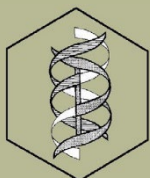


Revista de Educación Bioquímica

REB 2023



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

FABIAN ARECHAULETA VELASCO

Unidad de Investigación Médica en Medicina
Instituto Mexicano del Seguro Social

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

EDICIÓN DE ESTILO

ROSA MARÍA LOZANO ORTIGOSA

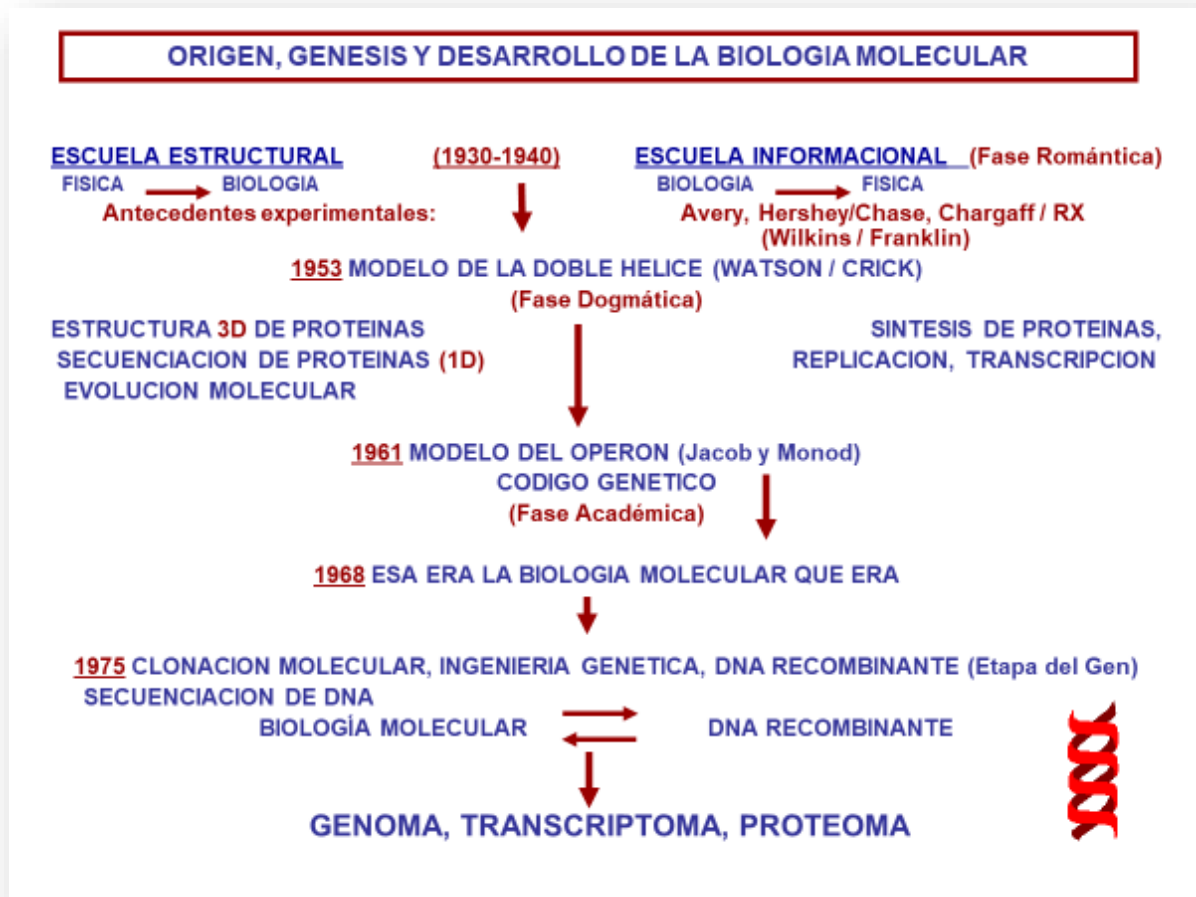
Publicación incluida por el Centro de Información Científica y Humanística de la
Universidad Nacional Autónoma de México.

REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA (REB), Volumen 42, Número 2, junio de 2023, 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: Rosa María Lozano Ortigosa. Disponible en marzo del 2023. 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	67	Algo más que ciencia	
CONTENIDO	68	<i>Elucidar la estructura de la molécula del DNA: una aventura apasionante</i>	
EDITORIAL		<i>Rosa María Lozano Ortigosa</i>	103
De la Biología Molecular a la Genómica		Solución al Cruciobioq	
<i>Víctor Valdés López</i>		<i>Proteínas que transportan oxígeno</i>	
<i>Adrian Romero Chaveste</i>	69	<i>Yolanda Saldaña Balmori</i>	109
ARTÍCULOS		AVISOS	
SUN2: Una proteína de envoltura nuclear con acciones supresoras de tumores		SMB Convocatoria para la renovación de la Mesa Directiva	
<i>Leslie Olimpia Figueroa Rivera</i>		<i>Sociedad Mexicana de Bioquímica</i>	112
<i>Sayra Ximena Zamora Salas</i>		SMB Curso Transducción de Señales	
<i>Marina Macías Silva</i>		<i>Sociedad Mexicana de Bioquímica</i>	113
<i>Ángeles C. Tecalco Cruz</i>	75	SMB VII Congreso de Bioquímica y Biología Molecular de Bacterias	
Cronoterapias dirigidas a las principales enfermedades crónicas en México		<i>Sociedad Mexicana de Bioquímica</i>	114
<i>Oscar Samuel Ávila Rosales</i>		Instrucciones para los Colaboradores de la Revista de Educación Bioquímica	115
<i>Jesús Javier Espinosa Aguirre</i>			
<i>Rafael Camacho Carranza</i>	87		
OTRAS COMUNICACIONES			
CRUCIBIOQ			
<i>Proteínas que transportan oxígeno</i>			
<i>Yolanda Saldaña Balmori</i>	99		



**EDITORIAL
DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR
A LA GENÓMICA**

EDITORIAL

DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR A LA GENÓMICA

La biología molecular tiene sus antecedentes en dos escuelas: la escuela estructural y la escuela informacional. Ambas tienen sus orígenes en las décadas de los años 30's, 40's y 50's del siglo pasado. La escuela estructural se preguntaba si sería posible inferir la función de las macromoléculas a través del conocimiento de su estructura tridimensional. Este es un enfoque muy utilizado en el desarrollo de la biología y ha servido múltiples veces. Por ejemplo, los grandes anatomistas lograron entender parte del funcionamiento del organismo a través del conocimiento de las estructuras anatómicas; los microscopistas renovaron la visión de la naturaleza a través de la visualización de microorganismos nunca antes vistos; el mismo sistema taxonómico propuesto por Linneo se basa en la observación de las morfologías de los organismos; y por supuesto el trabajo monumental de Darwin se desarrolló a partir de sus observaciones, en particular las hechas en las islas de las Galápagos sobre la variación en la forma del pico de los pinzones. Dicho de otro modo, mucho del avance de la biología está sustentado en observación–cuantificación–medida–inferencia.

En el caso de la biología molecular, la estrategia para conocer las estructuras moleculares fue la difracción de rayos X desarrollada inicialmente por William Henry y William Lawrence Bragg,

padre e hijo respectivamente, y que compartieron el premio Nobel de Física por el desarrollo de estas tecnologías. Quienes usaron inicialmente la cristalografía de rayos X en proteínas fueron Max Perutz y John Kendrew y resolvieron las primeras estructuras tridimensionales de proteínas; en concreto, de la hemoglobina y la mioglobina.

Resultó que la posibilidad de inferir directamente la función a través de la visualización de la estructura fue algo más complicado, ya que, como mencionaban en aquella época, las cadenas polipeptídicas parecían salchichas retorcidas y no era evidente a primera vista cómo comprender su función. Esto tomó más tiempo pero, efectivamente, durante los años posteriores el análisis de muchas estructuras tridimensionales de proteínas ha ido revelando los detalles de su función a partir de sus estructuras tridimensionales. Como sea, la escuela estructural planteaba que la física tenía mucho que aportar a la biología a través de la difracción y la cristalografía de rayos X.

Por otro lado, la escuela informacional se preguntaba cuál sería la naturaleza física del gen; cómo explicar a nivel molecular la transmisión de los caracteres hereditarios de padres a hijos; cómo se manifiesta y se regula, a nivel molecular, el flujo de información genética en cada individuo. Dicho de otro modo, se estaban preguntando cuál era la relación, a nivel molecular, entre

genotipo y fenotipo, filogenia y ontogenia, o para decirlo en términos modernos, cómo se relacionan el genoma, el transcriptoma, y el proteoma.

El origen de esta escuela es curioso y se remonta al momento en que el físico atómico Niels Bohr, desviándose un poco de su campo tradicional de investigación, en los años 30's del siglo XX, empezó a reflexionar acerca de la biología y en particular, sobre la naturaleza más esencial del fenómeno hereditario. Estas disquisiciones llevaron a Bohr a proponer un principio de incertidumbre biológica *grosso modo* equivalente al principio de incertidumbre cuántica de la física. El razonamiento de Bohr tiene que ver con los trabajos realizados a finales del siglo XIX por el bioquímico Eduard Buchner en los que demostró que en un extracto de levaduras libre de células era posible que se llevaran a cabo reacciones químicas de fermentación; esto es, reacciones enzimáticas en ausencia de células. Éste es uno de los grandes logros intelectuales de la ciencia ya que demuestra que los sistemas biológicos funcionan bajo las mismas leyes físicas y químicas que el resto de la materia. Sin embargo, Niels Bohr vio estos resultados de una manera diferente y razonó que para estudiar algo, es necesario respetar las características fundamentales del objeto en cuestión. En el caso particular de la vida, hay que respetar la característica más esencial del fenómeno vital que es, precisamente, estar vivo; y por lo tanto decía que lo que estudiaba Buchner podría ser cualquier cosa, pero no vida porque, efectivamente, en el tubo de ensayo ya no había vida.

Dicho de otro modo, Bohr pensaba que para estudiar un sistema, a éste se le debe de permitir conservar las características que lo definen, en este caso estar vivo. Como conclusión, propuso que debieran de existir otras leyes de la física en la biología, necesarias para comprender que el fenómeno vital y, en particular, el proceso hereditario no podrían ser explicados con las mismas leyes físicas y químicas que se aplican al resto de la materia. *Obviamente, estaba cayendo en el terreno del vitalismo.* Estas ideas las plasmó en su escrito "*Life and Light*". Pero por supuesto es más fácil proponer algo que demostrarlo y no fue Bohr quien se lanzó a la búsqueda de las nuevas leyes de la física en la biología sino un discípulo suyo, Max Delbrück acompañado inicialmente por Salvador Luria. El enfoque de Delbrück y Luria fue buscar el sistema biológico más simple que tuviera las características que querían estudiar. Se daban cuenta de que los organismos modelos

que se habían usado anteriormente eran sumamente complejos y decidieron usar bacteriófagos, los cuáles no están vivos, pero presentan el fenómeno de transmisión de sus caracteres hereditarios. Así se conocieron como el "Grupo del Fago" que, entre otros de sus integrantes tuvo a James Watson (discípulo de Luria). Como era de esperarse, no descubrieron ningunas otras leyes de la física en la biología, pero sus estudios sobre la infección de las bacterias por los fagos establecieron las bases de lo que sería la genética microbiana de la segunda mitad del siglo XX y ambos recibieron el premio Nobel de Fisiología o Medicina por sus aportes. Entre estos se podría enfatizar que su prueba de fluctuación demostró que la selección natural operaba también en bacterias. Curiosamente, uno de los mayores errores conceptuales del Grupo del Fago fue pensar que las proteínas y no los ácidos nucleicos son el material de la herencia. Y es interesante que hayan cometido este error porque no desconocían los trabajos de Oswald Avery y sus colaboradores quienes, en 1944, demostraron que los genes en las bacterias están constituidos de ácido desoxirribonucleico (DNA). En 1952, Alfred Hershey y Martha Chase, miembros del Grupo del Fago, demostraron que lo mismo ocurría con los bacteriófagos.

Otro físico que se asomó a la biología en aquellos años fue Erwin Schrödinger, quien, aunque no sabía de los ácidos nucleicos, en su libro de 1944 "*What is Life?*" propuso que el gen debiera ser un cristal aperiódico independientemente de su naturaleza física. Si se piensa un momento, el modelo de la doble hélice propuesta por James Watson y Francis Crick en 1953, efectivamente podría considerarse como un cristal aperiódico. En 1971, Jacques Monod, quien conocía el libro de Schrödinger, escribió "el gen es un cristal aperiódico en el sentido de que la secuencia no es repetitiva y totalmente libre. La estructura -de la doble hélice- puede acomodar todas las secuencias posibles".

