis N. Mitochondrial biogenesis and clearance: a balancing act. *The FEBS Journal*. 2017;284(2):183-95.
47. Fan W. Evans R. PPARs and ERRs: molecular mediators of mitochondrial metabolism. *Current Opinion in Cell Biology*. 2015; 33:49-54.
48. Gottlieb RA. Piplani H. Sin J. Sawaged S. Hamid SM. Taylor DJ. de Freitas Germano J. At the heart of mitochondrial quality control: many roads to the top. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2021;(5): 1-1.
49. Eirin A, Lerman A. Lerman LO. Mitochondria: a pathogenic paradigm in hypertensive renal disease. *Hypertension*. 2015;65(2): 264-70.
50. Power AS. Pham T. Loiselle DS. Crossman DH. Ward ML. Hickey AJ. Impaired ADP channeling to mitochondria and elevated reactive oxygen species in hypertensive hearts. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2016; 310(11): H1649-57.
51. Moreira PI. Alzheimer's disease and diabetes: an integrative view of the role of mitochondria, oxidative stress, and insulin. *J Alzheimers Dis*. 2012;30 Suppl 2: S199-215.

52. Aksu U. Demirci C. Ince C. The pathogenesis of acute kidney injury and the toxic triangle of oxygen, reactive oxygen species and nitric oxide. *Contrib Nephrol.* 2011;174: 119-128.
53. Ruiz-Ramírez. A. Barrios-Maya. M. Quezada-Pablo. H. López-Acosta O. El-Hafidi. M. Kidney dysfunction induced by a sucrose-rich diet in rat involves mitochondria ROS generation, cardiolipin changes, and the decline of autophagy protein markers. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2020; 318(1): F53-F66.
54. Lee MY. Griendling KK. Redox signaling, vascular function, and hypertension. *Antioxidants & Redox Signaling.* 2008; 10(6):1045-59.
55. Ruiz-Ramírez. A. Barrios-Maya. M. A. López-Acosta. O. Molina-Ortiz. D. El-Hafidi M. Cytochrome c release from rat liver mitochondria is compromised by increased saturated cardiolipin species induced by sucrose feeding. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 2015; 309(9): E777-E786.
56. Furukawa. S. Fujita. T. Shimabukur. M. Iwaki. M. Yamada. Y. Nakajima. Y. Shimomura. I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation.* 2017; 114(12): 1752-1761.
57. Rimbaud S. Ruiz, M. Piquereau J. Mateo P. Fortin D. Veksler V. Ventura-Clapier. R. Resveratrol improves survival, hemodynamics and energetics in a rat model of hypertension leading to heart failure. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2011; 6(10): e26391.
58. Ordog K. Horvath O. Eros K. Bruszt K. Toth S. Kovacs D. Kalman N. Radnai B. Deres L. Gallyas Jr F. Toth K. Mitochondrial protective effects of PARP-inhibition in hypertension-induced myocardial remodeling and in stressed cardiomyocytes. *Life Sciences.* 2021; 268: 118936.
59. Rocha LA. Oliveira KS. Migliolo L. Franco OL. Effect of moderate exercise on mitochondrial proteome in heart tissue of spontaneous hypertensive rats. *American Journal of Hypertension.* 2016; 29(6): 696-704.
60. Hickey AJ. Chai CC. Choong SY. de Freitas Costa S. Skea GL. Phillips AR. Cooper GJ. Impaired ATP turnover and ADP supply depress cardiac mitochondrial respiration and elevate superoxide in nonfailing spontaneously hypertensive rat hearts. *American Journal of Physiology-Cell Physiology.* 2009; 297(3): C766-74.
61. Dikalova AE. Itani HA. Nazarewicz RR. McMaster WG. Flynn CR. Uzhachenko R. Fessel JP. Gamboa JL. Harrison DG. Dikalov SI. Sirt3 impairment and SOD2 hyperacetylation in vascular oxidative stress and hypertension. *Circulation Research.* 2017; 121(5): 564-74.
62. Ziegelhoffer A. Mujkošová J. Ferko M. Vrbjar N. Ravingerová T. Uličná O. Waczulíková I. Ziegelhoffer B. Dual influence of spontaneous hypertension on membrane properties and ATP production in heart and kidney mitochondria in rat: effect of captopril and nifedipine, adaptation and dysadaptation. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* 2012; 90(9): 1311-23.
63. Atlante AN. Seccia TM. Pierro PA. Vulpis VI. Marra E. Pirrelli A. Passarella S. ATP synthesis and export in heart left ventricle mitochondria from spontaneously hypertensive rat. *International Journal of Molecular Medicine.* 1998; 1(4): 709-25.
64. Ruan XH. Ma T. Fan Y. Ablation of TMEM126B protects against heart injury via improving mitochondrial function in high fat diet (HFD)-induced mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2019; 515(4): 636-43.
65. Lu Y. Lu X, Wang L. Yang W. Resveratrol attenuates high fat diet-induced mouse cardiomyopathy through upregulation of estrogen related receptor- α . *European Journal of Pharmacology.* 2019; (843): 88-95.
66. Li SJ. Wu TW. Chien MJ. Mersmann HJ. Chen CY. Involvement of pericardial adipose tissue in cardiac fibrosis of dietary-induced obese minipigs—Role of mitochondrial function. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids.* 2019;1864(7):957-65.
67. Chen D. Li X. Zhang L. Zhu M. Gao L. A high-fat diet impairs mitochondrial biogenesis, mitochondrial dynamics, and the respiratory chain complex in rat myocardial tissues. *Journal of Cellular Biochemistry.* 2018;119(11): 9602.
68. Wang Y. Jin P. Liu J. Xie X. Exosomal microRNA-122 mediates obesity-related cardiomyopathy through suppressing mitochondrial ADP-ribosylation factor-like 2. *Clinical Science.* 2019;133(17):1871-81.
69. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *The journal of clinical endocrinology & metabolism.* 2004; 89(6): 2601-2607.

EUCARIOGÉNESIS Y EL ORIGEN DEL NÚCLEO DE LAS CÉLULAS EUCARIÓTICAS*

Federico Castro-Muñozledo

Departamento de Biología Celular, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del I.P.N.
Apartado Postal 14-740, Ciudad de México 07000. Correo E: fcastro@cell.cinvestav.mx

RESUMEN

Aunque la endosimbiosis permite explicar la aparición de las células eucarióticas, el origen del núcleo celular ha sido más complicado de esclarecer debido a sus características estructurales únicas. Actualmente, las hipótesis prevaletentes sugieren que la membrana nuclear se origino: i) por la invaginación de la membrana plasmática de un procarionte ancestral, ii) por endosimbiosis entre una arqueobacteria y un hospedero eubacterial, o bien iii) por la formación de un nuevo sistema de membranas posterior al origen de las mitocondrias. No obstante, los mecanismos propuestos no explican el desarrollo del esqueleto nuclear, de los complejos que constituyen al poro, ni las modificaciones de la estructura cromosómica o el origen de la mitosis. Con base en lo anterior, en este trabajo se exponen los planteamientos que llevaron a concebir la teoría endosimbiótica y, principalmente, las hipótesis propuestas sobre el origen del núcleo eucariótico. Se hace hincapié en nuevos datos y evidencia circunstancial que sugieren que virus gigantes recientemente descritos, como los pertenecientes al grupo de Medusavirus, pudieron participar en la formación del núcleo eucariótico. Las perspectivas a futuro deberán explicar los mecanismos que subyacen la transferencia horizontal de información genética entre los endosimbiontes, para entender cómo algunos de los genes que codifican proteínas mitocondriales o de los plástidos fueron transferidos al material genético contenido en el núcleo celular eucariótico. Dado que la evolución viral podría ser independiente y posterior a la aparición de las células eucarióticas, las líneas de investigación deberán examinar con cuidado las alternativas existentes.

ABSTRACT

While endosymbiosis is the most accepted mechanism to explain the appearance of eukaryotic cells, the origin of the cell nucleus has been more complicated to clarify due to its unique structural characteristics. Currently, prevailing hypotheses suggest that the nuclear membrane originated: i) by plasma membrane invagination of an ancestral prokaryote, ii) by endosymbiosis between archaeobacteria and an eubacterial host, or iii) by the formation of a new membrane system, subsequent to the origin of mitochondria. However, such mechanisms do not explain neither the appearance of the nuclear skeleton, the complexes that constitute the pore, nor the modifications of the chromosomal structure or the origin of mitosis. Here, we present the different arguments that led to elaborate the endosymbiotic theory and the hypotheses proposed on the origin of the eukaryotic nucleus. Emphasis is placed on new data and circumstantial evidence which suggests that giant viruses, such as those belonging to the Medusavirus genus, may have been involved in the formation of the eukaryotic nucleus. Future analyses should explain the mechanisms underlying the horizontal transfer of genetic information between endosymbionts to understand how some of the genes encoding mitochondrial or plastid proteins were transferred to the genetic material found in the nucleus of the eukaryotic cells. Since viral evolution could be independent and subsequent to the appearance of eukaryotic cells, the lines of research should carefully examine the existing alternatives.

PALABRAS

CLAVE:

Eucariogénesis viral, evolución celular, células eucarióticas, virus gigantes, endosimbiosis serial.

KEY WORDS:

Viral eukaryogenesis, cell evolution, eukaryotic cells, giant virus, serial endosymbiosis.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, es evidente la existencia de dos formas de organización celular que corresponden a las células procarióticas y a las células eucarióticas. De éstas, las primeras son un componente primordial de la biota terrestre, ya que participan en todos los ciclos biogeoquímicos de la biósfera y representan la mayor proporción de la diversidad genética de los seres vivos (1).

El estudio de las células procarióticas ha demostrado, contrario a las ideas prevalecientes durante muchos años, que éstas poseen una organización extremadamente compleja que implica una compartimentalización generada por la agrupación de macromoléculas y la formación de estructuras subcelulares para la ejecución de funciones especializadas, a pesar de la carencia de estructuras membranales internas (2).

Considerando lo anterior, y mediante estudios comparativos con las células eucarióticas, surge una serie de cuestionamientos sobre la procedencia de los orgánulos celulares y, sobre todo, podemos preguntarnos cómo se originó una estructura nuclear que contiene a la información genética y se encuentra limitada por membranas. El origen de esta estructura distintiva de los eucariontes aún es oscuro. Por ello, en la siguientes líneas haré una breve reseña de las hipótesis que explican el origen de estructuras subcelulares como las mitocondrias y los cloroplastos, para luego enfocar

la discusión sobre los procesos que pudieron dar origen al núcleo.

EL ORIGEN DE LOS EUCARIONTES

Una vez que nuestro planeta tuvo una superficie sólida hace cerca de 4,000 millones de años, las condiciones de presión atmosférica, salinidad, temperatura y humedad dejaron de ser extremas. Una vez ocurrido esto, tenemos evidencias de que los primeros organismos surgieron hace más de 3500 millones de años cuando la Tierra poseía una atmósfera reductora – es decir, carente de oxígeno- y por lo tanto, eran heterótrofos, anaeróbicos y con una organización estructural muy parecida a la de los procariontes modernos.

Estos procariontes ancestrales evolucionaron dando origen a los tres linajes o dominios de seres vivos que conocemos actualmente: i) *Archaea*, que comprende a organismos unicelulares anaeróbicos que habitan ambientes con bajas concentraciones de oxígeno. Éstos poseen características similares a las bacterias, aunque evolutivamente son más cercanos a los eucariontes. ii) *Bacteria*, que agrupa a la mayor parte de los procariontes, y iii) *Eukaria*, que agrupa a todos los organismos que poseen un núcleo limitado por una membrana (Fig. 1).

De esta era geológica, conocida como Arqueano (4,000 a 2,500 millones de años), provienen rocas sedimentarias poco alteradas que ocasionalmente están repletas de restos morfológicos y

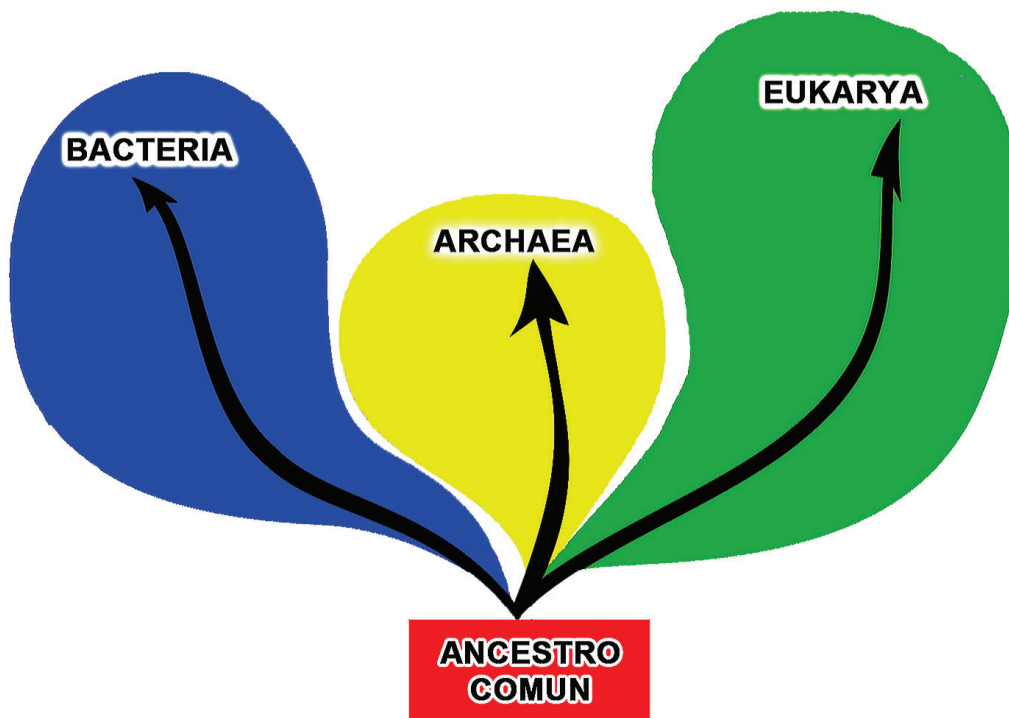


Figura 1. Se considera que los seres vivos se encuentran agrupados en tres dominios: *Archaea*, *Bacteria*, y *Eukarya* (48). Los dos primeros dominios están constituidos por microorganismos procarióticos, unicelulares que carecen de núcleo. El tercer dominio abarca a todos los seres cuyas células contienen un núcleo y orgánulos limitados por membrana.

químicos generados por una biota microscópica. Estos testimonian la existencia de un mundo en el que predominaban bacterias fotosintéticas que proliferaban sobre capas de bacterias anaeróbicas no fotosintéticas (3). La evidencia acumulada sugiere que los primeros eucariontes aparecieron hace poco más de 2700 millones de años (3), para diversificarse y originar a la gran variedad de organismos macroscópicos, morfológicamente diversos, de cuerpo blando, y cuyo registro fósil se detecta en la fauna del período Ediacara hace unos 635 a 542 millones de años (4).

A pesar del registro fósil y los datos geológicos acumulados, la eucariogénesis u origen de los organismos formados por células nucleadas, orgánulos complejos y complicados sistemas de membranas permanece como un proceso incierto.

Hasta ahora se han enunciado diferentes hipótesis para explicar la eucariogénesis. El primero en observar las características particulares de los organitos celulares fue Richard Altmann, quien en 1884, sugirió que los bioblastos (mitocondrias) eran organismos elementales autónomos con capacidades metabólicas y genéticas, por lo que intuyó la posibilidad de que las mitocondrias fueran parásitos intracelulares (5). Posteriormente, en 1905, el Biólogo ruso Constantin Mereschkowsky enunció la posibilidad de que algunas células fueran el resultado de un proceso endosimbiótico entre dos tipos celulares diferentes, definiendo a las cianobacterias como un endosimbionte reducido (6, 7).

Tiempo después, Paul Portier (quien junto con Charles Richet describió las bases de la anafilaxis), propuso por primera vez que las mitocondrias tienen un origen bacteriano (8). Dicha hipótesis fue ampliamente rechazada, y en 1923 Ivan Wallin nuevamente involucró a la simbiosis como mecanismo evolutivo para explicar su origen (9).

Las propuestas sobre el origen endosimbiótico de las células eucarióticas fueron objetadas y hasta ridiculizadas, por lo que permanecieron en el olvido durante un largo período. Sólo hasta la aparición del trabajo fundamental de Lynn Margulis se expone nuevamente que la aparición de los eucariotes es consecuencia de un proceso de endosimbiosis serial (10, 11). Las ideas de Margulis en su momento fueron controversiales, y para una amplia discusión al respecto, el lector puede referirse al trabajo de Antonio Lazcano y Juli Peretó donde se discute el contexto histórico que rodeó al desarrollo de esta hipótesis (12). Margulis documenta fuertemente el origen de las mitocondrias y los cloroplastos como procariontes fagocitados por una célula eucariótica ancestral y propone un origen similar para cilios y flagelos (10, 11). En su trabajo, ella vincula el origen

de las mitocondrias con la acumulación del oxígeno producido por las cianobacterias en la atmósfera hace unos 2.400 millones de años. Esto lleva a la aparición de bacterias aeróbicas que evolucionan en mitocondrias, seguido más tarde por el establecimiento de simbiosis independientes que involucran a las cianobacterias (10, 11). Actualmente, la mayor parte del pensamiento científico acepta esta teoría y sólo el origen del núcleo permanece incierto.

ORGANIZACIÓN DEL MATERIAL GENÉTICO EN PROCARIONTES Y EUKARIOTES

A pesar de las diferencias en la organización celular en Eukarya, Bacterias y Archaea, es importante recordar que los tres dominios dependen del DNA para almacenar y replicar su información genética. En cada dominio, el material genético debe organizarse para su almacenamiento de maneras compatibles con la replicación, la segregación cromosómica y la expresión génica.

Hasta ahora, la compactación del genoma en Archaea - cuyo tamaño es similar al de una bacteria - no está bien analizada ni entendida. Al igual que en el caso de las bacterias, el DNA cromosómico se encuentra empacado en una estructura denominada nucleoide que no está limitada por una membrana. Es interesante que, de los dos principales phyla de Archaea, los organismos comprendidos en Euryarchaea poseen proteínas homólogas a las histonas de los Eucariotes para constituir estructuras similares a los nucleosomas alrededor de las cuales se enrolla el DNA (13, 14). Esta característica hace probable que a este grupo haya pertenecido el procarionte ancestral que inició la relación simbiótica con bacterias aeróbicas y con cianobacterias para dar origen a los Eucariotes.

En contraste, la mayoría de los organismos pertenecientes al otro grupo de Archaea, los Crenarchaea, utiliza una familia de proteínas denominadas Proteínas Asociadas al Nucleoide (NAPs, nucleoid-associated proteins por sus siglas en inglés), y la organización de su genoma es similar a la descrita en bacterias (13, 14).

Por otra parte, la célula bacteriana constituye un ambiente extremadamente dinámico, lleno de componentes, y con niveles de organización/compartimentalización subcelular sorprendentes (2). Hasta ahora, se carece de información que permita al menos entrever la estructura del nucleoide bacteriano con alta resolución. No obstante, los rasgos más sobresalientes provienen de estudios hechos en *Escherichia coli* como modelo experimental. Actualmente, sabemos que el cromosoma bacteriano está super-enrollado y plegado en asas plectonómicas. El condensado del material genético depende de la

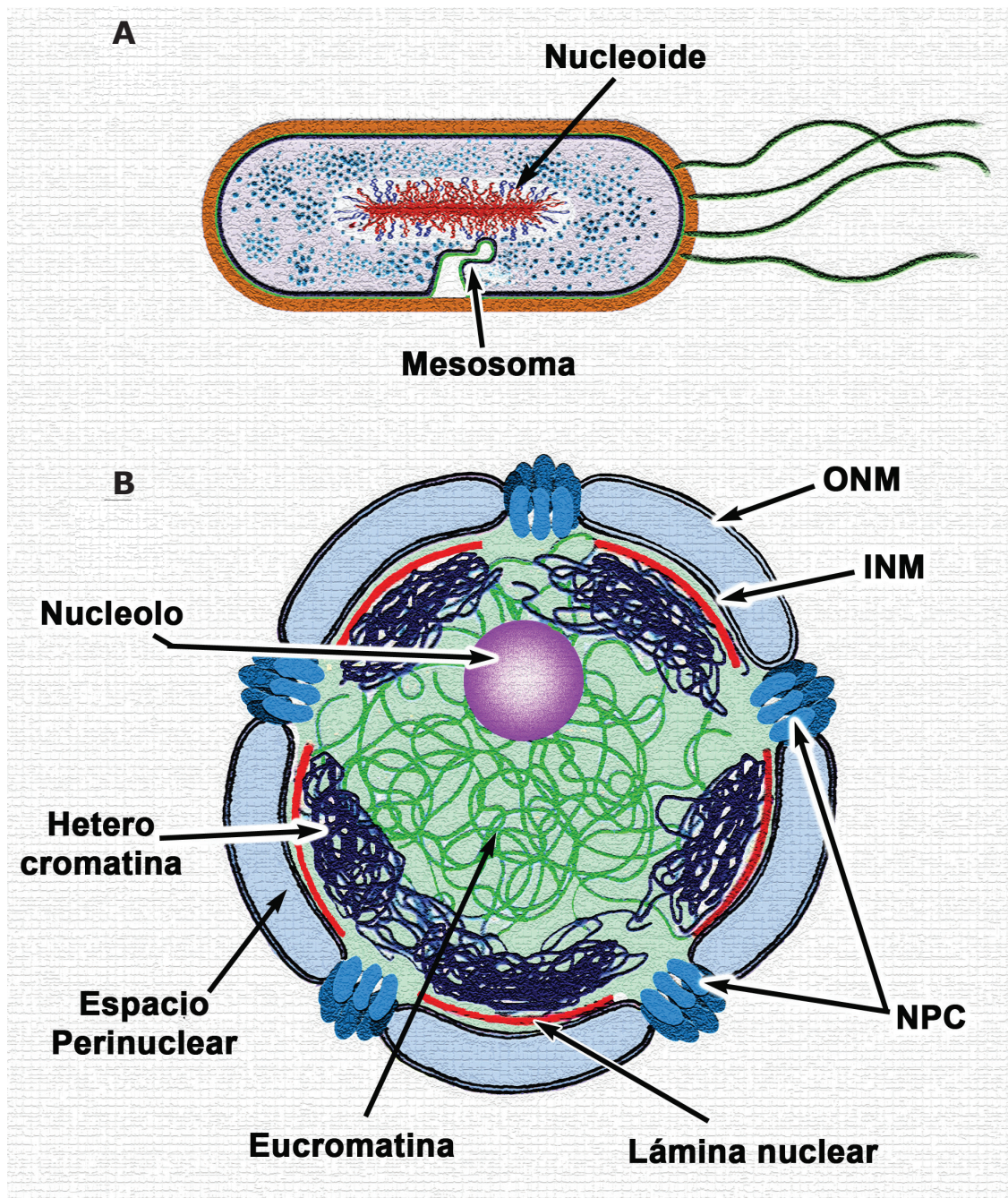


Figura 2. Esquema comparativo que muestra la organización genómica de una célula procariótica (A), y la estructura nuclear de una célula eucariótica (B). Abreviaturas: ONM- membrana nuclear externa; INM- membrana nuclear interna; NPC-Complejo del poro nuclear. La estructura citoesquelética correspondiente a la lámina nuclear esta esquematizada en rojo.

actividad de proteínas que se unen al DNA (DBPs, DNA-binding proteins) y de las NAPs que en conjunto contribuyen a la estructura dinámica de los nucleoides y a regular su actividad transcripcional (15) (Fig. 2A).

En contraste, el núcleo celular eucariota se encuentra encerrado dentro de la envoltura membranal que alberga a los territorios cromosomales, al nucleolo y a otras estructuras nucleares (NB, nuclear bodies) como los cuerpos de Cajal, o los "gránulos de splicing" (splicing speckles), entre otros. Esta organización nuclear de orden superior proporciona

un entorno único para regular el genoma durante la replicación, transcripción, mantenimiento y en otros procesos.

La envoltura nuclear (NE) en las células eucariotas está compuesta por una doble membrana, por los complejos de poros nucleares (NPC, nuclear pore complexes) y por la lámina nuclear (16) (Fig. 2B). La doble membrana que rodea al nucleoplasma se compone de dos membranas distintas: la membrana nuclear externa (ONM, outer nuclear membrane) que es continua con el retículo endoplasmático (ER, endoplasmic reticu-

lum), y la membrana nuclear interna (INM, inner nuclear membrane) que alberga un conjunto único de proteínas de membrana que interactúan con la cromatina o la lámina nuclear (17). La ONM y el INM están separadas por el espacio perinuclear, que actúa como un reservorio de calcio como ocurre en el ER (18, 19) (Fig. 2B).

De manera contrastante con las bacterias y los Crenarchaea, el material genético de las células eucarióticas se encuentra asociado a las histonas para constituir los nucleosomas y finalmente estructurar los cromosomas (ver Figura 3). Éstos presentan una organización jerárquica y territorial dentro del núcleo para facilitar la expresión genética adecuada (20), la cual parece estar regulada por bucles de cromatina y contactos intercromosómicos (21).

Es importante señalar que es erróneo sostener que la envoltura nuclear únicamente es un contenedor de los cromosomas. Por el contrario, los cromosomas son la estructura primaria esencial para el ensamblaje secuencial del núcleo, con la lámina nuclear fungiendo como mediadora del anclaje de la envoltura nuclear y los complejos del núcleo actuando como un sistema que asegura la continuidad topológica entre el nucleoplasma y el citoplasma. Dependiendo de la especie, en todas las células eucariontes, el núcleo contiene al menos dos y a veces hasta más de mil cromosomas. En el núcleo interfásico la cromatina inactiva tiende a asociarse principalmente con puntos de la lámina nuclear y la periferia nucleolar, mientras que la posición y la translocación de la cromatina transcripcionalmente activa son más difíciles de caracterizar y constituyen áreas de investigación muy dinámicas.

¿CÓMO SE ORIGINÓ EL NÚCLEO DE LAS CÉLULAS EUCARIÓTICAS?

Nadie está seguro de cuáles fueron las presiones de selección u otros procesos, que llevaron al empaquetado del material genético en un núcleo tan complejo. El análisis del problema se dificulta mucho más si se considera que la hipótesis para explicar el origen del núcleo debe descifrar seis aspectos diferentes: 1) origen de las membranas de la envoltura nuclear; 2) origen de los componentes proteicos del esqueleto nuclear, del complejo del poro y del sistema de transporte nucleocitoplásmico; 3) el origen de la mitosis; 4) las modificaciones de la estructura cromosómica, en particular el origen de los telómeros, de los centrómeros, y de los numerosos orígenes de replicación característicos de los eucariontes; 5) el origen de los Splicesomas y del mecanismo

de procesamiento terminal del pre-mRNA; y (6) el origen de la meiosis y del complejo sinaptonémico (22).

Por consiguiente, hasta ahora, se han propuesto diferentes modelos para explicar los procesos que lo originaron (23). Estos pueden agruparse en dos grandes clases: endosimbióticos y autógenos (24).

1. Modelos autógenos.

Según la mayor parte de los modelos autógenos, se propone que el núcleo evolucionó como consecuencia de cambios internos que llevaron a la compartimentalización del material genético (25). Entre estos modelos se pueden mencionar la hipótesis del "DNA desenredado (untangled DNA)" y la hipótesis de la "protección del oxígeno" (23). La primera sugiere que el núcleo celular surgió como una membrana envolvente en el centro de la célula durante la replicación del DNA. A medida que avanzaba la replicación, las dos moléculas de DNA resultantes podían adherirse a diferentes puntos de la membrana, manteniéndose así separadas unas de otras sin enredarse para asegurar que al finalizar la división celular, cada célula de la descendencia recibiera una copia completa del DNA (23). Esta hipótesis surge de observaciones en procariontes, donde el DNA recién replicado se reparte en las células hijas al mantenerse unido ya sea a la membrana celular externa o, en algunos casos, a una estructura membranal conocida como mesosoma (Fig. 2A). Se sugiere entonces que en algunas bacterias ancestrales el mesosoma finalmente se separó permanentemente de la membrana externa para rodear al DNA y constituir así un núcleo (23).

Por su parte, la hipótesis de la protección contra el oxígeno propone que la membrana nuclear se desarrolló para salvaguardar al material genético de la acción de las especies reactivas del oxígeno (ROS) producidas por las proto-mitocondrias, que recién se habían incorporado mediante procesos endosimbióticos (26).