Pero para llegar al modelo de la doble hélice faltaría mencionar un antecedente importante, tan importante como los trabajos de difracción de rayos X, y que es el análisis de la composición cuantitativa de las bases nitrogenadas que llevó a cabo Erwin Chargaff. No se puede disminuir la relevancia que tuvieron sus resultados al demostrar que la cantidad de adenina es igual a la de timina y que la cantidad de guanina es igual a la de citosina. Estos datos llevaron a Watson y Crick a proponer que debiera de haber un apareamiento

to de bases A-T/G-C y que este apareamiento podría explicar cómo es que la información genética se copia y pasa de generación en generación. Sin los resultados de Chargaff, Watson y Crick hubieran podido proponer un modelo similar, pero hubiera quedado indefinido en el sentido de que cualquier purina se podría aparearse con cualquier pirimidina y el impacto del modelo hubiera quedado muy restringido. Además, Watson y Crick se dieron cuenta de que la secuencia no tenía restricciones siempre y cuando se mantuvieran los apareamientos complementarios A-T/G-C y que por lo tanto en la secuencia de nucleótidos podría haber un código para cifrar la secuencia de aminoácidos de las proteínas. Dicho de otro modo, el modelo explica la transmisión de los caracteres hereditarios de padres a hijos (filogenia) y cómo es que esa información determina las características fenotípicas de un sistema biológico (ontogenia), con lo cual se concretaron las preguntas de la escuela informacional.

A partir de la propuesta del modelo de la doble hélice, los avances fueron vertiginosos. En menos de 10 años, Paul Zamecnik y Mahlon Hoagland establecieron que los ribosomas son el sitio donde se lleva a cabo la síntesis de proteínas y describieron al RNA de transferencia; Arthur Kornberg describió a las DNA polimerasas y resolvió los fundamentos de la replicación; se fueron resolviendo las primeras estructuras tridimensionales de proteínas y Frederick Sanger obtuvo la primera secuencia de residuos de aminoácidos de un polipéptido y con esto se abrió el capítulo de la evolución molecular. Posiblemente una de las mayores extensiones del modelo de la doble hélice fue la propuesta de François Jacob y Jacques Monod del modelo del operón que definió el paradigma de la regulación de la expresión génica y además, de manera colateral, llevó a elucidar el código genético. En resumen, en unos cuantos años a partir del modelo de Watson y Crick se entendió de manera general el funcionamiento de los sistemas biológicos a nivel molecular.

Hace 50 años la biología molecular había llegado a su fase académica y en términos generales se entendía cómo se daban los flujos de información entre las macromoléculas informacionales, la esencia de la regulación génica, y se percibía ya cuáles eran las fuentes de la evolución molecular. El impacto de este conocimiento en lo que habría de venir fue enorme. Ciertamente había algo de arrogancia -los secretos básicos habían sido develados- y sólo faltaban algunos detalles por conocer. Pero la biología molecular todavía tenía

mucho por delante y a mediados de los años 70's del siglo XX, se describieron tecnologías sumamente poderosas que en general conocemos como clonación molecular, ingeniería genética o DNA recombinante, las cuales catapultaron las posibilidades de análisis a nivel molecular. Así, poco a poco aparecieron los genes fragmentados, los códigos genéticos mitocondriales y los organismos genéticamente modificados. Entre estas tecnologías hay una que vale la pena destacar: la posibilidad de conocer la secuencia de nucleótidos en los ácidos nucleicos y, por extensión, por el código genético conocer la secuencia de residuos de aminoácidos en las proteínas.

Las técnicas de secuenciación de DNA desarrolladas por Fred Sanger y sus colaboradores ejemplifican cómo la tecnología y el cuerpo formal de conocimientos se retroalimentan mutuamente. Desde que Watson y Crick propusieron el modelo de la doble hélice, quedaba claro que era interesante conocer la secuencia de los nucleótidos. Pero en los primeros años, las técnicas desarrolladas eran sumamente limitadas y burdas. Por eso, al inicio, Sanger le dio la vuelta al problema y decidió hacer la secuenciación de proteínas que, por así decirlo, de alguna manera es secuenciar a los genes de manera indirecta (de segunda mano). La química del momento permitía estas metodologías para proteínas, pero no para los ácidos nucleicos. Sanger fue paciente y a finales de los años 70's del siglo XX publicó las estrategias de secuenciación que duraron décadas.

Lo que vale la pena enfatizar es el razonamiento de Sanger. Apoyándose en lo que se había avanzado en el conocimiento de la síntesis de DNA, a Sanger se le ocurrió que quien "sabe" la secuencia de nucleótidos es la DNA polimerasa (DNA Pol), en el sentido de que está siguiendo las instrucciones del templado. Por lo tanto, se trataba de diseñar una metodología que nos dijera el orden de cada uno de los nucleótidos incorporados por la DNA polimerasa. En eso radicó el genio de Sanger y lo que le dio su segundo premio Nobel de Química, en 1980. Inicialmente, la estrategia que desarrolló consistía en un ingenioso ensayo de presencia/ausencia de cada nucleótido que permitía deducir el orden de incorporación de los nucleótidos por la DNA Pol. Lamentablemente, el ensayo era complicado y no libre de errores, por lo que después desarrolló el método de los didesoxinucleótidos que provoca la terminación de la polimerización cuando el nucleótido que se incorpora es uno de los cuatro

didesoxinucleótidos. Actualmente, existen muchos métodos de secuenciación eficientes, confiables, y rápidos, pero la genómica se inició con los métodos de Sanger y no hay que olvidar que los primeros borradores del genoma humano se hicieron con las estrategias de Sanger.

El primer genoma totalmente secuenciado por Sanger y sus colaboradores, fue el del bacteriófago Phi-X-174. Su tamaño era de sólo 5,375 pares de bases, pero la emoción de haber logrado este conocimiento era varios órdenes de magnitud mayor. A continuación, poco a poco fue aumentando el tamaño de los genomas secuenciados, pasando del genoma mitocondrial, el fago Lambda, fagos de tipo T4, hasta que finalmente el grupo de Craig Venter, en 1995, reportó el primer genoma bacteriano (*Haemophilus influenza* ~ 2 Mega pb). El resto es historia hasta llegar al genoma humano (3 Giga pb), a finales del siglo XX.

Durante el presente siglo, los proyectos de secuenciación de genomas se van volviendo más y más ambiciosos cuantitativamente –no necesariamente cualitativamente. Por ejemplo, el “*Vertebrate Genomes Project*” pretende secuenciar a las aproximadamente 66,000 especies de vertebrados existentes en un lapso de algunos pocos años. Ni qué decir de los proyectos de secuenciación de DNA antiguo. Pero más cantidad de información en las bases de datos no necesariamente significa que tengamos una mejor comprensión de su significado. Simplemente diré que aún hoy en día no entendemos totalmente el funcionamiento del primer genoma secuenciado (Phi-X-174, que tiene entre 7 y 9 genes).

La genómica ha impactado muchas áreas, por ejemplo, la medicina genómica, la agrogenómica, la farmacogenómica, etc. Pero uno de los mayores impactos de la secuenciación de genomas está en el terreno evolutivo. En particular, la historia evolutiva del hombre develada por el registro fósil ha permitido reconstruir el devenir de los homínidos durante los últimos 6 millones de años, esto es a partir del último ancestro común con el chimpancé. De igual manera, haciendo comparaciones de la secuencia de nucleótidos de los genes o de aminoácidos de las proteínas podemos hacer comparaciones de nuestro genoma con el de muchísimas especies y ubicarnos en esa constelación genómica como una pequeña estrella. No somos la especie más importante ni más relevante. Somos, igual que el resto de los organismos contemporáneos, el resultado de un proceso continuo de evolución de más de 3,500,000,000 de años.

Uno de los resultados más concretos de la secuenciación del genoma de diferentes individuos de nuestra especie es que, entre dos humanos cualquiera, independientemente de su origen geográfico tenemos un 99.9% de identidad en la secuencia. Este dato derrumba el concepto de raza. Esta diferencia molecular parece muy pequeña, pero en realidad es mucho mayor, porque si se comparan más individuos las secuencias específicas que determinan el 0.1% de diferencia no necesariamente son las mismas. De hecho, análisis de las secuencias codificantes de más de 60 mil humanos revelan que, en conjunto, hay una diferencia cada ocho pares de bases. Dicho de otro modo, la variabilidad del genoma humano a nivel poblacional es enorme. Justamente es lo que Darwin postuló: la variabilidad (que se hereda), más la selección natural, conducen el proceso evolutivo de especiación.

Pero también sabemos que con los chimpancés actuales tenemos un 99% de identidad genómica. Para explicar este alto parecido molecular y reconciliarlo con las diferencias anatómicas y morfológicas obvias (~ 30%), Allan Wilson y Marie Claire King propusieron que, independientemente de que los dos genomas son muy similares y tenemos prácticamente los mismos genes, el nivel de expresión no es el mismo y es esto lo que determina las diferencias anatómicas, morfológicas, bioquímicas o fisiológicas. Una plétora de análisis con una variedad de genes en ambas especies, confirman hoy la propuesta de Wilson y King. Un ejemplo sencillo puede ayudar: en ambos genomas se localizan los genes que determinan la síntesis del cabello; sin embargo, de manera obvia, en el caso del humano el nivel de expresión está muy disminuido. La explicación de esta característica es que los humanos tuvieron que adaptarse a un medio ambiente muy diferente al de los chimpancés y además adquirieron otra característica que es la de ser corredores de distancia en África y por lo tanto la termorregulación requirió de cambios en varios niveles, uno de los cuales es la disminución del vello corporal.


Hoy también sabemos de varios genes que sufrieron cambios adaptativos en los últimos millones de años. Por ejemplo, hace tres millones de años aproximadamente, un gen que regula el ciclo de diferenciación y proliferación en el desarrollo del cerebro tuvo cambios que llevaron a un aumento en el número de neuronas, mientras que cambios en otro gen que regula la maduración de las dendritas llevó a que se

establecieran más sinapsis. Más adelante, hace aproximadamente dos y medio millones de años, uno de los genes de miosina muscular sufrió una inactivación lo cual provocó una pérdida de la fuerza de la masticación. Es interesante que, en vez de generar una desventaja, este cambio provocó que nuestros ancestros cambiaran de una dieta predominantemente vegetariana, a una dieta omnívora, lo cual condujo a la obtención de una mayor cantidad de energía y nutrientes. No puede dejar de mencionarse que la sofisticación en el uso del lenguaje articulado depende de otro gen muy especial (el FOXP2) asociado a éste.

La comunicación es una característica antigua en los vertebrados, pero a partir del linaje humano han ocurrido cambios notables en un gen asociado al lenguaje, dos de los cuales ocurrieron hace aproximadamente 600,000 años y que coinciden con las etapas finales de transformación del lenguaje articulado. Durante un tiempo y basándose en los restos del aparato fonador, se debatió si los neandertales usaban el lenguaje articulado. Hoy, con la secuencia del genoma de los neandertales, sabemos que portaban la misma versión del gen asociado al lenguaje que nosotros. Por cierto, hoy también

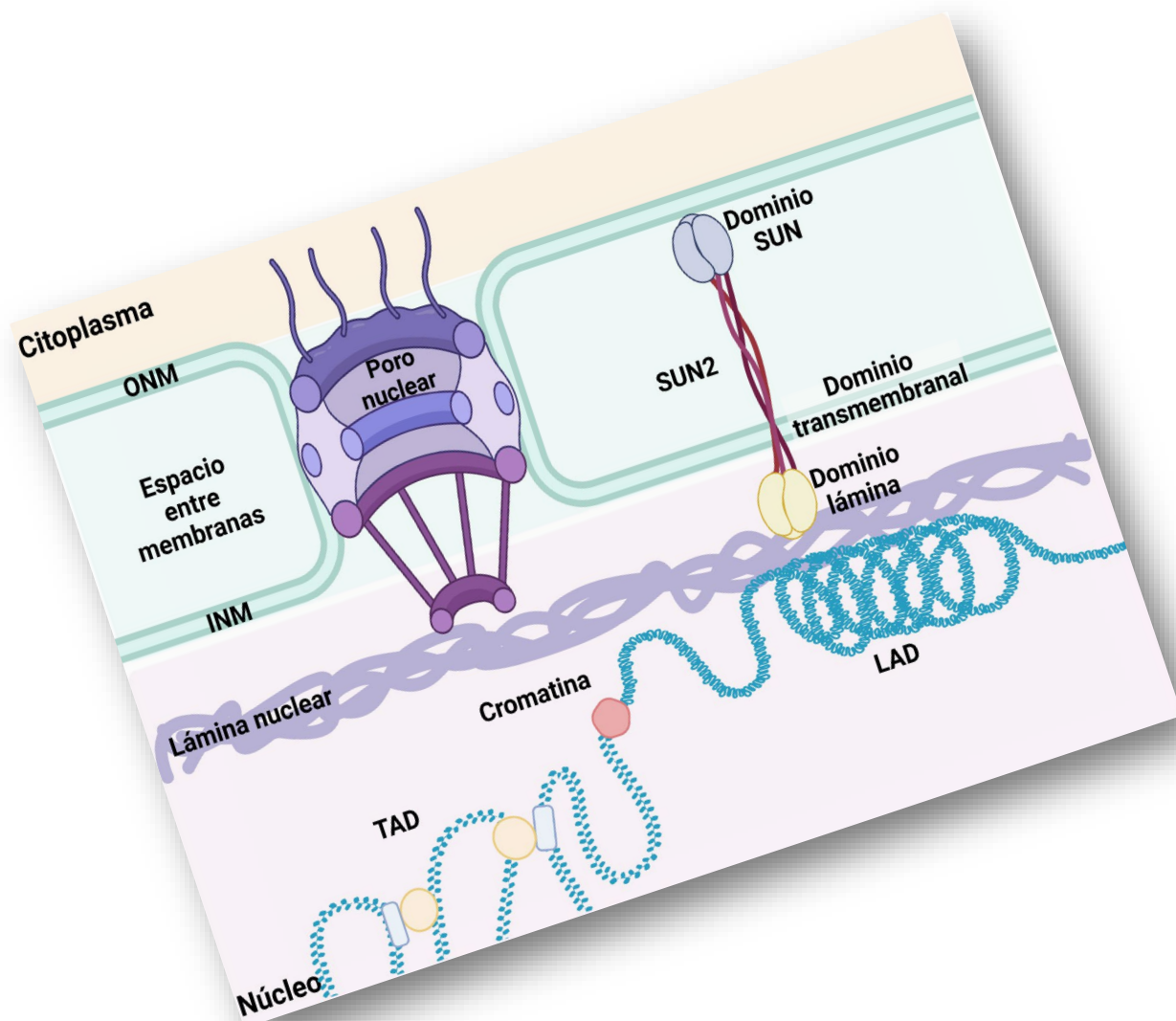
sabemos que los humanos contemporáneos y los neandertales tuvieron un encuentro reproductivo que llevó a que en el genoma de la mayor parte de los humanos existan huellas moleculares de aquellos intercambios genéticos. Solo para mencionarlo, el porcentaje de identidad genómica entre estos dos grupos de humanos es de 99.7%.

Hoy, por lo demás, la evolución continúa y claramente ha actuado en varios niveles en las poblaciones humanas. La enorme diversidad que muestra nuestra especie es consistente con la diversificación y la adaptación. De hecho, sabemos que hay varios genes que han estado sujetos a presión de selección; por ejemplo, entre los habitantes del Tíbet, en los nómadas del mar de Indonesia o en los pueblos amazónicos, por mencionar algunos.

Para concluir, diré que, en el devenir de la biología molecular a la genómica, en los últimos 80 años aproximadamente nos hemos acercado a comprender el funcionamiento de los sistemas biológicos a nivel molecular y nos hemos aproximado a vislumbrar algo de sus procesos evolutivos, pero todavía falta un largo camino hacia adelante. 

Dr. Víctor Valdés López
Laboratorio de Biología Molecular y Genómica
Departamento de Biología Celular.
Facultad de Ciencias, UNAM.
Editor de la REB
vvaldes@unam.mx

Adrián Romero-Chaveste



ARTÍCULO DE REVISIÓN
SUN2: UNA PROTEÍNA DE ENVOLTURA
NUCLEAR CON ACCIONES SUPRESORAS
DE TUMORES

DE LOINKE2

Imagen tomada del mismo artículo

ARTÍCULO DE REVISIÓN

SUN2: UNA PROTEÍNA DE ENVOLTURA NUCLEAR CON ACCIONES SUPRESORAS DE TUMORES

Leslie Olimpia Figueroa-Rivera (1), Sayra Ximena Zamora-Salas (1), Marina Macías-Silva (2), Angeles C. Tecalco-Cruz* (1)

(1) Posgrado en Ciencias Genómicas, Universidad Autónoma de la Ciudad de México (UACM), Ciudad de México, México

(2) Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

*Autor de correspondencia correo E: angeles.tecalco@uacm.edu.mx

RESUMEN

SUN2 (por su nombre en inglés *Sad1 And UNC84 Domain Containing 2*) es una proteína de envoltura nuclear que mantiene asociaciones con diversas proteínas, promoviendo una comunicación entre el compartimento citoplásmico y el núcleo celular. La proteína SUN2 se ha involucrado en la regulación de la expresión génica y en la inhibición de la progresión de algunos carcinomas. En consecuencia, su desregulación es reportada en el contexto del cáncer. Las investigaciones sugieren que SUN2 participa en la regulación de la expresión génica actuando como un supresor tumoral, función que se pierde en diferentes carcinomas. Esta revisión presenta una descripción del perfil de expresión y de las acciones de SUN2 en algunos carcinomas, así como también analiza su potencialidad como una molécula para el diagnóstico y la terapia de diversos tipos de cáncer.

PALABRAS CLAVE:

SUN2, carcinoma, envoltura nuclear, supresor tumoral

ABSTRACT

SUN2 (*Sad1 and UNC84 Domain Containing 2*) is a nuclear envelope protein that maintains associations with several proteins, promoting communication between the cytoplasmic compartment and the cell nucleus. The SUN2 protein has been involved in the regulation of gene expression and the inhibition of the progression of some carcinomas. Consequently, its deregulation is reported in the context of cancer. Scientific evidence suggests that SUN2 participates in the regulation of gene expression acting as a tumor suppressor, a key function lost in different carcinomas. This review presents a description of the expression profile and actions of SUN2 in some carcinomas, as well as a discussion of its potential as a molecule for the diagnosis and therapy of various types of cancer.

KEYWORDS:

SUN2, carcinoma, the nuclear envelope, tumor suppressor

Introducción

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, asociada con alrededor de 10 millones de muertes en el año 2020 (1). Los principales sellos característicos del cáncer incluyen una proliferación celular constitutiva, una replicación sostenida, la insensibilidad a la señalización antiproliferativa, la resistencia a la apoptosis, angiogénesis, metástasis, inflamación crónica, inestabilidad genética, reprogramación metabólica y la evasión de la defensa inmunológica antitumoral (2). Dadas las altas tasas de mortalidad asociadas al cáncer, se busca entender mejor los mecanismos moleculares involucrados en la progresión de esta enfermedad. De manera interesante, las proteínas que conforman la envoltura nuclear (EN) están emergiendo como moléculas importantes con una participación en el desarrollo de carcinomas.

En las células eucariontes, la EN es un sistema de endomembranas que sirve como barrera para separar al núcleo del citoplasma. La EN participa en la organización del genoma y el mantenimiento de su estabilidad, así como en la regulación de los procesos de reparación del DNA y de la expresión génica. La EN es crítica en la organización de la cromatina (DNA asociado a las proteínas histonas) dentro del núcleo celular. Además, la EN actúa como un ancla para el centrosoma durante el ciclo celular (3). Por lo tanto, la EN es indispensable para las funciones nucleares de la célula.

La EN se divide principalmente en tres regiones que se encuentran interconectadas y que presentan diferencias morfológicas: la membrana nuclear externa (ONM, del inglés *Outer Nuclear Membrane*), la membrana nuclear interna (INM, del inglés *Inner Nuclear Membrane*) y el espacio entre membranas (4) (Fig.1). Dentro de la EN se ubican los complejos proteicos que forman los poros nucleares o NPC (del inglés *Nuclear Pore Complex*), los cuales están conformados por ~1000 copias de 30 nucleoporinas (3). Los poros nucleares están distribuidos en la EN y son elementos centrales en los procesos del transporte dinámico de moléculas entre el compartimento nuclear y el citoplásmico (5).

Las proteínas asociadas a la EN establecen una conexión física y funcional entre el citoplasma y el núcleo (4). Entre las proteínas de la EN localizadas en la INM se encuentran las proteínas con dominios LEM (*LAP2-Emerin-Man1*, también conocido como LEM-D), tales como LAP2 (del inglés *Lamina-associated polypeptide 2*), Emerina y Man1, las cuales se han asociado con la remodelación de la cromatina. Otra proteína de la INM es el receptor de la lámina B (LBR) que interactúa con la cromatina y que está involucrado en la unión de la heterocromatina a la EN (4). En la INM de las células somáticas de mamíferos también se encuentran las proteínas que conforman la lámina nuclear conocidas como láminas. Las láminas tipo A (láminas A y C) son codificadas por el gen *LMN* y generadas por empalme alternativo (del inglés, *alternative splicing*). Las láminas tipo B (Láminas B1 y B2) son codificadas por los genes *LMNB1* y *LMNB2*, respectivamente; mientras que las láminas C2 y B3 son codificadas por los genes *LMNA* y *LMNB1*, respectivamente (4). Las láminas se asocian con la cromatina, participando en su organización dentro del núcleo y en la regulación de la expresión génica.

En la periferia nuclear se encuentra la cromatina inactiva o heterocromatina, mientras que en el interior del núcleo se encuentra la cromatina activa o eucromatina, la cual está menos condensada y está relacionada con actividad transcripcional. Además, la cromatina se encuentra organizada en distintos compartimentos denominados LADs (del inglés *Lamina-Associated Domains*), TADs (del inglés *Topologically Associating Domains*) y territorios cromosómicos. Los LADs son dominios de la cromatina que se asocian a la lámina nuclear; mientras que en los TADs la asociación ocurre entre regiones de la cromatina distales y en conjunto participan en la distribución de la cromatina dentro del núcleo celular, así como en la generación de territorios cromosómicos (6).

Por lo tanto, la EN forma parte de la arquitectura nuclear y participa en la señalización núcleo-citoplasma, en la distribución de la cromatina y en la regulación de la expresión génica. Adicionalmente, la EN es un mediador de la comunica-

ción entre los eventos del citoesqueleto y los nucleares y, en consecuencia, la adecuada organización y función de la EN tiene un impacto importante en diversos procesos celulares, entre los que destacan: el ciclo celular, la mitosis, la apoptosis, la reparación del DNA, y la migración celular. De manera interesante, algunos cambios en la EN asociados a su composición y función, se han reportado durante el envejecimiento, así como en algunas enfermedades monogénicas y

complejas. Al respecto, la alteración de la homeostasis de la EN también resulta ser importante en los procesos de tumorigénesis y metástasis (4). Durante la metástasis, las células tumorales penetran en los tejidos a través de estrechos espacios intersticiales, lo que provoca una deformación de la célula y de su núcleo (7), y es así como en las células cancerosas es posible observar una morfología nuclear alterada (4).

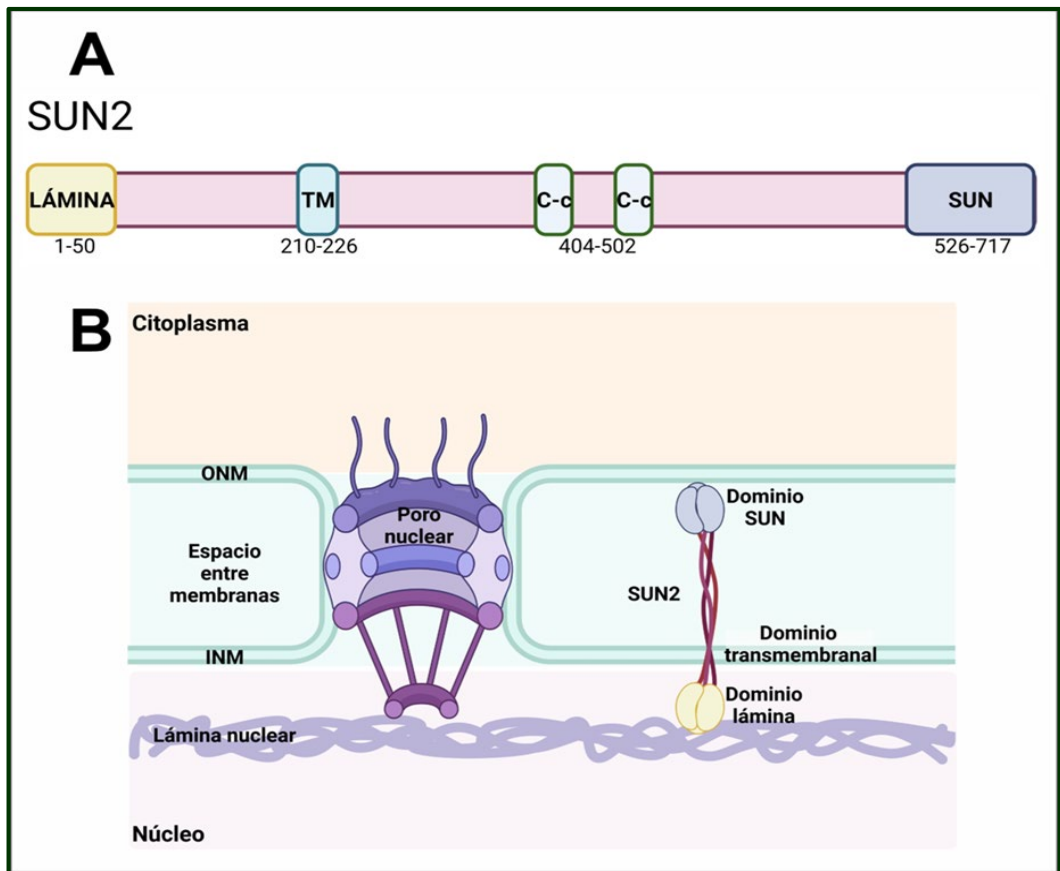


Figura 1. SUN2 es una proteína de la envoltura nuclear. A) Dominios de la proteína SUN2. B) Localización subcelular de la proteína SUN2 y su asociación con la lámina nuclear. Abreviaturas: **SUN2**, del inglés *Sad1 And UNC84 Domain Containing 2*; **TM**, dominio transmembranal; **C-c**, del inglés *coiled-coil domains*; **SUN**, del inglés *Sad1 And UNC84 Domain*; **ONM**, del inglés *Outer Nuclear Membrane*; **INM**, del inglés *Inner Nuclear Membrane*. Creado con BioRender.com.