En el contexto de las hipótesis autógenas, los procariontes del superphylum conocido como "PVC" — porque comprende a grupos de bacterias importantes como Planctomycetes, Verrucomicrobia y Chlamydiae — constituye un candidato que permite explicar de manera razonable el origen del núcleo debido a que estos organismos poseen características poco usuales como la presencia de membranas internas (27). Estas características, que son ampliamente distintivas en el planctomyceto *Gemmata obscuriglobus*, incluyen un compartimento que contiene DNA y es similar a un núcleo

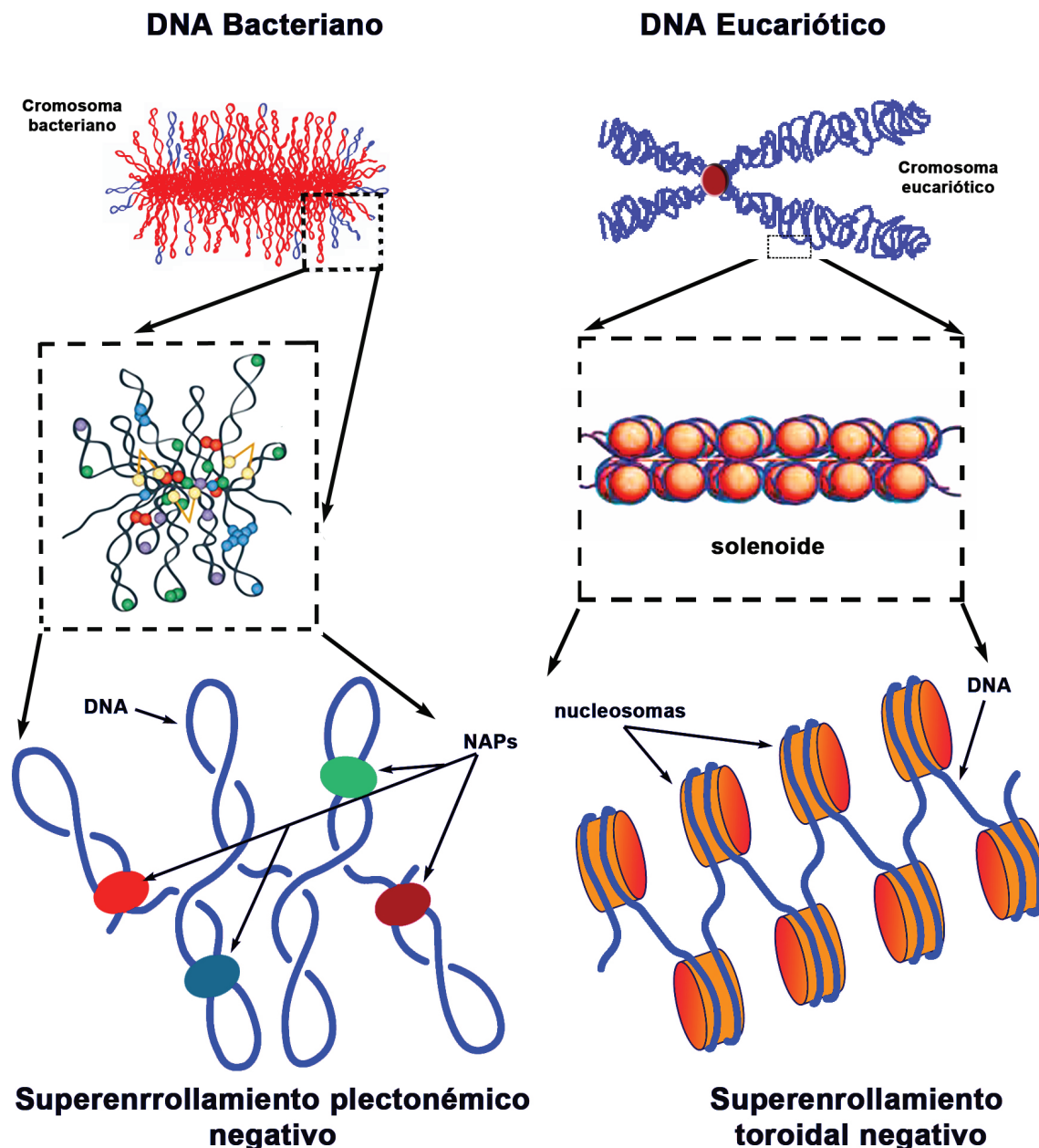


Figura 3. Esquematización de la asociación del material genético con proteínas como los NAPs en las Crenarchaea y las Bacterias, en comparación con la asociación del DNA y las histonas en los nucleosomas de las células eucarióticas.

(28), además de que posee poros parecidos al complejo del poro nuclear de los eucariontes (29).

2. Modelo endosimbiótico.

Como mencionamos anteriormente, Konstantin Mereschkowsky enunció la posibilidad de que algunas células fueran el resultado de un proceso al que denominó simbiogénesis; término que actualmente está reservado para nombrar al origen de los eucariontes por endosimbiosis. Sus estudios sobre líquenes lo llevaron a proponer esta teoría, en la que consideraba que tanto las mitocondrias como los cloroplastos y el núcleo de las células

se derivaban del establecimiento de relaciones simbióticas entre diferentes organismos. A conclusiones similares llegó Andrei Faminstyn (1918), estudiando la simbiosis entre algas y radiolarios; y Boris Kozo-Polyansky en 1921 fue el primero en impulsar la simbiogénesis como parte del concepto clásico de evolución darwiniana. De acuerdo con ellos, el núcleo es un remanente de un simbiote que invadió una célula huésped y luego perdió la mayor parte de su citoplasma. Sin embargo, los trabajos de estos autores fueron poco conocidos o bien ridiculizados por otros investigadores.

Los trabajos de estos autores quedaron en el olvido hasta que la idea fue reconsiderada en

trabajos independientes por Goksør y por Pickett-Heaps (30, 31). No obstante, esta teoría no explica qué clase de simbiote participó en la formación del núcleo, ni tampoco el tipo de hospedero que adquirió al endosimbionte. Pocos años después, Hartman sostuvo que el hospedero posiblemente fue un organismo primitivo cuyo material genético estaba basado en moléculas de RNA y no DNA (32). Esto explicaría, sugirió, la preponderancia de los virus de RNA que se encuentran en las células eucarióticas y descartaría a las bacterias como organismos hospederos de los endosimbiontes que originaron a los flagelos, cloroplastos y mitocondrias (32).

3. Los virus: un endosimbionte inesperado.

Considerando lo anteriormente expuesto, las hipótesis existentes hasta ahora no dan una explicación satisfactoria acerca del origen del núcleo. Una hipótesis convincente debe tomar en cuenta que la membrana nuclear probablemente tuvo una influencia directa en el desarrollo de los cromosomas, ya que en comparación con el nucleóide bacteriano, que consiste en un cromosoma circular unido a la membrana plasmática, el núcleo eucariótico es considerablemente más complejo ya que está constituido por un esqueleto de filamentos intermedios (láminas nucleares) y varios cromosomas lineales, cada uno de éstos con un centrómero y dos telómeros unidos al interior de la envoltura nuclear. Además, las membranas nucleares nunca encierran totalmente el núcleo, ya que éste siempre está conectado topológicamente con el citoplasma a través de los complejos de los poros nucleares. Así también, la hipótesis debe considerar a los mecanismos que llevaron al desarrollo de la mitosis.

Por otra parte, una posibilidad interesante se deriva de la relación que los virus mantienen con la vida celular desde hace más de 2 mil millones de años, lo que ha llevado a proponer la existencia de un ancestro universal común (LUCA, last universal common ancestor) para los virus y las células vivas actuales (33). De manera contrastante, otros autores sugieren que los virus tuvieron un origen independiente al de Archaea, Bacteria y Eukaria (34). Bajo esta premisa, los virus tuvieron un origen cronológicamente cercano posterior al origen de los primeros organismos eucarióticos (35). No obstante, considerando la evidencia recientemente aportada por la descripción de nuevos virus complejos, a continuación expondré las evidencias que apoyan la posibilidad de la participación de los virus en el origen de las células eucarióticas ancestrales.

Recientemente se describió una vía de reproducción de bacteriófagos en algunas especies de *Pseudomonas*. En este caso, una proteína GTPasa tipo tubulina denominada PhuZ, y que es codificada por los fagos, forma un huso bipolar que posiciona al DNA del fago replicante en el punto medio celular (36). Estos resultados indican que los fagos desarrollaron una vía de reproducción en la que un husillo bipolar basado en tubulina, junto con una estructura similar al núcleo, organiza espacial y temporalmente la replicación del DNA, la transcripción, la traducción y el ensamblaje de partículas de fago. Puesto que las bacterias y los virus son considerados como los predecesores de la vida eucariótica, se hace factible proponer que el huso mitótico evolucionó inicialmente en algunos bacteriófagos para situar al DNA viral durante el crecimiento lítico, y posteriormente participar en el posicionado del DNA cromosómico en las primeras células eucarióticas mediante filamentos como los constituidos por moléculas como FtsZ, PhuZ y TubZ (36-39). También se ha observado que la infección de bacterias por virus como el fago 201 ϕ 2-1 promueve el ensamblaje de una subestructura celular que presenta una organización similar a la del núcleo de las células eucarióticas, pues separa las proteínas involucradas en la replicación y en la transcripción, del resto del citoplasma (40).

De esta manera, la hipótesis viral de la eucariogénesis (VE) aborda el desafío de los orígenes eucariotas, proponiendo que la primera célula eucarionte fue una sociedad formada por 1) un virus complejo de DNA que constituiría el núcleo, 2) un antepasado del dominio Archaea que aportaría el citoplasma, y 3) antepasados bacterianos que se integrarían al conjunto como mitocondrias y cloroplastos (Fig. 4). Suponiendo la existencia estos organismos, e invocando a las presiones selectivas observadas actualmente, esta hipótesis puede explicar los orígenes tanto de la célula eucariota, como del sexo y de la meiosis (41). Por consiguiente, dichas conjeturas se han convertido de una hipótesis, a una teoría con fundamentos sólidos que explica el origen de las características únicas que se encuentran en las células eucariontes (42, 43).

Entre los hechos que favorecen de manera importante esta hipótesis se encuentra el reciente descubrimiento de virus gigantes (NCLDV, nucleocytoplasmic large DNA virus) como los Medusavirus (44). De acuerdo con la filogenia de algunos genes clave, este grupo de virus posee características que los sitúan en la base de las cladas eucarióticas. Entre los genes que permiten establecer esta correlación se encuentran 1) aquéllos que codifican

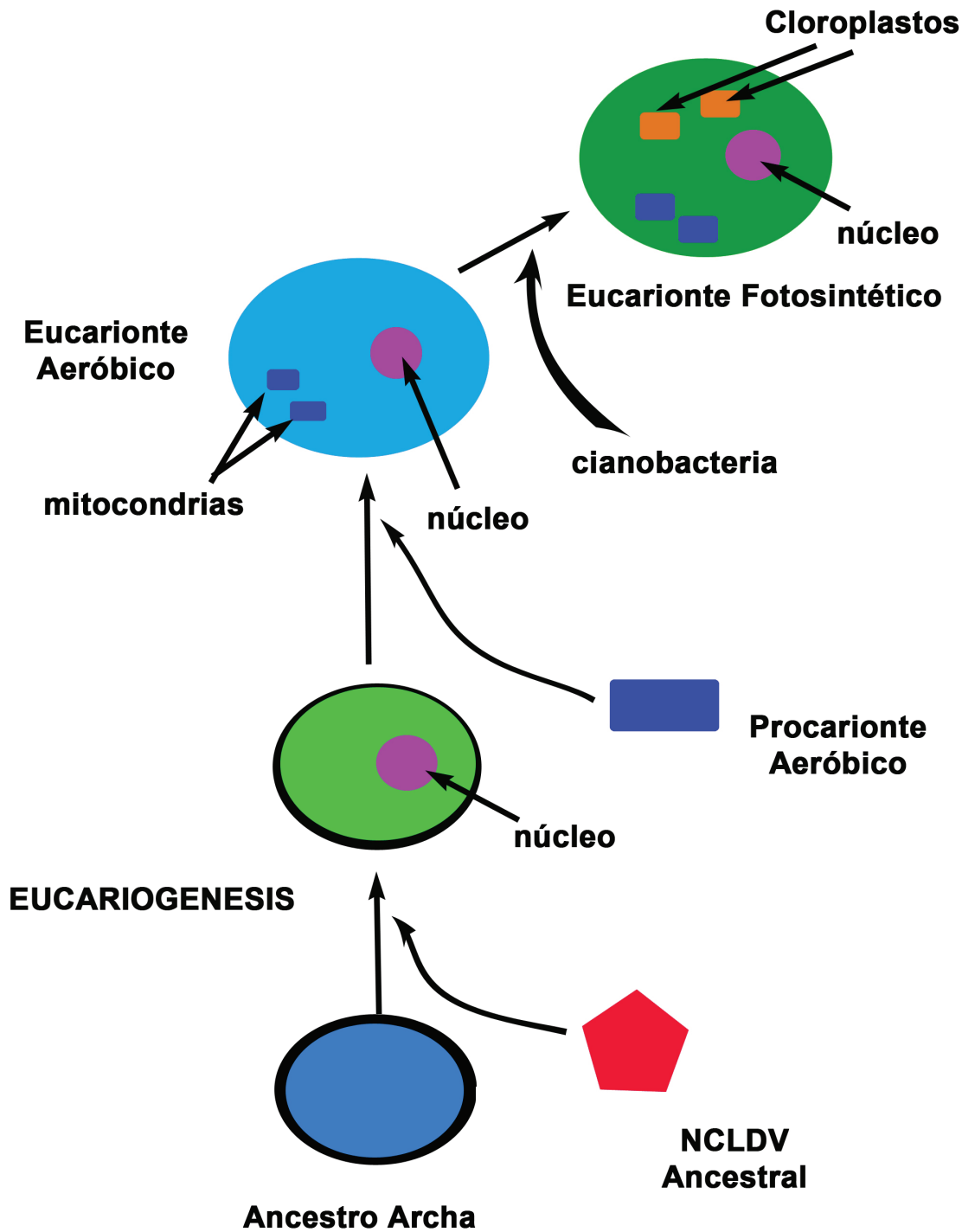


Figura 4. Esquemización del proceso de eucariogénesis que incluye la incorporación de un virus gigante de DNA. Se muestra de manera abreviada las posibles interacciones simbióticas que llevaron a la aparición de las células eucarióticas. (NCLDV = nucleocytoplasmic large DNA virus)

para las DNA-polimerasas (45), 2) un juego completo de los genes que codifican a los homólogos de las histonas eucarióticas H2A, H2B, H3, H4 y H1 (43) que contrastan con las NAPs de procariontes y Crenarchaea, y 3) los que también proporcionan evidencia que favorece el origen de las RNA polimerasas eucarióticas (46). De manera adicional, en Medusavirus se han encontrado genes que podrían considerarse atípicos para los virus, como aquéllos


que codifican para un homólogo de la ciclina B que puede regular el ciclo celular del hospedero, para una caspasa, y para una chaperona mitocondrial (44).