En resumen, las proteínas de la EN son importantes para establecer la forma de la célula y mantenerla después de los procesos de mitosis, promoviendo la estabilidad genómica. Se considera que estas funciones de la EN se deben a las interacciones entre las proteínas que conforman la EN y las proteínas del citoesqueleto, así como del nucleoesqueleto (8). En consecuencia, las alteraciones en la estructura y la expresión de las proteínas de la EN conducen a modificaciones en su morfología, pero también a afectaciones en procesos celulares que incluyen la proliferación y la migración de las células. De esta forma, en enfermedades como el cáncer, ocurren alteracio-

nes en las proteínas de la EN que podrían afectar sus acciones en la regulación de la proliferación y la migración celular (8).

En este trabajo nos enfocaremos en una de las proteínas clave de la EN que muestra implicaciones potenciales en el desarrollo del cáncer y que se denomina SUN2 (por su nombre en inglés *Sad1 And UNC84 Domain Containing 2*).

Generalidades de SUN2

SUN2 es una proteína de la EN de 85 kDa que está conservada en eucariotas y es codificada por el gen *UNC84B (Unc-84 homolog B)* (9,10). La

proteína SUN2 forma parte de la familia de las proteínas SUN1, SUN3, SUN4/SPAG4 (*Sperm Associated Antigen 4*) y SPAG4L que se caracterizan por presentar un dominio SUN en su extremo C-terminal y al menos un dominio transmembranal. Las proteínas más estudiadas de la familia son SUN1 y SUN2, quienes comparten en su estructura, además del dominio SUN, dominios *coiled-coil*, dominios transmembranales, y un dominio de unión a lámina. En general, SUN1 y SUN2 están localizadas en la INM, con su dominio SUN C-terminal orientado hacia el espacio periplásmico, es decir, entre la INM y la ONM; mientras que su dominio N-terminal está orientado hacia el nucleoplasma, interaccionando con las láminas tipo A. Dado que SUN1 y SUN2 pueden formar tanto homodímeros como heterodímeros podrían compartir diversas funciones (11). SUN2 parece también formar trímeros y asociarse con proteínas de la INM como las láminas, además de asociarse con proteínas de la EN con dominios citoplásmicos como las nesprinas. Debido a estas características, SUN2 participa en el anclaje, la migración y el posicionamiento del núcleo durante la meiosis, así como en la localización del centrómero. Además, SUN2 es importante para la nucleocinesis, el acoplamiento centrosoma-núcleo en la migración glial y neuronal, y participa en la unión de los telómeros a la EN (12).

SUN2 es parte del complejo LINC. El complejo proteico LINC (por su nombre en inglés *Linker of Nucleoskeleton and Cytoskeleton*) está conformado por una proteína con dominio KASH (del inglés *Klarsicht, ANC-1, Syne homology*) de la ONM que se asocia con proteínas del citoesqueleto, y por una proteína con dominio SUN de la INM, la cual mantiene una estrecha interacción con la lámina nuclear. De esta forma, el complejo LINC es el responsable de la conexión entre el citoesqueleto y el nucleoesqueleto (13). Por lo tanto, SUN2 puede formar parte del complejo LINC al asociarse con el dominio KASH de la proteína nesprina. Las proteínas nesprina 1 y 2 se asocian con los filamentos de actina, la nesprina-3 con los filamentos intermedios y la nesprina-4 con los microtúbulos. A través de estas interacciones, el complejo LINC estabiliza a la EN frente a las fuerzas mecánicas del citoplasma y del posicionamiento nuclear, regulando algunos procesos

celulares como la división, el establecimiento de la polaridad, la migración y la diferenciación (14).

SUN2 y la exportación nuclear de moléculas.

El transporte de macromoléculas en la EN sucede a través del NPC. El transporte se da por difusión pasiva y facilitada mediante procesos de importación y/o exportación nuclear. Para ello, las proteínas cuentan con motivos conocidos como NLS (por su nombre en inglés *Nuclear Localization Sequence*) y NES (por su nombre en inglés *Nuclear Export Signal*), los cuales son reconocidos por importinas y exportinas para regular la entrada o salida del núcleo celular, respectivamente (15). La exportina 1 también llamada CRM-1 (por su nombre en inglés *Chromosomal Maintenance 1*), está asociada con el transporte núcleo-citoplasma de moléculas de RNA y proteínas. De manera interesante, SUN1 y SUN2 interaccionan con CRM-1, sugiriendo una posible participación de las proteínas SUN en la exportación de proteínas nucleares (16). La interacción entre las proteínas SUN1/2 con CRM-1 se determinó mediante ensayos de co-inmuno-precipitación (CoIP) de proteínas, por lo que el complejo de SUN1/2 con CRM-1 podría tener una contribución en el transporte molecular, pero esto es un tema aún en investigación (16).

SUN2 como un elemento de los procesos co-transcripcionales. El empalme alternativo es un proceso co-transcripcional requerido para la maduración del pre-RNA que consiste en la eliminación de intrones (regiones no codificantes) y en la unión de los exones (regiones codificantes). A través del empalme alternativo se pueden generar isoformas funcionalmente diferentes del mismo gen, por la eliminación o retención de intrones específicos. Recientemente se ha demostrado que SUN2 puede asociarse con proteínas que conforman el complejo de corte y empalme (del inglés *spliceosome*), sugiriendo que SUN2 podría afectar la expresión de genes relacionados con el ciclo celular. Específicamente, se corroboró mediante ensayos de CoIP que SUN2 se asocia con los factores de corte y empalme SNRPD2, SNRPD3 y NHP2L1. Además, la deficiencia de SUN2, SNRPD2, SNRPD3 y NHP2L1 resulta en un incremento en la retención del intrón 1 en el RNA del gen *CDCA5*, un gen implicado en la división celular. Por lo tanto, SUN2 podría cola-

borar con estos factores en el procesamiento del empalme alternativo del gen *CDCA5* (17).

SUN2 está asociada a la modulación de la expresión génica. Dentro del núcleo se llevan a cabo diversos mecanismos para modular la expresión génica. Este proceso es determinante para la morfología y la funcionalidad de los diferentes tipos de células e impacta en el desarrollo de las enfermedades y el envejecimiento. Entre los mecanismos involucrados en la modulación de la expresión génica se encuentran la modificación química de las histonas (por ejemplo, desacetilación y acetilación), la metilación del DNA y la organización de la cromatina en LADs y TADs, por mencionar algunos (6). La proteína SUN2 podría estar involucrada en estos procesos de regulación de la expresión génica dado que existe una estrecha asociación con la lámina nuclear, en particular con las láminas A y C, las cuales a su vez se asocian a sitios específicos de la cromatina (18). Además, se ha reportado que

mientras la expresión de *SUN2* se incrementa, la expresión de ciertos genes como *GLUT1* (*Glucose transporter 1*), *LDHA* (*Lactate Dehydrogenase A*) y *SIRT1* (*Sirtuin 1*) se reduce en algunos tipos de cáncer (como se discutirá más adelante). Basado en estos datos, *SUN2* podría ser un factor importante en la regulación de la expresión génica; sin embargo, los mecanismos implicados aún no están del todo claros. Con base en lo anterior, la evidencia sugiere que *SUN2* podría ejercer algunos de sus efectos a través de sus interacciones con diversas proteínas. Sin embargo, hasta el momento, solamente se cuenta con evidencia experimental de la asociación de *SUN2* con las proteínas *SUN1*, *Nesprina*, *Lámina*, *SIRT1* y *CRM-1*. Por lo tanto, dadas las implicaciones funcionales de las proteínas asociadas a *SUN2*, las acciones moleculares de los complejos de *SUN2* podrían intervenir en procesos como el transporte molecular desde el núcleo al citoplasma, en la modulación de la expresión génica, y en la mecanotransducción (Fig. 2).

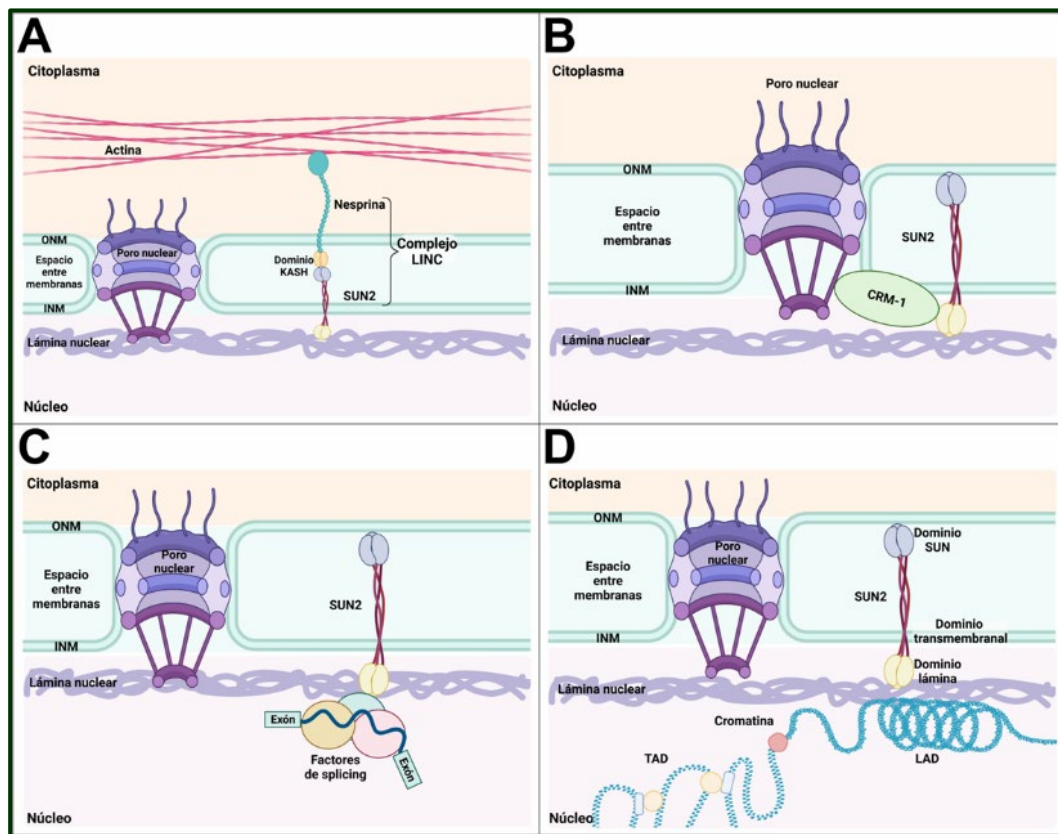


Figura 2. Asociaciones moleculares de SUN2.

A) SUN2 forma parte del complejo LINC asociándose con la lámina nuclear y con los dominios KASH de las proteínas nesprinas, las cuales se asocian con proteínas del citoesqueleto. **B)** SUN2 se asocia a proteínas de la exportación nuclear de moléculas como CRM1/exportina 1. **C)** SUN2 se asocia a factores del complejo de corte y empalme. **D)** SUN2 mantiene una asociación con la cromatina a través de la unión a la lámina nuclear. Abreviaturas: **ONM**, del inglés *Outer Nuclear Membrane*; **INM**, del inglés *Inner Nuclear Membrane*; **KASH**, del inglés *Klarsicht, ANC-1, Syne homology*; **SUN2**,

del inglés *Sad1 And UNC84 Domain Containing 2*; **LINC**, del inglés *Linkerof Nucleoskeleton and Cytoskeleton*; **CRM-1**, del inglés *Chromosomal Maintenance 1*, también conocido como *Exportin 1*; **TAD**, del inglés *Topologically Associating Domains*; **LAD**, del inglés *Lamina-Associated Domains*. Creado con BioRender.com.

Evidencias de la participación de SUN2 en distintos carcinomas

El carcinoma es el tipo más común de cáncer y se caracteriza por desarrollarse en las células epiteliales (19). A la fecha, la expresión y función de SUN2 se ha investigado en los carcinomas de próstata, oral, colon, mama y pulmón (Fig. 3, Tabla 1). Estos tipos de carcinomas son responsables de una alta mortalidad a nivel mundial y además son relevantes en la población mexicana. Por ejemplo, en el caso de las mujeres, los carci-

nomas mamarios se han convertido en el cáncer más prevalente, siendo el TNBC (del inglés *Triple-Negative Breast Cancer*) el que presenta una mayor mortalidad y el que no cuenta con terapias efectivas. Tan solo en México, Globocan en el 2020 reportó 7,931 muertes asociadas al cáncer de mama. En el caso de los hombres, el cáncer de próstata es el carcinoma diagnosticado más frecuentemente y ha resultado un reto el predecir su inicio, progresión y pronóstico. Globocan en el 2020 reportó 7,457 muertes en México asociadas a este tipo de cáncer (1).

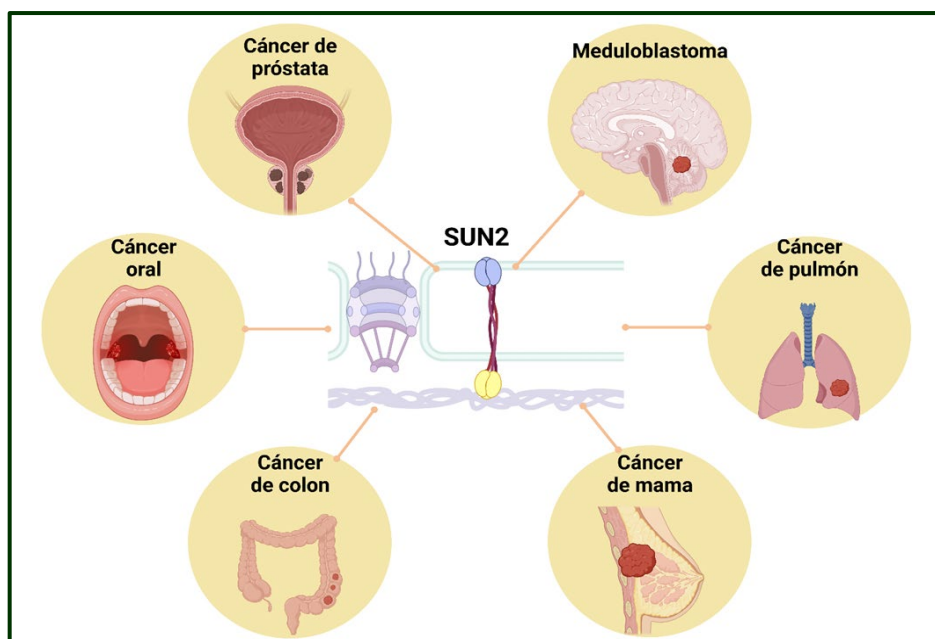


Figura 3. SUN2 y su relación con diferentes tipos de cáncer. La expresión de *SUN2* está reducida en carcinomas de pulmón, colon, mama, boca y próstata, en donde se la ha vinculado con funciones supresoras de tumores. Además de los carcinomas, la desregulación de *SUN2* también se ha reportado en otro tipo de tumores del sistema nervioso central como los AT/RT y MB. Abreviaturas: **SUN2**, del inglés *Sad1 And UNC84 Domain Containing 2*. Creado con BioRender.com.

Por otro lado, la prevalencia como la mortalidad asociada al cáncer de pulmón va en aumento tanto en hombres como en mujeres. El carcinoma de pulmón está catalogado como la principal causa de mortalidad a nivel mundial, presentando una tasa de supervivencia de 5 años menor al 16%. En México, en el 2020 se reportaron 7,100 muertes asociadas al cáncer de pulmón. El cáncer de colon es la cuarta causa de muerte a nivel mundial y la dificultad de obtener un diagnóstico temprano (antes de la metástasis) es una de las principales causas de fracaso en su tratamiento. En el 2020 se reportaron 6,245 muertes en México asociadas al cáncer de colon. En cuanto al cáncer oral, se reportaron 586 muertes para el año 2020, por lo que también comienza a representar un riesgo de salud pública importante para el país (1).

Estos datos en conjunto sugieren la importancia de identificar a los potenciales participantes moleculares que podrían estar involucrados en la progresión de estos tipos de carcinomas. A continuación, se describen los hallazgos reportados sobre *SUN2*, la relevancia en mantener niveles adecuados de esta proteína en las células, y su implicación como un importante supresor tumoral en distintos carcinomas.

SUN2 en el cáncer de próstata. En un estudio de cáncer de próstata se analizaron la expresión de *SUN2* y su efecto en la proliferación y metabolismo de las células cancerosas, *in vitro* e *in vivo*. El gen que codifica para *SUN2* presenta una baja expresión en los tejidos del cáncer de próstata en comparación con los tejidos normales (20). Adicionalmente, una expresión baja de *SUN2* se correlaciona con una menor supervivencia de los

pacientes, dado que la sobreexpresión de SUN2 inhibe la proliferación y promueve la apoptosis de las células cancerosas. En un estudio *in vivo* realizado por medio de un xenoinjerto de células

de cáncer de próstata en ratones inmunodeficientes, se observó que la sobreexpresión de SUN2 reduce significativamente el peso del tumor en comparación con el grupo control (21).

Tabla 1. Efectos asociados a la expresión de SUN2 en distintos carcinomas.

Carcinomas	Acciones supresoras de tumores asociadas a SUN2	Referencia
Cáncer de próstata	SUN2 se asocia con la inhibición de la proliferación e inducción de la apoptosis.	(21)
Cáncer de oral	SUN2 reduce el efecto Warburg mediante la disminución de la expresión de GLUT1 y LDHA.	(24)
Cáncer de colon	SUN2 se asocia con SIRT1 conduciendo a una regulación negativa de la expresión de BDNF y a la inhibición de la migración y la invasión de las células de cáncer de colon.	(26)
Cáncer de mama	SUN2 se asocia con SNRPD2, SNRPD3 y NHP2L1, formando parte del complejo de corte y empalme responsable del empalme alternativo del gen CDCA5, implicado en la división celular.	(17)
Cáncer de pulmón	SUN2 reduce el efecto Warburg mediante la disminución de la expresión de GLUT1 y LDHA.	(29)

SUN2 en el cáncer oral. Para su crecimiento, las células cancerosas tienen una acelerada captación de glucosa y producción de lactato. Este proceso, conocido como el efecto Warburg, facilita la proliferación de las células transformadas y la evasión de la apoptosis (22). El efecto Warburg es un proceso importante en los tumores malignos, y se caracteriza por el incremento de la tasa glucolítica como resultado del aumento en la expresión de los genes que codifican a las enzimas de la glicólisis y a los factores de transcripción mediadores de la respuesta celular a la hipoxia, como son HIF-1 y HIF-2 (*Hypoxia Inducible Factor*) (23).

Liao y colaboradores en el 2021 observaron que los niveles de SUN2 están disminuidos en tejidos y células de cáncer oral, y propusieron que esto podría favorecer la progresión del cáncer al modular positivamente la glucólisis. Las células de cáncer oral que presentan bajos niveles de SUN2 se caracterizan por expresar altos niveles de *GLUT1* y *LDHA*, que aumentan la captación de glucosa y la producción de lactato, además tienen altos niveles de ATP y una alta proliferación. De manera interesante, la sobreexpresión de SUN2 reduce la glucólisis de las células de cáncer oral al suprimir la captación de glucosa, mientras que al silenciar la expresión de *SUN2* se restablece

esta actividad. En conjunto, los datos sugieren que SUN2 participa en la inhibición del efecto Warburg al reducir la expresión de *GLUT1* y *LDHA*, actuando así como un potencial supresor tumoral en el contexto del cáncer oral (24) donde la reducción en la expresión de supresores tumorales tiene una contribución favorable en el desarrollo del cáncer (25).

SUN2 en el cáncer de colon. El inicio y la progresión del cáncer de colon se han relacionado con la inactivación de genes supresores de tumores o con la sobreexpresión de oncogenes, los cuales se encuentran implicados en la aparición de las características biológicas alteradas de las células cancerosas tales como la proliferación celular acelerada, la migración e invasión a otros tejidos, y la reducción de la apoptosis. Se ha propuesto que SUN2 puede estar inhibiendo algunos de estos procesos relacionados con la progresión del cáncer (26).

Liu y colaboradores, en el 2021, observaron que la sobreexpresión de SUN2 inhibe la migración y la invasión *in vitro* de las células de cáncer de colon, mientras que el silenciamiento de *SUN2* promueve su metástasis *in vivo*. En cuanto a las muestras de pacientes, se determinó que los niveles de *SUN2* son significativamente más bajos

en los tejidos primarios de cáncer de colon en comparación con los tejidos normales de colon, relacionándose una alta expresión de *SUN2* con una mayor supervivencia. Con base en dichos resultados, se analizó el efecto de *SUN2* sobre la expresión de *BDNF* (del inglés *Brain-Derived Neurotrophic Factor*), una proteína asociada con la progresión del cáncer de colon, y se encontró que la expresión de *SUN2* implica una reducción de los niveles de *BDNF*. Además, *SUN2* se asocia con la desacetilasa *SIRT1* dando lugar al aumento en la acetilación de la proteína *MeCP2* (por su nombre en inglés *Methyl-CpG binding Protein*). De esta manera, *SUN2* interacciona con una proteína ligada con los cambios en la cromatina y sus niveles correlacionan negativamente con la expresión del gen *BDNF*, resultando en la inhibición de la progresión del cáncer de colon (26).

SUN2 en el cáncer de mama. Algunos mecanismos del empalme alternativo se han relacionado con vías implicadas en la progresión del cáncer de mama. Hay un aproximado de 250 proteínas que se encargan de catalizar la reacción de corte y empalme. El complejo de corte y empalme está conformado por factores de empalme entre los que se encuentran: *SNRPD2* (*Small Nuclear Ribonucleoprotein D2 Polypeptide*), *SNRPD3* (*Small Nuclear Ribonucleoprotein D3 Polypeptide*) y *NHP2L1* (*Non-Histone Chromosome Protein 2*). Se ha propuesto que una deficiencia en los factores de corte y empalme se asocia con una segregación cromosómica aberrante en la mitosis (17).

Koedoot y colaboradores, en el 2021, realizaron un análisis utilizando la estrategia de RNA interferente para evaluar sistemáticamente la relevancia funcional de diferentes factores de corte y empalme en la proliferación celular en TNBC. La reducción en la expresión de *SNRPD2*, *SNRPD3* y *NHP2L1* inhibió la proliferación celular *in vitro* y afectó los factores de cohesión de las cromátidas hermanas *ESPL1* (del inglés *Extra Spindle Pole Bodies Like 1, Separase*), *SMC1* (del inglés *Structural maintenance of chromosomes protein 1*) y *MAU2* (del inglés *MAU2 Sister Chromatid Cohesion Factor*), promoviendo la retención del intrón 1 en el RNAm del gen *CDC45* que codifica para Sororina, una proteína asociada con el ciclo celular en las líneas celulares derivadas de cáncer de mama triple negativo Hs578T y MDA-MB-231.

Como resultado se observó que el ciclo celular se detuvo al transitar de la fase G1 a la fase S, lo que resultó en la muerte celular. Un dato sobresaliente de este estudio consiste en la identificación de *SUN2* como una proteína que se asocia al complejo de corte y empalme (*SNRPD2*, *SNRPD3* y *NHP2L1*) en las células derivadas de cáncer de mama. No obstante, se requieren más estudios para profundizar en la contribución de *SUN2* a la funcionalidad de los complejos implicados en el empalme alternativo (17).

Estos resultados son importantes considerando que además se ha reportado una reducción en los niveles de expresión de *SUN2* en muestras de tejido de tumores mamarios de pacientes en comparación con el tejido mamario normal, sugiriendo la posible participación de *SUN2* como un importante supresor tumoral en este tipo de carcinomas (6,27,28).