Aunque con evidencia circunstancial, la propuesta de participación de los NCLDV es no sólo completa, sino que enriquece la teoría endosimbiótica impulsada fuertemente por Lynn Margulis a partir de 1967. La identificación de al menos

18 elementos endógenos virales gigantes en los eucariontes de vida libre más sencillos, así como la existencia de intrones no codificantes en estas secuencias, han llevado a pensar en el origen de la maquinaria transcripcional existente (47).

CONCLUSIÓN

Sin duda, aún faltan muchos aspectos por explicar en este proceso evolutivo, tal es el caso de los mecanismos que subyacen la transferencia horizontal

de información genética entre los endosimbiontes, y que por lo tanto permitan entender cómo algunos de los genes que codifican proteínas mitocondriales o de los plástidos pasaran al material genético contenido en el núcleo de la célula eucariótica. Sin embargo, la visión retrospectiva que nos ofrece la evidencia acumulada, aunque todavía indirecta, es una buena base para establecer nuevas líneas de investigación que en un futuro nos permitan entender los primeros pasos en la evolución de las formas de vida que hoy conocemos. 

REFERENCIAS

- Whitman WB. Coleman DC. Wiebe WJ. Prokaryotes: The unseen majority. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95:6578-83.
- Govindarajan S. Amster-Choder O. Where are things inside a bacterial cell? *Curr Op Microbiol*. 2016; 33:83-90.
- Brocks JJ. Logan GA. Buick R. Summons RE. Archean Molecular Fossils and the Early Rise of Eukaryotes. *Science*. 1999; 285:1033-36.
- Droser ML. Gehling JG. The advent of animals: The view from the Ediacaran. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015; 112:4865-70.
- Altmann R. Die elementarorganismen und ihre beziehungen zu den zellen. 1st ed. Leipzig, Germany. Verlag von Veit & comp; 1894; 145 pp.
- Martin W. Kowallik KV. Annotated English translation of Mereschkowsky's 1905 paper "Über Natur und Ursprung der Chromatophoren im Pflanzenreiche". *Eur J Phycol*. 1999; 34:287-95.
- Martin WF. Garg S. Zimorski V. Endosymbiotic theories for eukaryote origin. *Phil Trans R Soc B*. 2015; 370: 20140330.
- Portier P. Les Symbiotes. Paris, Fr. Masson. 1918; 315 pp.
- Wallin IE. The Mitochondria Problem. *Am Nat*. 1923; 57:255-61.
- Sagan L. On the origin of mitosing cells. *J Theor Biol*. 1967; 14:225-74.
- Margulis L. Symbiosis in Cell Evolution. San Francisco, CA. W. H. Freeman & Company. USA. 1981; 419 pp.
- Lazcano A. Peretó J. On the origin of mitosing cells: A historical appraisal of Lynn Margulis endosymbiotic theory. *J Theor Biol*. 2017; 434:80-7.
- Driessen RPC. Dame RT. Nucleoid-associated proteins in Crenarchaea. *Biochem Soc Trans*. 2011; 39(part 1):116-21.
- Peeters E. Driessen RPC. Werner F. Dame RT. The interplay between nucleoid organization and transcription in archaeal genomes. *Nat Rev Microbiol*. 2015; 13:333-41.
- Kisner JR. Kuwada NJ. Nucleoid mediated positioning and transport in bacteria. *Current Genetics*. 2020; 66:279-91.
- Hetzer MW. Walther TC. Mattaj IW. Pushing the envelope: structure, function, and dynamics of the nuclear periphery. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2005; 21:347-80.
- Hetzer MW. Wentz SR. Border control at the nucleus: biogenesis and organization of the nuclear membrane and pore complexes. *Dev Cell*. 2009; 17:606-16.
- Erickson ES. Mooren OL. Moore D. Krogmeier JR. Dunn RC. The role of nuclear envelope calcium in modifying nuclear pore complex structure. *Can J Physiol Pharmacol*. 2006; 84:309-18.
- Bootman MD. Fearnley C. Smyrniak I. Macdonald F. Roderick HL An update on nuclear calcium signalling. *J Cell Sci*. 2009; 122, 2337-50.
- Gibcus JH. Dekker J. The hierarchy of the 3D genome. *Mol Cell*. 2013; 49:773-82.
- Deng W. Blobel GA. Manipulating nuclear architecture. *Curr Opin Genet Dev*. 2014; 25:1-7.
- Cavalier-Smith T. Origin of the cell nucleus. *BioEssays*. 1988; 9:72-8.
- Margulis L. Early Life. Boston, MA. Jones and Bartlett Publishers Inc. 1984; 79-83.

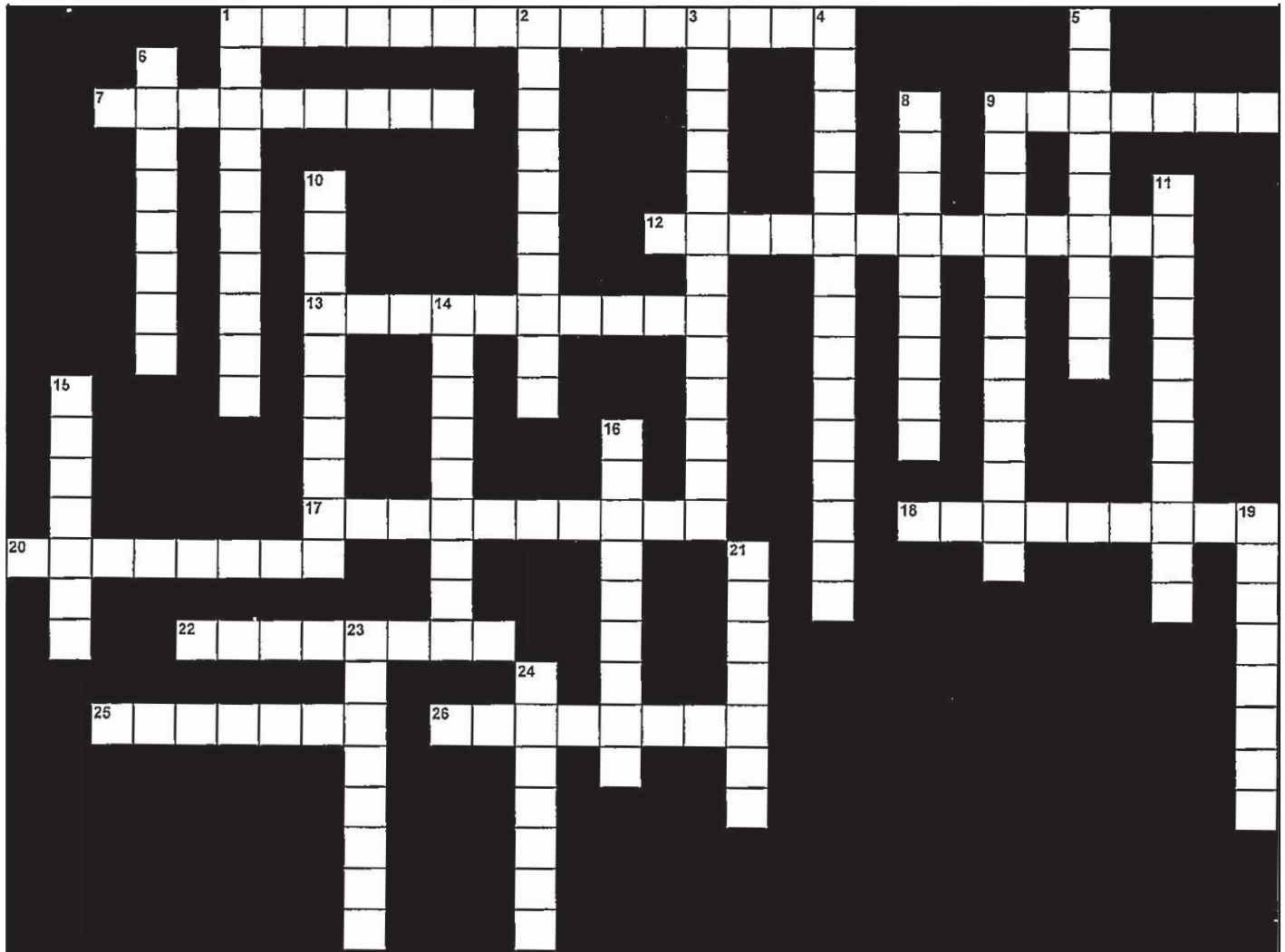
24. Martin W. Hoffmeister M. Rotte C. Henze K. An overview of endosymbiotic models for the origins of eukaryotes, their ATP-producing organelles (mitochondria and hydrogenosomes), and their heterotrophic lifestyle. *Biol Chem.* 2001; 382:1521-39.
25. Devos D. Dokudovskaya S. Alber F. Williams R. Chait BT. Sali A. Rout MP. Components of coated vesicles and nuclear pore complexes share a common molecular architecture. *PLoS Biol.* 2004; 2:e380.
26. Speijer D. Birth of the eukaryotes by a set of reactive innovations: New insights force us to relinquish gradual models. *BioEssays.* 2015; 37:1268-1276.
27. Wagner M. Horn M. The Planctomycetes, Verrucomicrobia, Chlamydiae and sister phyla comprise a superphylum with biotechnological and medical relevance. *Curr Op Biotechnol.* 2006; 17:241-9.
28. Fuerst JA. Intracellular compartmentation in planctomycetes. *Annu Rev Microbiol.* 2005; 59:299-328.
29. Sagulenko E. Nouwens A. Webb RI. Green K. Yee B. Morgan G. Leis A. Lee K-C. Butler MK. Chia N. Pham UTP. Lindgreen S. Catchpole R. Poole AM. Fuerst JA. Nuclear pore-like structures in a compartmentalized bacterium. *PLoS One.* 2017; 12:e0169432.
30. Goksoy J. Evolution of eucaryotic cells. *Nature.* 1967; 214:1161.
31. Pickett-Heaps J. The evolution of mitosis and the eukaryotic condition. *Biosystems.* 1974; 6:37-48.
32. Hartman H. The origin of eukaryotic cell. *Speculations Sci Technol.* 1984; 7:77-81.
33. Durzyńska J. Goździcka-Józefiak A. Viruses and cells intertwined since the dawn of evolution. *Virol J.* 2015; 12:169.
34. Torres de Farias S. Jose MV. Prosdociami F. Is it possible that cells have had more than one origin? *Biosystems.* 2021; 202:104371.
35. Campillo-Balderas JA. Lazcano A. Becerra A. Viral Genome Size Distribution Does not Correlate with the Antiquity of the Host Lineages. *Front Ecol Evol.* 2015; 3:143.
36. Erb ML. Kraemer JA. Coker JKC. Chaikerasak V. Nonejuie P. Agard DA. Pogliano J. A bacteriophage tubulin harnesses dynamic instability to center DNA in infected cells. *eLife* 2014; 3:e03197.
37. Erickson HP. Taylor DW. Taylor KA. Bramhill D. Bacterial cell division protein FtsZ assembles into protofilament sheets and minirings, structural homologs of tubulin polymers. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93:519-23.
38. Meier EL. Goley ED. Form and function of the bacterial cytokinetic ring. *Curr Op Cell Biol.* 2014; 26:19-27.
39. Zehr EA. Kraemer JA. Erb ML. Coker JK. Montabana EA. Pogliano J. Agard DA. The structure and assembly mechanism of a novel three-stranded tubulin filament that centers phage DNA. *Structure.* 2014; 22:539-48.
40. Chaikerasak V. Nguyen K. Khanna K. Brilot AF. Erb ML. Coker JKC. Vavilina A. Newton GL. Buschauer R. Pogliano K. Villa E. Agard DA. Pogliano P. Assembly of a nucleus-like structure during viral replication in bacteria. *Science.* 2017; 355:194-7.
41. Bell PJ. Viral eukaryogenesis: Was the ancestor of the nucleus a complex DNA virus? *J Mol Evol.* 2001; 53:251-6.
42. Bell PJL. The viral eukaryogenesis theory. In *Origins Genesis, Evolution and Diversity of Life.* J Seckbach, Editor. Dordrecht, Netherlands. Kluwer Academic Publishers. 2004; 347-394 pp.
43. Bell PJL. Eukaryogenesis: The origin of the eukaryotes. In *Cellular Origin, Life in Extreme Habitats and Astrobiology, Vol. 10.* J. Seckbach Editor. Dordrecht, Netherlands. Springer. 2006; 287-306.
44. Yoshikawa G. Blanc-Mathieu R. Song C. Kayama Y. Mochizuki T. Murata K. Ogata H. Takemura M. Medusavirus, a novel large DNA virus discovered from hot spring water. *J Virol.* 2019; 93:e02130-18.
45. Takemura M. Yokobori S. Ogata H. Evolution of eukaryotic DNA polymerases via interaction between cells and large DNA viruses. *J Mol Evol.* 2015; 81:24-33.
46. Guglielminia J. Woo AC. Krupovic M. Forterre P. Gaia M. Diversification of giant and large eukaryotic dsDNA viruses predated the origin of modern eukaryotes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019; 116:19585-92.
47. Moniruzzaman M. Weinheimer AR. Martinez-Gutierrez CA. Aylward FO. Widespread endogenization of giant viruses shapes genomes of green algae. *Nature.* 2020; 588:141-5.
48. Woese C. Kandler O. Wheelis M. Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eucarya. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990; 87:4576-4579.

CRUCIBIOQ[®]

REGULACIÓN HORMONAL

Yolanda Saldaña Balmori

Correo E: balmori@bq.unam.mx



HORIZONTALES

- 1** Las cascadas hormonales pueden ser reguladas mediante la _____ de alguna de las etapas anteriores, ocasionando que no se produzca en exceso el metabolito final.
- 7** Este metabolito se ve incrementado en su depósito hepático cuando la insulina detecta que la concentración de glucosa sanguínea es elevada, la cual también es enviada a la síntesis de triacilgliceroles en el tejido adiposo.
- 9** Se sintetiza en diversos tejidos, pero principalmente en el adiposo para ser secretada a la sangre, su principal función

es la regulación de la hiperfagia mediante un circuito de retroalimentación negativa donde esta hormona inhibe en el núcleo arcuato del hipotálamo la producción del neuropéptido Y (NPY), que es un estimulante del apetito y posiblemente se ha desarrollado la resistencia a esta hormona en la obesidad mórbida.

- 12** Hormona polipeptídica secretada por la adenohipófisis, identificada como la hormona del crecimiento, facilita el crecimiento principalmente en niños y adolescentes, favorece el transporte de glucosa hacia el músculo, así como la movilización de ácidos grasos del tejido adiposo en la vía oxidativa como fuente de energía, incrementa la retención de calcio y la mineralización del tejido óseo.
- 13** Cuando un individuo se encuentra ante una situación de alarma o de riesgo, se emiten señales que parten del cerebro y desencadenan la liberación en la médula suprarrenal de esta hormona que estimula la conversión de glucógeno hepático en glucosa sanguínea, la movilización de grasas del tejido adiposo y la degradación anaeróbica del glucógeno muscular, todo ello para disponer de combustibles de la cadena de transportes de electrones, donde se sintetiza el ATP necesario para la defensa o huida.
- 17** Conjunto de hormonas comprometidas con el desarrollo de los caracteres sexuales principalmente masculinos, además realizan funciones anabólicas y también son responsables del crecimiento tanto normal, como patológico de las células prostáticas.
- 18** Esta hormona se secreta ante la presencia del vaciamiento del estómago hacia el intestino de los productos de la hidrólisis parcial de las proteínas y tiene la función de estimular al páncreas para que produzca bicarbonato en el intestino delgado y neutralice al HCl gástrico.
- 20** Son estructuras químicas segregadas en la sangre o en el líquido intersticial de ciertos tejidos, que regulan la actividad de otro tejido; algunas o varias de ellas participan en la embriogénesis, la diferenciación y reproducción sexual, la presión arterial, el equilibrio de electrolitos,

la digestión y la sensación de hambre, entre otros muchos procesos.

- 22** Glucocorticoide que se produce en la glándula suprarrenal, su liberación está controlada por el hipotálamo se realiza en situaciones de estrés, eleva el nivel de azúcar en la sangre a través de la gluconeogénesis, deprime el sistema inmunitario y las respuestas alérgicas y entre otras acciones, disminuye la formación del tejido óseo.
- 25** Si la concentración de glucosa en sangre es alta, se incrementa su oxidación con la consecuente producción de ATP, simultáneamente se cierran los _____ de K^+ de la membrana plasmática y la consecuente despolarización, lo que ocasiona que entre Ca^{++} y provoque la liberación de insulina.
- 26** Su producción se estimula en el estómago ante el ingreso de las proteínas provenientes de la dieta, induciendo a la mucosa gástrica a que las células parietales secreten HCl y las células principales secreten pepsinógeno.

VERTICALES

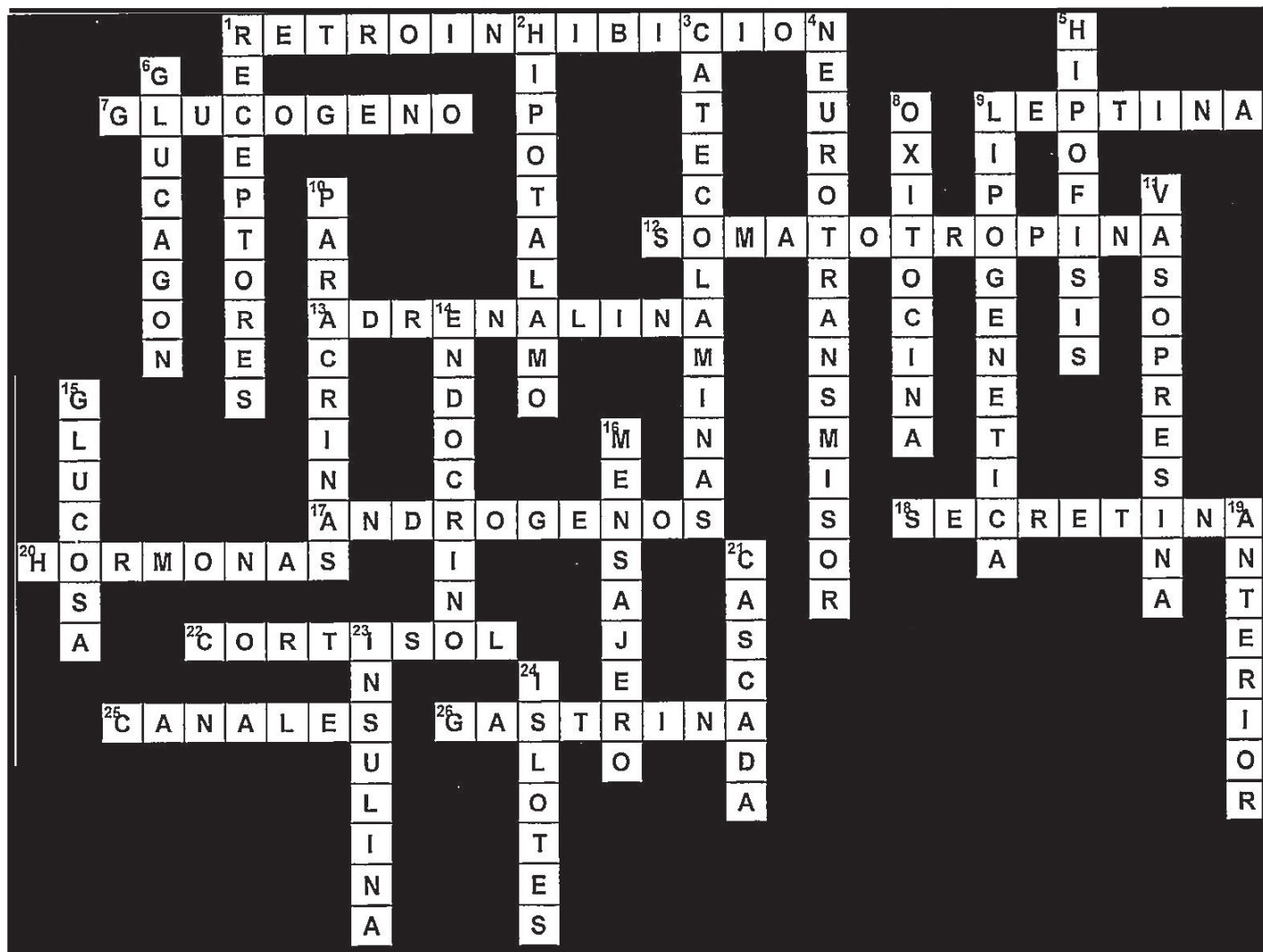
- 1** Son proteínas celulares localizadas dentro o en la superficie de una célula y tienen como función reconocer y fijar a las hormonas, cuando esto ocurre, se desarrollan muchos cambios en la célula.
- 2** Se localiza en el cerebro y es el encargado de la coordinación del sistema endócrino al recibir mensajes del sistema nervioso central, ante estos, se producen varias hormonas que van a la hipófisis a través de neuronas y vasos sanguíneos.
- 3** Las dos hormonas que se sintetizan a partir de la tirosina son producidas en el cerebro y liberadas por la médula suprarrenal, incrementan la captación de oxígeno al acelerar la cadena de transporte de electrones, así como también incrementan la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea; por otro lado, disminuyen la síntesis de glucógeno y la secreción de insulina.
- 4** Es un mensajero químico, por ejemplo, la adrenalina o noradrenalina que actúan

- en alguna sinapsis del cerebro y músculo liso.
- 5** Las hormonas de la _____ posterior: oxitocina y vasopresina, son sintetizadas en neuronas hipotalámicas y a través de sus axones se almacenan en las terminaciones nerviosas, hasta que una señal neuronal las libera a la circulación.
- 6** Cuando los niveles de glucosa en la sangre se encuentran por debajo de lo normal, se libera esta hormona que estimula la glucogenólisis y se incrementa la oxidación de grasas para disminuir el consumo del azúcar y producir cuerpos cetónicos que puedan ser exportados a otros tejidos, entre otros el cerebro.
- 8** Hormona peptídica de 9 aminoácidos, actúa sobre los músculos lisos de útero ocasionando su contracción durante el parto y sobre la glándula mamaria promoviendo su secreción durante la lactancia.
- 9** Nombre que recibe la función de la insulina al estimular la síntesis de ácidos grasos en el hígado y que son exportados para formas lipoproteínas plasmáticas, además de triacilgliceroles en el tejido adiposo.
- 10** Hormonas que se producen en una célula y recorren una distancia relativamente corta para interactuar con los receptores específicos en una célula cercana.
- 11** Identificada como la hormona antidiurética es un oligopéptido de 9 aminoácidos, es secretada por la hipófisis posterior, se libera como respuesta a los cambios de osmolaridad, actúa sobre el músculo vascular liso provocando vasoconstricción y por ello aumento de la resistencia vascular periférica por lo que se aumenta la presión arterial; provoca un aumento de la reabsorción de agua lo que evita su pérdida durante la deshidratación.
- 14** Este sistema está constituido por un conjunto de órganos y tejidos que segregan a las hormonas, las que se movilizan por el torrente sanguíneo y regulan algunas de las funciones en lugares distantes al sitio donde se produjeron mediante su captura por un receptor celular específico.
- 15** La concentración de _____ en la sangre es aproximadamente de 4.5 mM, este valor se mantiene por la acción combinada de insulina, adrenalina, glucagón y cortisol en los diversos tejidos del organismo, pero principalmente en el hígado y en los tejidos adiposo y muscular.
- 16** Cuando algunas células identifican un cambio en su entorno, reaccionan segregando un _____ que pasa a otra célula y se une a un receptor, lo que ocasiona que se desencadene un cambio en la segunda célula.
- 19** En la hipófisis _____ se producen hormonas polipeptídicas que activan a las glándulas endócrinas como la tiroides, la corteza suprarrenal, los ovarios y los testículos, estas glándulas secretan hormonas que son transportadas por la sangre hasta los receptores de las células diana.
- 21** La liberación del cortisol y de otras hormonas, se realiza mediante una _____ en la que a cada nivel hay una amplificación de señal, que permiten su producción aproximadamente un millón de veces. Se inicia con una señal eléctrica en el hipotálamo donde se liberan nanogramos de un precursor, en la hipófisis anterior se liberan microgramos de corticotropina, la que al actuar sobre la corteza suprarrenal libera miligramos de la hormona.
- 23** El aumento de su secreción por las células β de islotes de Langerhans del páncreas, se debe a que luego de una ingesta rica en glúcidos y por lo tanto aumento de glucosa en la sangre, esta hormona permite que la glucosa ingrese a las células para su catabolismo que conduce a la generación de energía.
- 24** En los _____ de Langerhans existen tres tipos de células: α , β y δ que tienen la función de producir a las hormonas: glucagón, insulina y somatostatina respectivamente.

CRUCIBIOQ® REGULACIÓN HORMONAL

Yolanda Saldaña Balmori

Correo E: balmori@bq.unam.mx



ÍNDICE ANUAL DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA 2021

AUTORES DE EDITORIALES

Calderón Salinas José Víctor y Hernández Luna Carlos. (2021) La educación en la pandemia. REB 40(1):1-3

Cruz Nieto Ma. Del Rosario y Calderón Salinas José Víctor. (2021) El pensamiento mágico de la pandemia. REB 40(2):37-40

Nares Cisneros Jesús y Calderón Salinas José Víctor. (2021) La importancia de la bioquímica en la pediatría. REB 40(4):151-152

Valdés López Víctor. (2021) El azar y la necesidad de Jacques Monod a 50 años de su publicación. REB 40(3):83-88

AUTORES DE LOS ARTÍCULOS

Castro-Muñoz Ledo Federico (2021) Eucariogénesis y el origen del núcleo de las células eucarióticas. REB 40(4):204-213

Fuentes-García Gabriela, Patlán-Castañeda Cristina, Lefebvre Tony y Robles-Flores Martha (2021) La función de la O- β -N acetilglucosamina (O-GlcNAc) en los procesos de enfermedad. REB 40(3):128-143

García Sánchez Brenda Yomara, Rueda y Sánchez de la Vega Angélica (2021) El síndrome metabólico y sus efectos en la función dinámica de las mitocondrias del corazón. REB 40(4):189-203

González Andrés y Fillat María F. (2021) Clase inversa y aprendizaje activo para incentivar la participación y la motivación de los alumnos en prácticas de laboratorio de Biología Molecular. REB 40 (1):4-12

López Pérez Ana Gabriela, de la Cruz Piedra Alberto, Reyes Taboada JOSÉ Luis y Díaz Camino Claudia. (2021) El epitranscriptoma: escribiendo, borrando y leyendo la metilación en el RNA mensajero. REB 40(2):48-60

López Valle Mayra Liliana y Shishkova. (2021) Cómo identifico microRNAs en mi planta? REB 40(1):13-26

Manivel Chávez Ricardo Adolfo. (2021) Folatos: Metabolismo y defectos del tubo neural. REB 40 (2):41-47

Monroy-Morales Elizabeth, Dávila-Delgado Raúl y Sánchez-López Rosana. (2021) Maquinaria de citocinesis en plantas: origen y características. REB 40(4):153-166

Padilla-Garfias Francisco, Silva Sánchez Norma, Calahorra Martha, Peña Antonio. (2021) Levaduras degradadoras de hidrocarburos aromáticos policíclicos. REB40(4):178-188

Rodríguez-Correa Eduardo, Gómez Carolina B, Clavel-Pérez Pedro Isauro, Contreras-Vargas Yolanda y Carvajal Karla (2021) Alteraciones metabólicas y funcionales del músculo esquelético y cardiaco en el síndrome metabólico y su papel regulador de la sensibilidad a la insulina. REB 40(2):61-71

Salazar Díaz Kenia y Dinkova Tzvetanka D (2021) TOR (Target of rapamycin): emperador en la toma de decisiones que regulan el crecimiento y desarrollo de las plantas. REB 40(3):111-127

Santiago Olivera Brenda Leticia, Fernández Rojas Berenice, Hernández Juárez Jesús, Gallego Velazco Itandehui Belem, García-Cruz Luis Miguel y Hernández-Cruz Pedro Antonio. (2021) El papel del ácido siálico en el desarrollo del cáncer de mama. REB 40(3):89-99

Villalobos Arámbula Alma Rosa y Barriga Reynaga Dolores Marina. (2021) Describiendo la biodiversidad: Trabajo de laboratorio en Biología Molecular a través de 0investigación guiada en un proyecto de código de barras de DNA. REB 40(4): 167-177