SUN2 en carcinomas de pulmón. El inicio, la progresión y la resistencia a la terapia en los carcinomas de pulmón, están relacionados con el mantenimiento de una señalización proliferativa, así como con una inducción de la angiogénesis, invasión y metástasis, por lo que es importante la identificación de blancos terapéuticos para este tipo de cáncer. Al respecto, el efecto Warburg se ha relacionado con la pérdida de supresores de tumores y con la activación de oncogenes; un ejemplo de ello son los oncogenes *AKT* (*Protein kinase B*), *c-Myc* y *Ras*, los cuales promueven el efecto Warburg, mientras que los supresores de tumores *p53* y *PTEN* (del inglés *Phosphatase And Tensin Homolog*) lo inhiben; sin embargo, aún no son claros los mecanismos moleculares involucrados. Lv y colaboradores, en el 2016, reportaron que los niveles del RNAm y de la proteína *SUN2* están significativamente reducidos en tejidos de cáncer de pulmón en comparación con los tejidos normales. Además, demostraron que la sobreexpresión de *SUN2* inhibe la proliferación y la migración en células derivadas de cáncer de pulmón. Dado que los genes *GLUT1* y *LDHA* están asociados con el efecto Warburg, se analizó el efecto de *SUN2* sobre la expresión de estos genes. Como resultado, se reportó que la sobreexpresión de *SUN2* disminuye la expresión de *GLUT1* y *LDHA*; por el contrario, la expresión de estos genes aumentó al silenciar a *SUN2*. Por lo tanto, *SUN2* parece inhibir el efecto Warburg,

mientras que la reducción de *SUN2* promueve la progresión del cáncer de pulmón (29).

SUN2 en otros tipos de tumores. La participación de *SUN2* ha sido evaluada en otros tipos de tumores que no son carcinomas, como en algunos tumores de cerebro. Los tumores embrionarios como el tumor teratoide/rabdoideo atípico (AT/RT) y el meduloblastoma (MB) requieren altas dosis de quimioterapia y suelen ser de difícil diagnóstico, mientras que su tasa de supervivencia es baja. Por esta razón es necesario el estudio de marcadores para estos tumores cerebrales pediátricos que permitan mejorar el diagnóstico y, a su vez, las terapias. Hsieh y colaboradores, en el 2014, demostraron que hay un nivel más bajo de proteína *SUN2* en los tumores de AT/RT con respecto al MB. Además, mostraron que los miRNA-221 y miRNA-222 actúan como oncomiRNAs que regulan negativamente los niveles del RNAm de *SUN2*. En un ensayo *in vivo*, por medio de un xenoinjerto en ratones desnudos de células de MB con bajos niveles de *SUN2* por acción de un RNA interferente, se observó un mayor crecimiento tumoral en comparación con el control. Los autores proponen que *SUN2* regula la proliferación celular y la malignidad de estos en tumores embrionarios, actuando como una proteína supresora de tumores (30).

Conclusiones

SUN2 es una proteína de la EN que forma parte de un sistema de comunicación entre el citoesqueleto y el nucleoesqueleto a través del complejo LINC. *SUN2* se asocia con proteínas que median la exportación nuclear de moléculas como CRM-1, interacciona con subunidades del complejo de corte y empalme, y con proteínas que modulan la expresión génica como las láminas y SIRT1. A la fecha, se ha reportado una dismi-

nución en los niveles de expresión de *SUN2* en los tumores malignos de próstata, mama, pulmón, colon y boca, además de los tumores embrionarios de cerebro como AT/RT y MB. Además, el restablecimiento de una expresión adecuada de *SUN2* en distintos carcinomas se relaciona con una reducción en la expresión de genes pro-tumorales como GLUT1, LDHA y BDNF. En conjunto, la evidencia reportada sugiere que *SUN2* participa como un importante supresor tumoral en diversos carcinomas y que sus mecanismos de acción podrían estar ligados a la regulación del transporte núcleo-citoplásmico de reguladores de la transcripción, a la actividad del complejo de corte y empalme, y a la remodelación de la cromatina, lo que resulta en la modulación de la expresión génica. Cabe mencionar que los mecanismos moleculares implicados en la regulación de la expresión de *SUN2* están poco estudiados, aunque se ha descrito la metilación de su gen, la regulación de su RNAm por miRNAs y la regulación de la estabilidad de la proteína por modificaciones postraduccionales como la glucosilación y la ubiquitinación. Por lo tanto, considerando la versatilidad y transcendencia de sus funciones, las proteínas de la EN, como *SUN2*, demandan atención y estudios profundos sobre sus implicaciones potenciales en patologías como el cáncer.

Agradecimientos

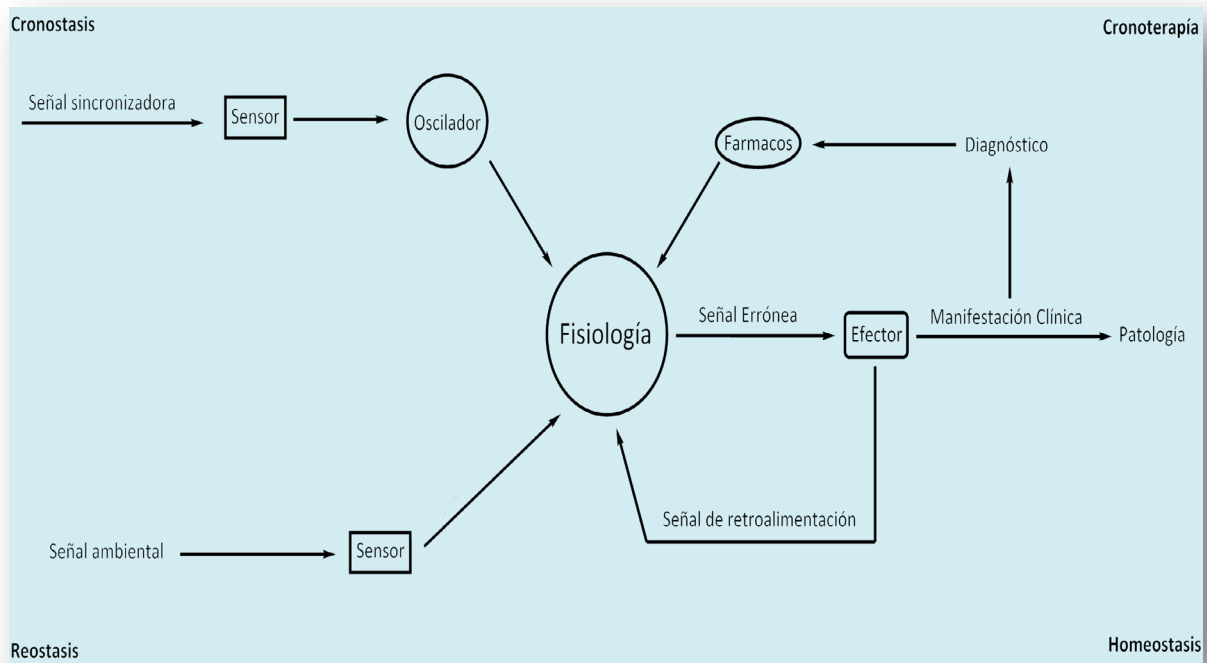
Este trabajo es apoyado por los Proyectos de investigación del Colegio de Ciencia y Tecnología, de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México (UACM), con folio CCYT-2022-08. Leslie Olimpia Figueroa Rivera y Sayra Ximena Zamora Salas son apoyadas con una beca del CONACyT para sus estudios de Maestría en el Posgrado de Ciencias Genómicas de la UACM.

Referencias

1. World Health Organization, Cáncer: 2022. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> .
2. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions., Cancer Discovery. 2022; 12 (1): 31-46.
3. Hampoelz B, Baumbach J. Nuclear envelope assembly and dynamics during

- development. *Semin Cell Dev Biol.* 2023; 133:96-106.
4. Alvarado-Kristensson M, Rosselló CA. The biology of the nuclear envelope and its implications in cancer biology. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(10):2586
 5. Donnalaja F, Jacchetti E, Soncini M, Raimondi MT. Mechanosensing at the nuclear envelope by nuclear pore complex stretch activation and its effect in physiology and pathology. *Front. Physiol.* 2019; 10.
 6. Tecalco-Cruz AC, Macías-Silva M, Ramírez-Jarquín JO, Ríos-López DG, Zepeda-Cervantes J. Mecanismos básicos en la modulación de la expresión génica: algunas implicaciones en el envejecimiento del cerebro. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas.* 2021; 24.
 7. Denais CM, Gilbert RM, Isermann P, McGregor AL, te Lindert M, Weigelin B, et al. Nuclear envelope rupture and repair during cancer cell migration. *Science* (1979). 2016;352(6283): 353-358.
 8. Rose M, Burgess JT, O'Byrne K, Richard DJ, Bolderson E. The role of inner nuclear membrane proteins in tumorigenesis and as potential targets for cancer therapy. *Cancer and Metastasis Reviews.* 2022; 41(4):953-63.
 9. Schaller T, Bulli L, Pollpeter D, Betancor G, Kutzner J, Apolonia L, et al. Effects of Inner Nuclear Membrane Proteins SUN1/UNC-84A and SUN2/UNC-84B on the Early Steps of HIV-1 Infection. *J Virol.* 2017;91(19).
 10. Hodzic DM, Yeater DB, Bengtsson L, Otto H, Stahl PD. Sun2 is a novel mammalian inner nuclear membrane protein. *Journal of Biological Chemistry.* 2004;279(24):25805-25812.
 11. Méjat A, Misteli T. LINC complexes in health and disease. *Nucleus.* 2010;1(1): 40-52.
 12. Schmitt J, Benavente R, Hodzic D, Höög C, Stewart CL, Alsheimer M. Transmembrane protein Sun2 is involved in tethering mammalian meiotic telomeres to the nuclear envelope. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(18): 7426-7431.
 13. Khilan AA, Al-Maslmani NA, Horn HF. Cell stretchers and the LINC complex in mechanotransduction. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2021;702: 108829.
 14. Bouzid T, Kim E, Riehl BD, Esfahani AM, Rosenbohm J, Yang R, et al. The LINC complex, mechanotransduction, and mesenchymal stem cell function and fate., *Journal of Biological Engineering.* 2019; 13(1):68.
 15. Paci G, Caria J, Lemke EA. Cargo transport through the nuclear pore complex at a glance. *J Cell Sci.* 2021;134(2).
 16. Cruz-Ramos E, Sandoval-Hernández A, Tecalco-Cruz AC. Differential expression and molecular interactions of chromosome region maintenance 1 and calreticulin exportins in breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;185:7-16.
 17. Koedoot E, van Steijn E, Vermeer M, González-Prieto R, Vertegaal ACO, Martens JWM, et al. Splicing factors control triple-negative breast cancer cell mitosis through SUN2 interaction and sororin intron retention. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021;40(1):82.
 18. Sun WW, Jiao S, Sun L, Zhou Z, Jin X, Wang JH. SUN2 modulates HIV-1 infection and latency through association with lamin A/C to maintain the repressive Chromatin. *mBio.* 2018;9(3).
 19. ASC (Sociedad Americana Contra el Cáncer). 20-12-2022. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-origen-primariodesconocido/acerca/cancer-de-origen-primario-desconocido.html#referencias>

20. PCEC (Prostate Conditions Education Council), Gleason Score, 2022. Disponible en: <https://www.prostateconditions.org/about-prostate-conditions/prostate-cancer/newly-diagnosed/gleason-score>
21. Yajun C, Chen Y, Xiaosa L, Xiao W, Jia C, Zhong W, et al. Loss of Sun2 promotes the progression of prostate cancer by regulating fatty acid oxidation. *Oncotarget*. 2017;8(52): 89620–89630.
22. Gonzales Rengifo GF, Gonzales Castañeda C, Espinosa Guerinoni D, Rojas Tubeh C. Sobre expresión de genes de las enzimas de la vía glicolítica en células cancerígenas. *Acta Med Per*. 2007;24(3): 187-197.
23. Loboda A, Jozkowicz A, Dulak J. HIF-1 and HIF-2 transcription factors--similar but not identical. *Mol Cells*. 2010;29(5):435-42.
24. Liao Y, Zhao T, Li LY, Wang FQ. Elevated Sad1 and UNC84 Domain Containing 2 (SUN2) level inhibits cell growth and aerobic glycolysis in oral cancer through reducing the expressions of glucose transporter 1 (GLUT1) and lactate dehydrogenase A (LDHA). *J Dent Sci*. 2021;16(1): 460–466.
25. NHGRI (National Human Genome Research Institute), Gen supresor de tumores, 2022. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Gen-supresor-de-tumores>
26. Liu L, Li SW, Yuan W, Tang J, Sang Y. Downregulation of SUN2 promotes metastasis of colon cancer by activating BDNF/TrkB signalling by interacting with SIRT1. *J Pathol*. 2021;254(5):531-542.
27. Sharma VP, Williams J, Leung E, Sanders J, Eddy R, Castracane J, et al. Sun-mkl1 crosstalk regulates nuclear deformation and fast motility of breast carcinoma cells in fibrillar ECM microenvironment. *Cells*. 2021;10(6):1549.
28. Matsumoto A, Hieda M, Yokoyama Y, Nishioka Y, Yoshidome K, Tsujimoto M, et al. Global loss of a nuclear lamina component, lamin A/C, and LINC complex components SUN1, SUN2, and nesprin-2 in breast cancer. *Cancer Med*. 2015;4(10):1547–1557.
29. Lv X bin, Liu L, Cheng C, Yu B, Xiong L, Hu K, et al. SUN2 exerts tumor suppressor functions by suppressing the Warburg effect in lung cancer. *Sci Rep*. 2015;5:17940.
30. Hsieh TH, Chien CL, Lee YH, Lin CI, Hsieh JY, Chao ME, et al. Downregulation of SUN2, a novel tumor suppressor, mediates miR-221/222-induced malignancy in central nervous system embryonal tumors. *Carcinogenesis*. 2014;35(10):2164-74



ARTÍCULO DE REVISIÓN
CRONOTERAPIAS DIRIGIDAS
A ENFERMEDADES CRÓNICAS

ARTÍCULO DE REVISIÓN

CRONOTERAPIAS DIRIGIDAS A LAS PRINCIPALES ENFERMEDADES CRÓNICAS EN MÉXICO

Oscar Samuel Ávila Rosales (1), Jesús Javier Espinosa Aguirre (1), Rafael Camacho Carranza* (1)

1 Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Ciudad de México, México.