AUTORES DE OTRAS COMUNICACIONES

Camacho-Carranza Rafael y Camacho D'Amico María de la Luz. (2021) Deconstrucción de la clase inversa. REB 40(1):31-33

Saldaña Balmori Yolanda, Torres-Durán Patricia V y Juárez Oropeza Marco Antonio. (2021) Síndrome metabólico. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 40(1):27-30 y 34

Saldaña Balmori Yolanda. (2021) Conceptos de ácidos nucleicos. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 40(2):72-74 y 75

Saldaña Balmori Yolanda. (2021) Metabolismo del nitrógeno. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 40(3):145-147 y 148

Saldaña Balmori Yolanda. (2021) Regulación hormonal. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 40(4):214-216 y 217

TÍTULOS DE EDITORIALES

educación en la pandemia. La (2021) Calderón Salinas José Víctor y Hernández Luna Carlos. REB 40(1):1-3

Jacques Monod a 50 años de su publicación. El azar y la necesidad de (2021) Valdés López Víctor. (2021) REB 40(3):83-88

importancia de la bioquímica en la pediatría. La (2021) Nares Cisneros Jesús y Calderón Salinas José Víctor. REB 40(4):151-152

pensamiento mágico de la pandemia. El (2021) Cruz Nieto Ma. Del Rosario y Calderón Salinas José Víctor. REB 40(2):37-40

TÍTULOS DE LOS ARTÍCULOS

Alteraciones metabólicas y funcionales del músculo esquelético y cardiaco en el síndrome metabólico y su papel regulador de la sensibilidad a la insulina. (2021) Rodríguez-Correa Eduardo, Gómez Carolina B, Clavel-Pérez Pedro Isauro, Contreras-Vargas Yolanda y Carvajal. Karla REB 40(2):61-71

biodiversidad: Trabajo de laboratorio en Biología Molecular a través de investigación guiada en un proyecto de código de barras

de DNA. Describiendo la (2021) Villalobos Arámbula Alma Rosa y Barriga Reynaga Dolores Marina. REB 40(4):167-177

Clase inversa y aprendizaje activo para incentivar la participación y la motivación de los alumnos en prácticas de laboratorio de Biología Molecular. (2021) González Andrés y Fillat María F. REB 40 (1):4-12

Cómo identifico microRNAs en mi planta? (2021) López Valle Mayra Liliana y Shishkova. REB 40(1):13-26

epitranscriptoma: escribiendo, borrando y leyendo la metilación en el RNA mensajero. El (2021) López Pérez Ana Gabriela, de la Cruz Piedra Alberto, Reyes Taboada JOSÉ Luis y Díaz Camino Claudia. REB 40(2):48-60

Eucariogénesis y el origen del núcleo de las células eucarióticas. (2021) Castro-Muñoz Ledo Federico. REB 40(4):204-213

Folatos: Metabolismo y defectos del tubo neural. (2021) Manivel Chávez Ricardo Adolfo. REB 40 (2):41-47

función de la O-β-N acetilglucosamina (O-GlacNac) en los procesos de enfermedad. La (2021) Fuentes-García Gabriela, Patlán-Castañea Cristina, Lefebvre Tony y Robles-Flores Martha. REB 40(3):128-143

papel del ácido siálico en el desarrollo del cáncer de mama. El (2021) Santiago Olivera Brenda Leticia, Fernández Rojas Berenice, Hernández Juárez Jesús, Gallego Velazco Itandehui Belem, García-Cruz Luis Miguel y Hernández-Cruz Pedro Antonio. REB 40(3):89-99

Levaduras degradadoras de hidrocarburos aromáticos policíclicos. (2021) Padilla-Garfias Francisco, Silva Sánchez Norma, Calahorra Martha, Peña Antonio. REB40(4):178-188

Maquinaria de citocinesis en plantas: origen y características. (2021) Monroy-Morales Elizabeth, Dávila-Delgado Raúl y Sánchez-López Rosana. REB 40(4):153-166

síndrome metabólico y sus efectos en la función dinámica de las mitocondrias del corazón. El (2021) García Sánchez Brenda Yomara, Rueda y Sánchez de la Vega Angélica. REB 40(4):189-203

TOR (Target of rapamycin): emperador en la toma de decisiones que regulan el crecimiento y desarrollo de las plantas. (2021) Salazar Díaz Kenia y Dinkova Tzvetanka D. REB 40(3):111-127

TÍTULOS DE OTRAS COMUNICACIONES

Conceptos de ácidos nucleicos. CRUCIBIOQ y su Solución. (2021) Saldaña Balmori Yolanda. REB 40(2):72-74 y75

Deconstrucción de la clase inversa. (2021) Camacho-Carranza Rafael y Camacho D'Amico María de la Luz. REB 40(1):31-33

Metabolismo del nitrógeno. CRUCIBIOQ y su Solución. (2021) Saldaña Balmori Yolanda. REB 40(3):145-147 y 148

Regulación hormonal. CRUCIBIOQ y su Solución. (2021) Saldaña Balmori Yolanda. REB 40(4):214-216 y 217

Síndrome metabólico. CRUCIBIOQ y su Solución. (2021) Saldaña Balmori Yolanda, Torres-Durán Patricia V y Juárez Oropeza Marco Antonio. REB 40(1):27-30 y 34

ÍNDICE QUINQUENAL DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA 2017-2021

AUTORES DE EDITORIALES

Alcaraz Peraza Luis David, Segal Kischinevzky Claudia, Escobar Sánchez Viviana, Alba Lois Luisa y Valdés López Víctor. (2017) Más allá de la secuenciación. REB36 (2):37-38

Apolinar Jiménez Evelia. (2019) Los etiquetados nutrimentales de alimentos y bebidas industrializados: un asunto de interés científico y de salud pública. REB 38(2):35-37

Calderón Salinas José Víctor. (2017) El fraude organizado invade los métodos de publicación científica. REB 36(3):71-72

Calderón Salinas José Víctor. (2018) La charlatanería disfrazada de ciencia REB 37(1):1-3

Calderón Salinas José Víctor y Camacho Carranza Rafael. (2020) Los tiempos de COVID-19 ¿La nueva realidad? REB 39(2):37-39

Calderón Salinas José Víctor y Hernández Luna Carlos. (2021) La educación en la pandemia. REB 40(1):1-3

Camacho Carranza Rafael y Calderón Salinas José Víctor. (2017) La distancia sana entre ciencia y política. REB 36(1):1

Camacho Carranza Rafael y Calderón Salinas José Víctor. (2018) El horizonte de la edición genómica. REB 37(4):99

Camacho Carranza Rafael y Calderón Salinas José Víctor. (2019) La línea de defensa se ha movido. REB 38(3):65-66

Camacho Carranza Rafael y Calderón Salinas José Víctor. (2020) A 50 años del nacimiento del internet. REB 39(1):1-2

Cruz Nieto Ma. Del Rosario y Calderón Salinas José Víctor. (2021) El pensamiento mágico de la pandemia. REB 40(2):37-40

Martínez Sámano Jesús y Juárez Oropeza Marco Antonio. (2018) Acceso libre a la infor-

mación científica ¿Existen barreras para la ciencia? REB 37(3):65-66

Martínez Sámano Jesús, Luqueño Bocardo Oscar Iván, Juárez Oropeza Marco Antonio. (2019) Uso de las redes sociales en la ciencia. REB 38(1):1-2

Nares Cisneros Jesús y Calderón Salinas José Víctor. (2021) La importancia de la bioquímica en la pediatría. REB 40(4):151-152

Patiño Pérez Claudia. (2018) La formación del médico. REB 37(2):39-40

Peña Díaz Antonio. (2020) El Dr. Guillermo Soberón y el Instituto de Fisiología Celular. REB 39(4):105-107

Saldaña Balmori Yolanda. (2019) Homenaje al Dr. Enrique Piña Garza. REB 38(4):91-92

Sánchez Meza Celia Virginia. (2020) Los tiempos de COVID-19 ¿Hacia dónde vamos? REB 39(3):69-70

Valdés López Víctor. (2021) El azar y la necesidad de Jacques Monod a 50 años de su publicación. REB 40(3):83-88

Zarain Herzberg Ángel. (2017) Presente y futuro del financiamiento de la ciencia en México: ¿Hacia dónde va la investigación? REB 36(4):99-100

AUTORES DE LOS ARTÍCULOS

Aguilar Guerra Karen, Vilchis Peluyera Alfonso, Valdés López Víctor. (2017) Los códigos genéticos mitocondriales: Características, origen y evolución. REB 36(4):129-140

Arriero Carrillo Cristian Julián, Rueda y Sánchez de la Vega Angélica. (2020) La enzima convertidora de angiotensina 2 en hipertensión, diabetes y obesidad y su participación en la vulnerabilidad ante el virus SARS-Cov-2. REB 39(4):121-130

Benítez Ramírez Fátima Eréndira. (2018) Dinámica organelar y funcional de las células troncales. REB 37(4):111-119

Castro-Muñoz Ledo Federico (2021) Eucariogénesis y el origen del núcleo de las células eucarióticas. REB 40(4):204-213

Cervantes Vega Carlos. (2019) Resistencia microbiana a los arsenicales orgánicos. REB 38(3):67-71

Coutiño Elda María del Rocío, Ávila Lagunes Lucerito y Arroyo Helguera Omar. (2017) Las nanopartículas de plata: mecanismos de entrada, toxicidad y estrés oxidativo. REB 36(2):39-54

Dávila Delgado Raúl, Gómez Méndez María Fernanda, Vera Estrella Rosario, Sánchez López Rosana. (2019) Endocitosis en plantas (Parte I): Inducida por factores abióticos, bióticos y hormonas. REB 38(1):14-22

Delgado Ramírez Mayra, Rodríguez Menchaca Aldo Azmar. (2018) Funciones no-canónicas de los canales de potasio activados por voltaje. REB 37(2):41-47

Estrada Rodríguez Ana Esther y Zomosa Signoret Viviana Chantal. (2017) Papel de la agregación del péptido beta amiloide en la enfermedad de Alzheimer. REB 36(1):2-11

Fernández Rojas Berenice, Hernández Juárez Jesús, Gallego Velazco Itandehui Belem, García Cruz Luis Miguel, Hernández Cruz Pedro Antonio. (2019) El papel de la O-GlcNacilación en el estrés oxidativo y la disfunción endotelial. REB 38(3):72-82

Fuentes Sánchez Gisselle Adriana y Arredondo Peter Raúl. (2017) La dihidrolipoamida deshidrogenasa: estructura, función y patología. REB 36(3):82-88

Fuentes-García Gabriela, Patlán-Castañeda Cristina, Lefebvre Tony y Robles-Flores Martha (2021) La función de la O- β -N acetilglucosamina (O-GlcNac) en los procesos de enfermedad. REB 40(3): 128-143

García Cruz Luis Miguel, Hernández Juárez Jesús, Fernández Rojas Berenice, Hernández Cruz Pedro Antonio, Pérez Campos Mayoral Eduardo, Gallego Velazco Itandehui Belem.

(2019) El papel de las GALNAc-transferasas en el desarrollo del cáncer de mama. REB 37(2):48-56

García Sánchez Brenda Yomara, Rueda y Sánchez de la Vega Angélica (2021) El síndrome metabólico y sus efectos en la función dinámica de las mitocondrias del corazón. REB 40(4):189-203

Gómez Méndez María Fernanda, Dávila Delgado Raúl, Sánchez López Rosana, Vera Estrella Rosario. (2019) La endocitosis en plantas (Parte II): Cómo estudiarla utilizando inhibidores. REB 38(2):38-47

González Andrés y Fillat María F. (2018) Aspectos metodológicos de la expresión de proteínas recombinantes en *Escherichia coli*. REB 37(19):14-27

González Andrés y Fillat María F. (2021) Clase inversa y aprendizaje activo para incentivar la participación y la motivación de los alumnos en prácticas de laboratorio de Biología Molecular. REB 40 (1):4-12

Hernández Álvarez David, López Díazguerrero Norma Edith, Luna López Armando, Konigsberg Mina. (2019) Ejercicio y metformina: dos mecanismos que convergen para la prevención de la sarcopenia en el envejecimiento. Una mirada al contexto social y molecular. REB 38(1):3-13

Hernández Calderón María Liasbeth, Díaz Barriga Arceo Sandra. (2019) La bioquímica y fisiología del sabor. REB 38(4):100-104

Hernández-García Sandra, Facundo C Meneeses Melo, Calderón-Salinas José Víctor. (2020) Producción y funcionamiento de especies reactivas de oxígeno en plaquetas. REB 39(2):52-60

Hernández Juárez Jesús, Gallegos Belem, Pérez Campos Mayoral Eduardo, Pérez Campos Eduardo, Pina Socorro y Hernández Cruz Pedro. (2017) Efecto de la hiperglucemia en la actividad plaquetaria. REB 36(2):55-64

Hernández Puga Gerardo, Laguna Maldonado Kevin David, Reyes Galindo Meztli, Moreno Piña Jesús Rafael, Matus Mares Deyamira. (2019) HDL y riesgo cardiovascular. REB 38(4):93-99

Huante-Mendoza Alejandro, Silva García Octavio, Rico Mata Rosa, Maldonado Pichardo María Cristina y Baizabal-Aguirre Víctor Ma-

nuel. (2017) La enzima glucógeno sintasa cinasa 3 regula la actividad de los factores de transcripción NF- κ B y CREB durante la respuesta inflamatoria por *Staphylococcus aureus*. REB 36(4):111-117

Izquierdo-Torres Eduardo y Zarain-Herzberg Ángel. (2017) Mecanismos moleculares de los fitoestrógenos y su relación con el cáncer. REB 36(4):101-110

Izquierdo-Torres Eduardo, Lozano-Arriaga Dalia, Hernández-Oliveras Andrés y Zarain-Herzberg Ángel. (2020) Las bombas de calcio SERCA: su papel en la patogénesis tumoral e implicaciones clínicas. REB 39(2):40-51

Jácome-López Karina, Furlan-Magaril Mayra. (2020) Topología genómica, transcripción y replicación, tres procesos funcionalmente entrelazados. REB 39(1):14-25

León-Martínez Mireille, Calderón-Salinas José-Víctor. (2020) Muerte o supervivencia: El controvertido papel de las dietas cetogénicas y su uso como adyuvante en el tratamiento contra el cáncer. REB 39(4):108-120