*Autor de correspondencia correo E: rcamacho@iibiomedicas.unam.mx

RESUMEN

En México, el 80% de la población mayor a 50 años padece alguna enfermedad crónica. Múltiples reportes sugieren que la mayoría de las patologías presentan climax en periodos de 24 h en los que las manifestaciones clínicas son más severas. Lo anterior ha sido el punto de partida para la determinación de tiempos en la administración de los fármacos, denominada cronoterapia. En el presente trabajo revisamos el panorama actual de las cronoterapias para diferentes enfermedades crónicas.

PALABRAS

CLAVE:

Hipertensión arterial, artritis reumatoide, diabetes, cáncer, cronoterapia, homeostasis

ABSTRACT

In Mexico, 80% of the population over 50 suffers from some chronic disease. Multiple reports suggest that most pathologies present a climax in 24-h periods in which the clinical manifestations are more severe. This has been the starting point for determining times for the administration of drugs, which is called chronotherapy. This paper reviews the current panorama of chronotherapies for different chronic diseases.

KEYWORDS:

Arterial hypertension, rheumatoid arthritis, diabetes, cancer, chronotherapy, homeostasis

Introducción

La mayoría de los organismos presenta adaptaciones a los ciclos de luz y oscuridad que se manifiestan en una amplia variedad de procesos fisiológicos y conductuales en periodos de 24 h aproximadamente y que son denominados ritmos circadianos (1). Los periodos de alimentación, ciclos de sueño/vigilia, niveles

hormonales, y temperatura corporal son algunos reflejos de dicha función (2).

Múltiples reportes asocian las fluctuaciones en las manifestaciones clínicas de diferentes patologías a ciertos momentos del día (3). Este marco teórico ha sido el punto de inicio para el diseño de estrategias terapéuticas basadas en los puntos de mayor intensidad de las manifestacio-

nes clínicas en conjunto con los tiempos de mayor efectividad terapéutica (4). Las terapias dirigidas a las patologías crónicas son de especial interés ya que éstas requieren tratamiento constante desde su detección (5).

Actualmente en México, aproximadamente el 60% de hombres y 84 % de mujeres mayores a 50 años reportan padecer hipertensión, diabetes mellitus o artritis reumatoide (6). Por otra parte, el cáncer de mama, que representa el 37% de morbilidad en mujeres, requiere asistencia hospitalaria; mientras que, en hombres, el cáncer en órganos digestivos representa el 23%, con una tasa de mortalidad que se incrementa con la edad (7). Si bien ya se tienen estrategias de prevención y cuidados para estas enfermedades, múltiples reportes clínicos y experimentales sobre el uso de cronoterapias han demostrado que su empleo mejora la efectividad del tratamiento y por lo tanto, incrementa la calidad de vida de las personas que las padecen (8).

Por lo anterior, en este trabajo se revisan recientes consideraciones al concepto de homeostasis y su papel en la comprensión de las estrategias terapéuticas basadas en los ritmos circadianos; así como de la inclusión de éstas en el tratamiento para la hipertensión, artritis reumatoide, diabetes mellitus, y cáncer.

Estructura del ritmo circadiano

En mamíferos, el principal marcapaso del ritmo circadiano es el núcleo supraquiasmático (NSQ), el cual modula la homeostasis del organismo en función de las condiciones ambientales, teniendo a la luz como el principal agente sincronizador. Ésta se percibe a través de la retina, generando un pulso nervioso que se traslada por el tracto retino-hipotalámico hasta llegar al NSQ, donde será interpretado y donde se promoverá el envío de señales neuronales y humorales hacia los órganos periféricos con el objetivo de mantener el ritmo de los eventos fisiológicos y conductuales (Fig. 1A) (9).

En las neuronas del NSQ se expresa una batería de genes cuya transcripción y traducción se realiza con una periodicidad aproximada de 24 h. Entre los genes clave que se activan están los que codifican para el heterodímero activador, formado por las proteínas CLOCK y BMAL1, cuyos blancos son los genes *CRY* y *PER*. El heterodímero CLOCK:BMAL1 es a su vez un represor para su propia transcripción. Otros genes, como *RORα* y *Reverse-erba*, contribuyen en la regulación y precisión de la respuesta mediante la activación o represión de *Bmal1*. (Fig. 1B) (10).

La expresión de los genes clave del control del ciclo circadiano no se limita a las neuronas del

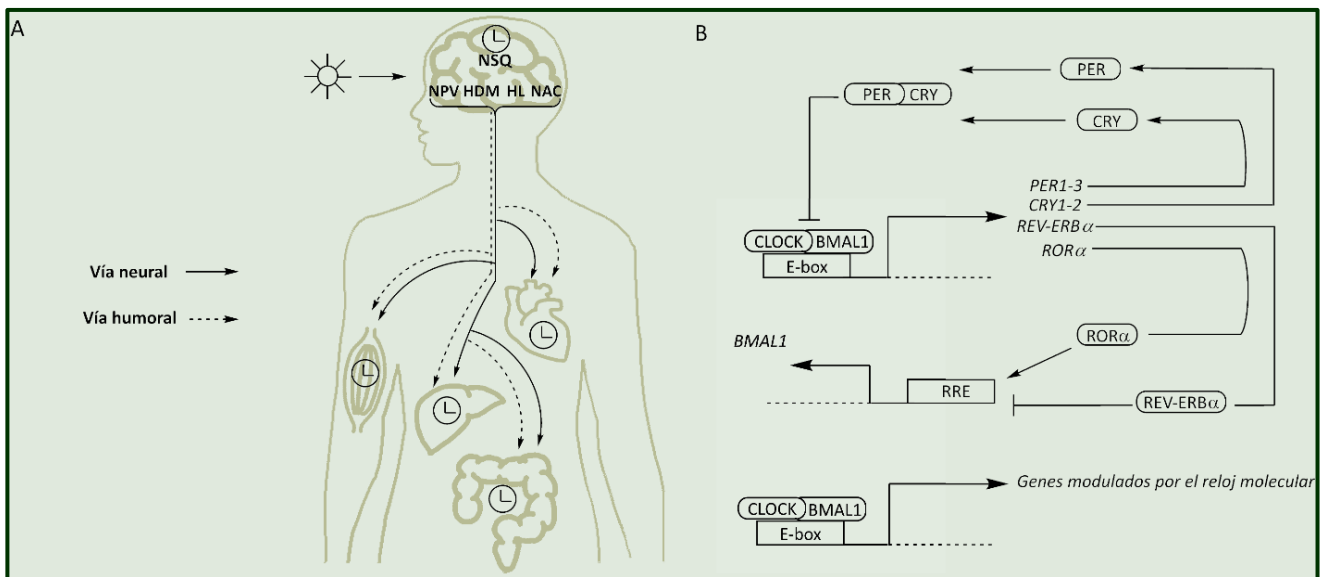


Figura 1. En A, esquema del efecto de la luz en los ritmos circadianos. La luz es percibida a través de la retina, cuyo estímulo viaja por el tracto retino-hipotalámico sincronizando el reloj del NSQ, el cual controla el ritmo de los tejidos periféricos y sus actividades fisiológicas por medio de vías humorales y neurales. **En B, Esquema de los componentes del reloj molecular.** El reloj molecular está formado por el heterodímero CLOCK:BMAL1, este reconoce las E-box presentes en el promotor de *PER* y *CRY* y promueve su transcripción. El heterodímero *PER:CRY* inhibe la actividad de *CLOCK:BMAL1* y con ello disminuye su expresión. Adicionalmente, por esta vía es modulada la expresión de múltiples genes involucrados en la fisiología celular.

NSQ. Se ha observado que núcleos cerebrales y órganos como el hígado, páncreas e intestino también los expresan en forma rítmica y que sus ciclos persisten en ausencia de la influencia del NSQ por lo que son considerados como osciladores endógenos y periféricos. Acoplados a estos ciclos, se encuentran múltiples genes involucrados en funciones estructurales, de comunicación celular y aprovechamiento de nutrientes (Fig. 1B) (11).

Definición de homeostasis y cronofarmacología

En principio, la homeostasis se definía como la propiedad de un sistema en el cual las variables son reguladas para que las condiciones fisiológicas permanezcan estables o relativamente constantes. Actualmente, se considera que la homeostasis opera en periodos cortos de tiempo con el objetivo de mantener los parámetros fisiológicos dentro de un intervalo. La homeostasis opera a través de un sensor para los cambios del ambiente o propios del organismo, y un centro de integración, donde se procesa la información obtenida por los sensores, proyectando una señal hacia un efector que ajusta los parámetros fisiológicos (Fig. 2) (12). A la expresión de procesos regulatorios basados en un sistema de tiempo que modula los parámetros fisiológicos de forma periódica se le considera cronostasis; mientras que los ajustes de los parámetros fisiológicos basados en cambios de acuerdo con las necesida-

des del organismo o condiciones ambientales son denominados reostasis (13).

Por otra parte, la cronofarmacología tiene como objeto de estudio las variaciones de los efectos de los fármacos con respecto al ritmo circadiano; permitiendo predecir cambios en los efectos terapéuticos y/o toxicológicos, así como la tolerancia a los medicamentos (14, 15). La cronofarmacología incorpora conceptos como cronofarmacodinamia, que describe las diferencias rítmicas en la sensibilidad de un blanco biológico a un fármaco, así como cronofarmacocinética, en la cual se consideran las variaciones temporales involucradas en el proceso de absorción, distribución, metabolismo, y excreción del fármaco (15, 16).