López Naranjo F, Ávila Álvarez EP, Guadarrama-Flores B, Córdoba-Moreno R, Hernández-Rodríguez NA. (2018) Estudio de las células cancerosas y su activación celular en el cáncer de mama. REB 7(4):100-110

López Pérez Ana Gabriela, de la Cruz Piedra Alberto, Reyes Taboada JOSÉ Luis y Díaz Camino Claudia. (2021) El epitranscriptoma: escribiendo, borrando y leyendo la metilación en el RNA mensajero. REB 40(2):48-60

López Vanegas Nadia Cristina, Calderón Salinas José Víctor. (2020) La respuesta pro-inflamatoria en la intoxicación por plomo. REB 39(3):71-82

López Valle Mayra Liliana y Shishkova. (2021) Cómo identifico microRNAs en mi planta? REB 40(1):13-26

Manivel Chávez Ricardo Adolfo. (2021) Folatos: Metabolismo y defectos del tubo neural. REB 40(2):41-47

Monroy-Morales Elizabeth, Dávila-Delgado Raúl y Sánchez-López Rosana. (2021) Maquinaria de citocinesis en plantas: origen y características. REB 40(4):153-166

Ondarza Beneitez Mauricio Alfredo. (2017) Revisión en glicobiología (el lenguaje de la vida). REB 36(3):73-81

Padilla-Garfias Francisco, Silva Sánchez Norma, Calahorra Martha, Peña Antonio. (2021) Levaduras degradadoras de hidrocarburos aromáticos policíclicos. REB40(4):178-188

Paredes-Carbajal MC, Ramírez-Rosas E, Cervantes-Hernández II, Verdugo-Díaz L, Torres-Durán PV, Juárez-Oropeza MA. (2020) Relación entre la disfunción endotelial y el estrés mental. REB 39(1):3-13

Ramírez-Bohórquez Eric, García-Cruz Diana, Ortega-Pacheco Diego, Siliceo-Murrieta José I, Ramón-Canul Lorena, Guadalupe, Ramírez García Sergio Alberto. (2018) Implicaciones clínicas de la expresión de genes que codifican para proteínas de las uniones estrechas: el caso de TJP1. REB 37(3):67-74

Rodríguez-Alonso Gustavo, Shishkova Svetlana. (2018) Estudio del transcriptoma mediante RNA-seq con énfasis en las especies vegetales no modelo. REB 37(3):75-88

Rodríguez-Correa Eduardo, Gómez Carolina B, Clavel-Pérez Pedro Isauro, Contreras-Vargas Yolanda y Carvajal Karla (2021) Alteraciones metabólicas y funcionales del músculo esquelético y cardiaco en el síndrome metabólico y su papel regulador de la sensibilidad a la insulina. REB 40(2):61-71

Rojas-Ortega Eréndira, Vázquez Ketzalzin, Segal-Kischinevzky Claudia, González James. (2020) Del Big-Bang al origen de la vida: Aspectos básicos. REB 39(3):83-95

Romero Aguilar Lucero, Guerra Sánchez Guadalupe, Luqueño Bocardo Óscar I, Pardo Vázquez Juan Pablo. (2018) La cinasa de residuos de serina y treonina blanco de la rapamicina (TORC1) es esencial en el metabolismo celular de los eucariontes. REB 37(1):4-13

Salazar Díaz Kenia y Dinkova Tzvetanka D (2021) TOR (Target of rapamycin): emperador en la toma de decisiones que regulan el crecimiento y desarrollo de las plantas. REB 40(3):111-127

Saldaña Balmori Yolanda, Méndez Ramírez Ignacio y Delgadillo Gutiérrez Héctor Javier (2017) Comparación del rendimiento de aprendi-

zaje en bioquímica de dos grupos de estudiantes de generaciones diferentes con dos tipos de bachillerato. REB 36(1):12-20

Santiago Olivera Brenda Leticia, Fernández Rojas Berenice, Hernández Juárez Jesús, Gallego Velazco Itandehui Belem, García-Cruz Luis Miguel y Hernández-Cruz Pedro Antonio. (2021) El papel del ácido siálico en el desarrollo del cáncer de mama. REB 40(3):89-99

Tixi Verdugo Wilma Inés, Fernández Mejía María Cristina. (2018) Prevención prenatal de la diabetes y obesidad. REB 37(2):48-55

Torres Martínez Marilú, Moreno Fierros Leticia. (2017) Efectos inmunológicos y adyuvantes de las proteínas Cry1A. REB 36(4):118-128

Villalobos Arámbula Alma Rosa y Barriga Reynaga Dolores Marina. (2021) Describiendo la biodiversidad: Trabajo de laboratorio en Biología Molecular a través de investigación guiada en un proyecto de código de barras de DNA. REB 40(4):167-177

AUTORES DE OTRAS COMUNICACIONES

Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, AC. (2018) Convocatoria al XXVI Congreso. REB 37(1):32-33

Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, AC. (2018) Convocatoria al XXVII Congreso. REB 37(4):127-128

Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, AC. (2019) Convocatoria al XXVII Congreso. REB 38(1):26-27

Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C. (2020) Convocatoria al XXVIII Congreso. REB 39(1):33

Benítez Ramírez Fátima Eréndira. (2017) ¡Abracadabra, el aparato de golgi se genera de novo. REB 36(3):93-95

Blanco Salazar María José. (2018) ¿Quién necesita receptores cuando existen balsas lipídicas? REB 37(2):590

Cabañas Noel. (2019) The HIV epidemic is not over. REB 38(3):86-87

Camacho-Carranza Rafael y Camacho D'Amico María de la Luz. (2021) Deconstrucción de la clase inversa. REB 40(1):31-33

Claro Enrique. (2018) El fraude de las Predatory conferences o conferencia fantasma. REB 37(4):123.125

Juárez Oropeza Marco Antonio. (2020) Semblanza del Dr. Juan Cuauhtémoc Díaz Zagoya. REB 39(1):31-32

Lozano Ortigosa Rosa María. (2020) Opinión abierta de los lectores sobre la EDITORIAL DE LA REB 39(2) 2020. REB 39(4):134

Ondarza Vidaurreta Raúl N. (2017) Lupus eritematoso sistémico (LES). REB 36(1):21-27

Peña Díaz Antonio. (2020) Fallecimiento del Dr. Jorge Flores. REB 39(4):135

Salceda Sacanelles Rocío. (2018) Obituario: Ricardo Milledí y Dau. (1927-2017). REB 37(3):34

Saldaña Balmori Yolanda. (2017) Enfermedades Metabólicas II. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 36(1):28-31 y 33

Saldaña Balmori Yolanda. (2017) Ciclo Krebs. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 36(2):65-67

Saldaña Balmori Yolanda. (2017) Nutrición. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 36(3):89-92 y 96

Saldaña Balmori Yolanda. (2017) Agua y electrolitos. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 36(4):141-143 y 144

Saldaña Balmori Yolanda. (2018) Enfermedades relacionadas con el metabolismo de los lípidos. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 37(1):28-31 y 35

Saldaña Balmori Yolanda. (2018) Degradación de aminoácidos esenciales. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 37(2):56-58 y 61

Saldaña Balmori Yolanda. (2018) Conceptos de genética. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 37(3):89-90 y 95

Saldaña Balmori Yolanda. (2018) Conceptos de obesidad. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 37(4):120-122 y 126

Saldaña Balmori Yolanda. (2019) Conceptos de biología celular. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 38(2):57-59 y 62

Saldaña Balmori Yolanda. (2019) Diabetes mellitus. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 38(1):23-25 y 30

Saldaña Balmori Yolanda. (2019) Membranas. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 38(3):83-85 y 88

Saldaña Balmori Yolanda. (2019) Radicales libres del oxígeno. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 38(4):105-107 y 108

Saldaña Balmori Yolanda. (2020) Las vitaminas en el metabolismo. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 39(1):26-28 y 34

Saldaña Balmori Yolanda. (2020) Virus. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 39(2):61-66

Saldaña Balmori Yolanda. (2020) Regulación metabólica. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 39(3):96-98 y 101

Saldaña Balmori Yolanda. (2020) Cáncer. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 39(4):131-133 y 136

Saldaña Balmori Yolanda, Torres-Durán Patricia V y Juárez Oropeza Marco Antonio. (2021) Síndrome metabólico. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 40(1):27-30 y 34

Saldaña Balmori Yolanda. (2021) Conceptos de ácidos nucleicos. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 40(2):72-74 y 75

Saldaña Balmori Yolanda. (2021) Metabolismo del nitrógeno. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 40(3):145-147 y 148

Saldaña Balmori Yolanda. (2021) Regulación hormonal. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 40(4):214-216 y 217

Salinas Laura Silvia, Navarro Rosa Estela. (2019) Sidney Brenner: el hombre visionario que nos hizo mirar al *Caenorhabditis elegans*. REB 38(2):60-61

Sociedad Mexicana de Bioquímica, A. C. (2017) Convocatoria para presentar candidaturas de socios numerarios para la mesa directiva. REB 36(1):32

Soriano Rodríguez Karla Itzel. (2020) ¡Es la hora de reproducirse!: La dinámica morfológica de los peroxisomas. REB 39(1):29-30

Vega Garzón Juan Carlos. (2018) Aminoestructura: una propuesta pedagógica para el aprendizaje de los veinte aminoácidos que comúnmente se encuentran en las proteínas. REB 37(3):91-94

Vergara Martínez María Fernanda, Pinta Castro Francisco. (2020) ¿Ser o no ser? Un dilema celular. REB 39(3):99-100

Zazueta Cecilia. (2019) Obituario. Dr. Edmundo Chávez Cosío (1935-2018). REB 38(1):28-29

TÍTULOS DE EDITORIALES

Acceso libre a la información científica ¿Existen barreras para la ciencia? (2018) Martínez Sámano Jesús y Juárez Oropeza Marco Antonio. REB 37(3):65-66

charlatanería disfrazada de ciencia. La (2018) Calderón Salinas José Víctor. REB 37(1):1-3

distancia sana entre ciencia y política. La (2017) Camacho Carranza Rafael y Calderón Salinas José Víctor. REB 36(1):1

Dr. Guillermo Soberón y el Instituto de Fisiología Celular. El (2020) Antonio Peña Díaz. REB 39(4):105-107

educación en la pandemia. La (2021) Calderón Salinas José Víctor y Hernández Luna Carlos. REB 40(1):1-3

etiquetados nutrimentales de alimentos y bebidas industrializados: un asunto de interés científico y de salud pública. Los (2019) Apolinar Jiménez Evelia. REB 38(2):35-37

formación del médico. La (2018) Patiño Pérez Claudia. REB 37(2):39-40

fraude organizado invade los métodos de publicación científica. El (2017) Calderón Salinas José Víctor. REB 36(3):71-72

Homenaje al Dr. Enrique Piña Garza. (2019) Saldaña Balmori Yolanda. REB 38(4):91-92

horizonte de la edición genómica. El (2018) Camacho Carranza Rafael y Calderón Salinas José Víctor. REB 37(4):99

importancia de la bioquímica en la pediatría. La (2021) Nares Cisneros Jesús y Calderón Salinas José Víctor. REB 40(4):151-152

Jacques Monod a 50 años de su publicación. El azar y la necesidad de (2021) Valdés López Víctor. (2021) REB 40(3):83-88

línea de defensa se ha movido. La (2019) Camacho Carranza Rafael y Calderón Salinas José Víctor. REB 38(3):65-66

Más allá de la secuenciación (2017) Alcaraz Peraza Luis David, Segal Kischinevzky Claudia, Escobar Sánchez Viviana, Alba Lois Luisa y Valdés López Víctor. REB 36(2):37-38

pensamiento mágico de la pandemia. El (2021) Cruz Nieto Ma. Del Rosario y Calderón Salinas José Víctor. REB 40(2):37-40

Presente y futuro del financiamiento de la ciencia en México: ¿Hacia dónde va la investigación? (2017) Zarain Herzberg Ángel. REB 36(4):99-100

tiempos de COVID-19 ¿La nueva realidad? Los (2020) Calderón Salinas José Víctor, Camacho Carranza Rafael. REB 39(2):37-39

tiempos de COVID-19 ¿Hacia dónde vamos? Los (2020) Sánchez Meza Celia Virginia. REB 3(3):69-70

Uso de las redes sociales en la ciencia. (2019) Martínez Sámano Jesús, Luqueño Bocardo Oscar Iván, Juárez Oropeza Marco Antonio. REB 38(1):1-2

50 años del nacimiento de internet. A (2020) Camacho Carranza Rafael, Calderón Salinas José Víctor. REB 39(1):1-2

TÍTULOS DE LOS ARTÍCULOS

Alteraciones metabólicas y funcionales del músculo esquelético y cardiaco en el síndrome metabólico y su papel regulador de la sensibilidad a la insulina. (2021) Rodríguez-Correa Eduardo, Gómez Carolina B, Clavel-Pérez Pedro Isauro, Contreras-Vargas Yolanda y Carvajal. Karla REB 40(2):61-71

Aspectos metodológicos de la expresión de proteínas recombinantes en Escherichia coli. (2018) González Andrés y Fillat María F. REB 37(19):14-27

Big-Bang al origen de la vida: Aspectos básicos. Del (2020) Rojas-Ortega Eréndira, Vázquez Ketzalzin, Segal-Kischinevzky Claudia, González James. REB 39(3):83-95

biodiversidad: Trabajo de laboratorio en Biología Molecular a través de investigación guiada en un proyecto de código de barras de DNA. Describiendo la (2021) Villalobos Arámbula Alma Rosa y Barriga Reynaga Dolores Marina. REB 40(4): 167-177

bioquímica y fisiología del sabor. La (2019) Hernández Calderón María Llasbeth, Díaz Barriga Arceo Sandra. REB 38(4):100-104

bombas de calcio de SERCA: su papel en la patogénesis tumoral e implicaciones clínicas. Las (2020) Izquierdo-Torres Eduardo, Lozano-Arriaga Dalía, Hernández-Oliveras Andrés, Zarain-Herzberg Ángel. REB 39(2):40-51

cinasa de residuos de serina y treonina blanco de la rapamicina (TORC1) es esencial en el metabolismo celular de los eucariontes. La (2018) Romero Aguilar Lucero, Guerra Sánchez Guadalupe, Luqueño Bocardo Óscar I, Pardo Vázquez Juan Pablo. REB 37(1):4-13

Clase inversa y aprendizaje activo para incentivar la participación y la motivación de los alumnos en prácticas de laboratorio de Biología Molecular. (2021) González Andrés y Fillat María F. REB 40 (1):4-12

códigos genéticos mitocondriales: Características, origen y evolución. Los (2017) Aguilar Guerra Karen, Vilchis Peluyera Alfonso, Valdés López Víctor. REB 36(4):129-140

¿Cómo identifico microRNAs en mi planta? (2021) López Valle Mayra Liliana y Shishkova. REB 40(1):13-26

Comparación del rendimiento de aprendizaje en bioquímica de dos grupos de estudiantes de generaciones diferentes con dos tipos de bachillerato. (2017) Saldaña Balmori Yolanda, Méndez Ramírez Ignacio y Delgadillo Gutiérrez Héctor Javier. REB 36(1):12-20

dihidrolipoamida deshidrogenasa: estructura, función y patología. La (2017) Fuentes Sánchez Gisselle Adriana y Arredondo Peter Raúl. REB 36(3):82-88

Dinámica organelar y funcional de las células troncales. (2018) Benítez Ramírez Fátima Eréndira. REB 37(4):111-119

Efecto de la hiperglucemia en la actividad plaquetaria. (2017) Hernández Juárez Jesús, Gallegos Belem, Pérez Campos Mayoral Eduardo, Pérez Campos Eduardo, Pina Socorro y Hernández Cruz Pedro. REB 36(2):55-64

Efectos inmunológicos y adyuvantes de las proteínas Cry1A. (2017) Torres Martínez Marilu, Moreno Fierros Leticia. REB 36(4):118-128

Ejercicio y metformina: dos mecanismos que convergen para la prevención de la sarcopenia en el envejecimiento. Una mirada al contexto social y molecular. (2019) Hernández Álvarez David, López Díazguerrero Norma Edith, Luna López Armando, Konigsberg Mina. REB 38(1):3-13

Endocitosis en plantas (Parte I): Inducida por factores abióticos, bióticos y hormonas. (2019) Dávila Delgado Raúl, Gómez Méndez María Fernanda, Vera Estrella Rosario, Sánchez López Rosana. REB 38(1):14-22

endocitosis en plantas (Parte II): Cómo estudiarla utilizando inhibidores. La (2019) Gómez Méndez María Fernanda, Dávila Delgado Raúl, Sánchez López Rosana, Vera Estrella Rosario. REB 38(2):38-47

enzima glucógeno sintasa cinasa 3 regula la actividad de los factores de transcripción NF- κ B y CREB durante la respuesta inflamatoria por Staphylococcus aureus. La (2017) Huante-Mendoza Alejandro, Silva García Octavio, Rico Mata Rosa, Maldonado Pichardo María Cristina y Baizabal-Aguirre Víctor Manuel. REB 36(4):111-117

enzima convertidora de la angiotensina 2 en hipertensión, diabetes y obesidad, y su participación en la vulnerabilidad ante el virus SARS-Cov-2. La (2020) Arriero Carrillo Cristian Julián, Rueda y Sánchez de la Vega Angélica. REB 39(4):121-130

epitranscriptoma: escribiendo, borrando y leyendo la metilación en el RNA mensajero.

El (2021) López Pérez Ana Gabriela, de la Cruz Piedra Alberto, Reyes Taboada JOSÉ Luis y Díaz Camino Claudia. REB 40(2):48-60

Estudio de las células cancerosas y su activación celular en el cáncer de mama. (2018) López Naranjo F, Ávila Álvarez EP, Guadarrama-Flores B, Córdoba-Moreno R, Hernández-Rodríguez NA. REB 7(4):100-110

Estudio del transcriptoma mediante RNA-seq con énfasis en las especies vegetales no modelo. (2018) Rodríguez-Alonso Gustavo, Shishkova Svetlana. REB 37(3):75-88

Eucariogénesis y el origen del núcleo de las células eucarióticas. (2021) Castro-Muñoz Ledo Federico. REB 40(4):204-213

Folatos: Metabolismo y defectos del tubo neural. (2021) Manivel Chávez Ricardo Adolfo. REB 40 (2):41-47

Funciones no-canónicas de los canales de potasio activados por voltaje. (2018) Delgado Ramírez Mayra, Rodríguez Menchaca Aldo Azmar. REB 37(2):41-47

función de la O- β -N acetilglucosamina (O-GlucNac) en los procesos de enfermedad. La (2021) Fuentes-García Gabriela, Patlán-Castañeda Cristina, Lefebvre Tony y Robles-Flores Martha. REB 40(3): 128-143

HDL y riesgo cardiovascular. (2019) Hernández Puga Gerardo, Laguna Maldonado Kevin David, Reyes Galindo Meztli, Moreno Piña Jesús Rafael, Matus Mares Deyamira. REB 38(4):93-99

Implicaciones clínicas de la expresión de genes que codifican para proteínas de las uniones estrechas: el caso de TJP1. (2018) Ramírez-Bohórquez Eric, García-Cruz Diana, Ortega-Pacheco Diego, Siliceo-Murrieta José I, Ramón-Canul Lorena, Guadalupe, Ramírez García Sergio Alberto. REB 37(3):67-74

Levaduras degradadoras de hidrocarburos aromáticos policíclicos. (2021) Padilla-Garfias Francisco, Silva Sánchez Norma, Calahorra Martha, Peña Antonio. REB40(4):178-188

Maquinaria de citocinesis en plantas: origen y características. (2021) Monroy-Morales Elizabeth, Dávila-Delgado Raúl y Sánchez-López Rosana. REB 40(4):153-166

Mecanismos moleculares de los fitoestrógenos y su relación con el cáncer (2017) Izquierdo-Torres Eduardo y Zarain-Herzberg Ángel. REB 36(4):101-110

Muerte o supervivencia: el controvertido papel de las dietas cetogénicas y su uso como adyuvante en el tratamiento contra el cáncer. (2020) León-Martínez Mireille, Calderón-Salinas José-Víctor. REB 39(4):108-120

nanopartículas de plata: mecanismos de entrada, toxicidad y estrés oxidativo. Las (2017) Coutiño Elda María del Rocío, Ávila Lagunes Luce-rigo y Arroyo Helguera Omar. REB 36(2): 39-54

Papel de la agregación del péptido beta amiloide en la enfermedad de Alzheimer (2017) A Estrada Rodríguez Ana Esther y Zomosa Signoret Viviana Chantal. REB 36(1): 2-11

papel de las GALNAc-transferasas en el desarrollo del cáncer de mama. El (2019) García Cruz Luis Miguel, Hernández Juárez Jesús, Fernández Rojas Berenice, Hernández Cruz Pedro Antonio, Pérez Campos Mayoral Eduardo, Gallego Velazco Itandehui Belem. REB 37(2):48-56

papel de la O-GlcNacilación en el estrés oxidativo y la disfunción endotelial. El (2019) Fernández Rojas Berenice, Hernández Juárez Jesús, Gallego Velazco Itandehui Belem, García Cruz Luis Miguel, Hernández Cruz Pedro Antonio. REB 38(3):72-82

papel del ácido siálico en el desarrollo del cáncer de mama. El (2021) Santiago Olivera Brenda Leticia, Fernández Rojas Berenice, Hernández Juárez Jesús, Gallego Velazco Itandehui Belem, García-Cruz Luis Miguel y Hernández-Cruz Pedro Antonio. REB 40(3):89-99

Prevención prenatal de la diabetes y obesidad. (2018) Tixi Verdugo Wilma Inés, Fernández Mejía María Cristina. REB 37(2):48-55

Producción y funcionamiento de especies reactivas de oxígeno en plaquetas. (2020) Hernández-García Sandra, Meneses Melo Facundo C, Calderón-Salinas José Víctor. REB 39(2):52-60

Relación entre la disfunción endotelial y el estrés mental. (2020) Paredes-Carbajal MC, Ramírez-Rosas E, Cervantes-Hernández II, Verdugo-Díaz L, Torres-Durán PV, Juárez-Oropeza MA. REB 39(1):3-13

Resistencia microbiana a los arsenicales orgánicos. (2019) Cervantes Vega Carlos. REB 38(3):67-71

respuesta pro-inflamatoria en la intoxicación por plomo. La (2020) López Vanegas Nadia Cristina, Calderón Salinas José Víctor. REB 39(3):71-82

Revisión en glicobiología (el lenguaje de la vida) (2017) Ondarza Beneitez Mauricio Alfredo. REB 36(3):73-81

síndrome metabólico y sus efectos en la función dinámica de las mitocondrias del corazón. El (2021) García Sánchez Brenda Yomara, Rueda y Sánchez de la Vega Angélica. REB 40(4):189-203

Topología genómica, transcripción y replicación, tres procesos funcionalmente entrelazados. (2020) Jácome-López Karina, Furlan-Magaril Mayra. REB 39(1):14-25

TOR (Target of rapamycin): emperador en la toma de decisiones que regulan el crecimiento y desarrollo de las plantas. (2021) Salazar Díaz Kenia y Dinkova Tzvetanka D. REB 40(3):111-127

TÍTULOS DE OTRAS COMUNICACIONES

iAbracadabra, el aparato de golgi se genera de novo! (2017). Benítez Ramírez Fátima Eréndira. REB 36(3):93-95

Agua y electrolitos. CRUCIBIOQ y su Solución. (2017) Saldaña Balmori Yolanda. REB 36(4):141-143 y 144

Amino-estructura: una propuesta pedagógica para el aprendizaje de los veinte aminoácidos que comúnmente se encuentran en las proteínas. (2018) Vega Garzón Juan Carlos. REB 37(3):91-94

Cáncer. CRUCIBIOQ y su Solución. (2020) Saldaña Balmori Yolanda. REB 39(4):131-133 y 136

Ciclo de Krebs. CRUCIBIOQ y su Solución. (2017). Saldaña Balmori Yolanda. REB 36(2):65-67

Conceptos de genética. CRUCIBIOQ y su Solución. (2018) Saldaña Balmori Yolanda. REB 37(3):89-90 y 95

Conceptos de obesidad. CRUCIBIOQ y su Solución. (2018) Saldaña Balmori Yolanda. REB 37(4):120-122 y 126

Conceptos de biología celular. CRUCIBIOQ y su Solución. (2019) Saldaña Balmori Yolanda. REB 38(2):57-59 y 62

Conceptos de ácidos nucleicos. CRUCIBIOQ y su Solución. (2021) Saldaña Balmori Yolanda. REB 40(2):72-74 y 75

Convocatoria para presentar candidaturas de socios numerarios para la mesa directiva (2017) Sociedad Mexicana de Bioquímica, A. C. REB 36(1): 32

Convocatoria al XXVI Congreso. (2018) Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, AC. REB 37(1).32-33

Convocatoria al XXVII Congreso. (2018) Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, AC. REB 37(4):127-128

Convocatoria al XXVII Congreso. (2019) Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, AC. REB 38(1):26-27

Convocatoria al XXVIII Congreso (2020) Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, AC. REB 39(1):33

Deconstrucción de la clase inversa. (2021) Camacho-Carranza Rafael y Camacho D'Amico María de la Luz. REB 40(1):31-33

Degradación de aminoácidos esenciales. CRUCIBIOQ y su Solución. (2018) Saldaña Balmori Yolanda. REB 37(2):56-58 y 61

Diabetes mellitus. CRUCIBIOQ y su Solución. (2019) Saldaña Balmori Yolanda. REB 38(1):23-25 y 30

Dr. Jorge Flores. Fallecimiento del (2020) Peña Díaz Antonio. REB 39(4):135-136

Dr. Juan Cuauhtémoc Díaz Zagoya. Semblanza del (2020) Juárez Oropeza Marco Antonio. REB 39(1):31-32

Enfermedades metabólicas II. CRUCIBIOQ y su Solución. (2017) Saldaña Balmori. Yolanda. REB 36(1):28-31 y 33

Enfermedades relacionadas con el metabolismo de los lípidos. CRUCIBIOQ y su Solución. (2018) Saldaña Balmori Yolanda. REB 37(1):28-31 y 35

¡Es la hora de reproducirse!: La dinámica morfológica de los peroxisomas. (2020) Soriano Rodríguez Karla Itzel. REB 39(1):29-30

fraude de las Predatory conferences o conferencia fantasma. El (2018) Claro Enrique. REB 37(4):123.125

HIV epidemic is not over. The (2019) Cabañas Noel. REB 38(3):86-87

Lupus eritematoso sistémico (LES) (2017) Ondarza Vidaurreta Raúl N. REB 36(1):21-27

Membranas. CRUCIBIOQ y su Solución. (2019) Saldaña Balmori Yolanda. REB 38(3).83-85 y 88

Metabolismo del nitrógeno. CRUCIBIOQ y su Solución. (2021) Saldaña Balmori Yolanda. REB 40(3):145-147 y 148

Nutrición. CRUCIBIOQ y su Solución. (2017) Saldaña Balmori Yolanda. REB 36(3):89-92 y 96

Obituario: Ricardo Milledí y Dau. (1927-2017). (2018) Salceda Sacanelles Rocío. REB 37(3):34

Obituario. Dr. Edmundo Chávez Cosío (1935-2018). (2019) Zazueta Cecilia. REB 38(1):28-29

Opinión abierta de los lectores sobre la editorial de la REB 39(2) 2020. (2020) Lozano Ortigosa Rosa María. REB 39(4):134

¿Quién necesita receptores cuando existen balsas lipídicas? (2018) Blanco Salazar María José. REB 37(2):590

Radicales libres del oxígeno. CRUCIBIOQ y su Solución. (2019) Saldaña Balmori Yolanda. REB 38(4):105-107 y 108

Regulación hormonal. CRUCIBIOQ y su Solución. (2021) Saldaña Balmori Yolanda. REB 40(4):214-216 y 217

Regulación metabólica. CRUCIBIOQ y su Solución. (2020) Saldaña Balmori Yolanda. REB 39(3):96-98 y 101

Sidney Brenner: el hombre visionario que nos hizo mirar al *Caenorhabditis elegans*. (2019)

Salinas Laura Silvia, Navarro Rosa Estela. REB 38(2):60-61

¿Ser o no ser? un dilema celular. (2020) Vergara Martínez María Fernanda, Pinta Castro Francisco.

REB 39(3):99-100

Síndrome metabólico. CRUCIBIOQ y su Solución. (2021) Saldaña Balmori Yolanda, Torres-

Durán Patricia V y Juárez Oropeza Marco Antonio. REB 40(1):27-30 y 34

Virus. CRUCIBIOQ y su Solución. (2020) Saldaña Balmori Yolanda. REB 39(2):61-66**vitaminas en el metabolismo. Las CRUCIBIOQ y su Solución.** (2020) Saldaña Balmori Yolanda. REB 39(1):26-28 y 34

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.