La cronoterapia, entonces, se interesa en: 1) la modificación de los patrones de sueño/vigilia del paciente para aminorar las secuelas de la patología; y 2) considera el ritmo circadiano del paciente para incrementar la eficiencia terapéutica (Fig. 2) (16). Con respecto a este último punto, se han derivado múltiples estudios sobre la biodisponibilidad de fármacos, la incidencia en las manifestaciones clínicas de las patologías, y su correlación con las variaciones temporales de las enzimas involucradas en la biotransformación de los fármacos, con resultados muy alentadores; sin embargo, estos resultados aún no han repercutido en la aplicación de la cronoterapia de forma rutinaria en los pacientes. Una de las pri-

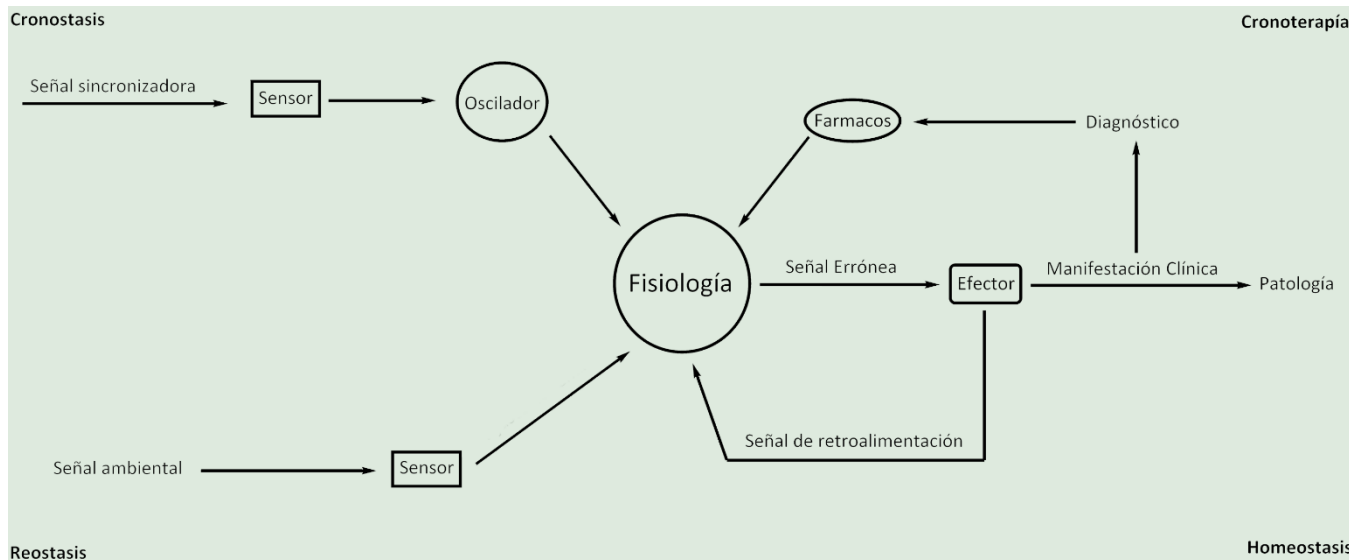


Figura 2. Modelo del control de los procesos fisiológicos y fisiopatológicos. A través de la cronostasis se integran las señales ambientales rítmicas. Por la reostasis se ajusta la fisiología de acuerdo con las necesidades del organismo, así como de las condiciones ambientales. La homeostasis mantiene los parámetros fisiológicos dentro del intervalo necesario. La cronoterapia permite ajustar las condiciones fisiológicas por medio de la administración de fármacos en el tiempo adecuado, con el objetivo de reducir las manifestaciones clínicas.

meras aproximaciones a su generalización, es mediante las políticas de la agencia de alimentos y fármacos de Estados Unidos (FDA) que sugiere, en sus guías de medicación, horarios para la administración de varios fármacos, de los cuales se presentan ejemplos en la Tabla 1 (17).

Enzimas involucradas en la biotransformación de fármacos

En el humano, el proceso de biotransformación de los fármacos se da, principalmente, en el hígado, intestino, y riñones. A nivel celular, la incorporación del fármaco al interior de la célula se da mediante polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) o transportadores de cationes orgánicos (OCT). Una vez dentro de la

célula, el fármaco será oxidado, reducido, epoxidado o hidrolizado por los citocromos P450 (CYP), las monoamino oxidasas (MAO), la alcohol deshidrogenasa (ALDH), la aldehído deshidrogenasa (ADH), la NADPH: quinona reductasa (NQO), epóxido hidrolasa (EPH), la paraoxonasa (PON) o la carboxilesterasas (CES). Posteriormente, el fármaco será conjugado con moléculas de naturaleza endógena con alta solubilidad en agua por medio de enzimas como glutatión-S-transferasa (GST), UDP-glucuronil-transferasa (UGT), sulfotransferasa (SULT) y N-acetil transferasa (NAT). La etapa final involucra la exocitosis, cuya movilización está mediada por las proteínas asociadas a resistencia de múltiples fármacos (MRP), la glicoproteína-P (P-gp), o la proteína de

Tabla 1. Fármacos con actual recomendación de horario de administración por la FDA.

Fármaco	Patología	Sugerencia de tiempo de administración
Ambifen	Insomnio	Antes de dormir
Atripla	Hepatitis-B	Antes de dormir, ya que provoca cansancio y mareo
Levermin	Diabetes tipo 1	Antes de dormir, o con la última comida
Nexium	Reflujo gastroesofageal	Antes de la primer comida posterior a un periodo de ayuno
Ritalin	Trastorno por déficit de atención con hiperactividad	Se debe de administrar en la mañana ya que causa insomnio
Xarelto	Evento cardiovascular	En la última comida, para favorecer su absorción
Zocor	Hipertrigliceridemia	Para inhibir la biosíntesis de colesterol, en toma nocturna, cuando más se expresa su blanco, la HMG-CoA reductasa

extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE). Diversos estudios, realizados en modelo murino, sugieren que la mayoría de las proteínas involucradas en el metabolismo de los fármacos presentan variaciones temporales (Tabla 2), lo que permite agrupar las etapas de la biotransformación de los fármacos en determinados periodos del ciclo circadiano (18, 19).

Cronoterapia en el tratamiento de patologías crónicas

Hipertensión arterial. La presión arterial (PA) resulta de la fuerza que la sangre ejerce contra el muro de las arterias cuando el corazón bombea (presión sistólica), y de la presión que ejerce la sangre durante el estado de reposo del corazón (presión diastólica). Estas presiones dependen

de la acción del sistema renina-angiotensina-aldosterona (Fig. 3). La PA presenta un incremento fisiológico durante el periodo de actividad mientras que en el periodo de sueño disminuye. Cuando los valores se presentan por encima de los establecidos (aun en estados de reposo), se considera que hay hipertensión arterial (HTA). Múltiples trabajos sugieren que el incremento matutino de la PA (en presencia o ausencia de HTA) podría ser crucial en la ruptura o vulnerabilidad de los muros arteriales, y podría desencadenar eventos cardiovasculares como infarto al miocardio, embolia pulmonar o eventos cerebrovasculares. Por lo anterior, se ha recomendado la administración de hipotensores durante la mañana (20). Sin embargo, evidencia documentada indica que la regulación nocturna puede ser,

Tabla 2. Resumen de las proteínas involucradas en la incorporación, biotransformación, y excreción de fármacos.

Fase	Clasificación	Familia	Fase de mayor expresión	Parámetro evaluado	Modelo biológico
Captación	Transportadores de aniones orgánicos (OATP)	OATP1, OATP3, OATP5, OATP6 , OATP2, OATP4,	luminosa	mRNA	Ratón
	Transportadores de cationes orgánicos (OCT)	OCT1, OCT2, OCT3	luminosa	mRNA	Ratón
Biotransformación Fase 1	Citocromos P450 (CYP450)	CYP1, CYP2, CYP3, CYP4	Oscura	mRNA y proteína	Rata y ratón
	Alcohol deshidrogenasas (ALDH)	ALDH1, ALDH3, ALDH5, ALDH2, ALDH4, ALDH6	Oscura	mRNA	Rata
	NADP(H): Quinona oxidoreductasas (NQO)	NQO1	NR	NR	NR
	Epóxido hidrolasas (EPH)	EPHX1, EPHX2, EPHX3, EPHX4	NR	NR	NR
	Paraoxonas (PON)	PON1, PON2, PON3	Luminosa	mRNA	Ratón
	Carboxiesterasas (CES)	CES1, CES2, CES3, CES4, CES5	Oscura	mRNA	Ratón
Biotransformación Fase 2	UDP-glucuronosil-transferasas (UGT)	UGT1, UGT2, UGT3, UGT8	Luminosa	mRNA y proteína	Ratón
	Sulfotransferasas (SULT)	SULT1*, SULT2*, SULT4, SULT5~	Ambas	mRNA	Ratón
	Glutación S-Transferasas (GST)	GSTα, * GSTκ, GSTμ*, GSTω, GSTπ*, GSTθ~, GSTζ	Ambas	mRNA	Ratón
	N-acetiltransferasas (NAT)	NAT1, NAT2	Oscura	Proteína	Hámster
Excreción	Proteínas asociadas a resistencia de múltiples fármacos (MRP)	MRP1, MRP2, MRP3, MRP4, MRP5, MRP6, MRP7	Luminosa	mRNA	Ratón
	Resistencia de múltiples fármacos (MDR)	MDR1, MDR2, MDR3, MDR4, MDR5	Oscura	mRNA	Ratón

incluso, más eficaz en el control de la HTA, ya que la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) se comienza a incrementar durante la noche, por lo que al modular esta actividad se podría reducir el incremento matutino de la PA con la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (21).

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, como Enalapril, Lisinopril, Quinapril, Trandolapril, Zofenopril, así como los bloqueadores del receptor para angiotensina II, como Irbesartan, Olmesartan, Valsartan y Telmisartán, han demostrado que su administración antes de ir a dormir mejoró tanto la presión arterial nocturna como el patrón diurno. Si bien ambas estrategias terapéuticas presentan características farmacocinéticas diferentes, esto refuerza que el sistema renina-angiotensina-aldosterona son blancos para la administración de forma nocturna (21).

Por otra parte, estudios que evaluaron el efecto de los bloqueadores de los canales de calcio como Amlodipina, Cilnidipina, Nisoldipina, no presentan diferencia entre la administración nocturna o matutina (22). Sin embargo, los antagonistas de los α y β adrenoreceptores sí demostraron tener mejor funcionamiento cuando son administrados durante la mañana (23).

La mayoría de las personas hipertensas requiere un tratamiento combinado para mantener los niveles fisiológicos de la PA ya que estos dependen de diferentes factores (previamente mencionados), por lo que es común la implementación de medidas terapéuticas que involucran combinaciones de fármacos: Valsartan-Amlodipina, Amlodipina-Hidroclorotizina o Valsartan-Hidroclorotizina, que han demostrado ser más efectivas cuando son administradas durante la noche (24).

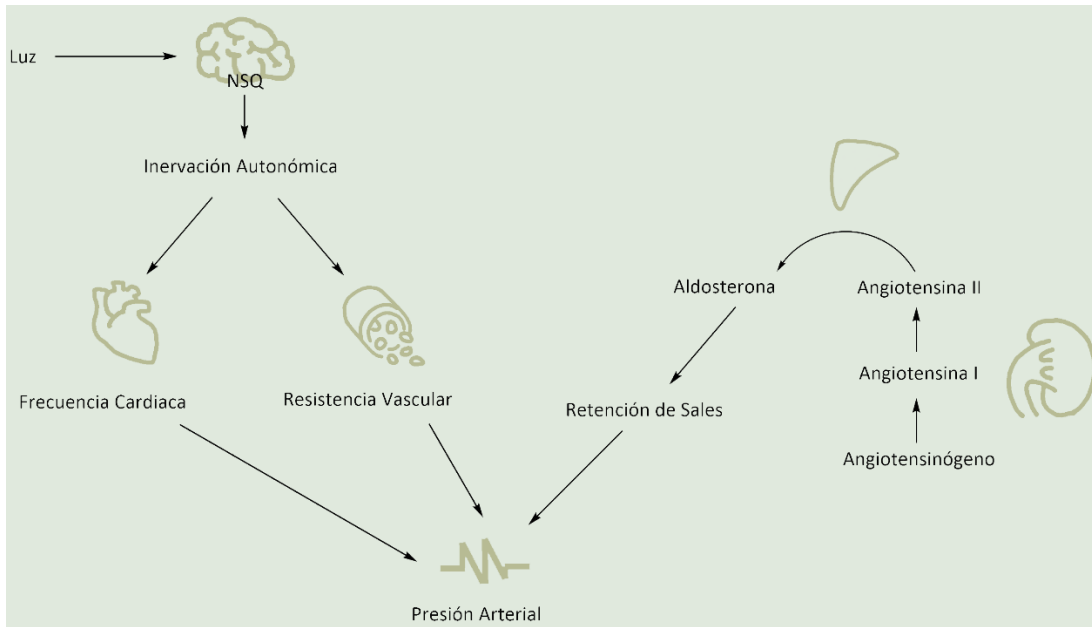


Figura 3. Efecto del sistema nervioso autónomo y su control sobre la presión arterial. La PA presenta un incremento fisiológico durante el periodo de actividad, mientras que en el periodo de sueño disminuye. El mantenimiento de estos patrones depende del bombeo cardíaco y de la resistencia vascular; la cual está influenciada por el sistema nervioso

autónomo, sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) y la función endotelial.

Artritis reumatoide. La artritis reumatoide (AR), es una enfermedad crónica, autoinmune, que se caracteriza por el enrojecimiento, dolor, inflamación, y rigidez de las articulaciones de forma simétrica, con tendencia a la progresiva pérdida de función. De forma general, la artritis se puede clasificar en 2 subtipos de acuerdo con la presencia/ausencia de anticuerpos para proteínas citrulinadas. El proceso de citrulinización de las proteínas implica el cambio de la carga positiva de la arginina a una citrulina por medio de la enzima dependiente de calcio

arginina-deiminasa, la cual está presente en el 67% de los pacientes (25).

Si bien las manifestaciones clínicas pueden variar entre días, la rigidez y dolor de las articulaciones en las primeras horas de la mañana es frecuente, y están asociados con el incremento de actividad del sistema inmune en las primeras horas del día (Fig. 4) (26). El tratamiento actual para la AR se basa en la administración de glucocorticoides exógenos, como la prednisona. En 1964 se reportó un mayor efecto terapéutico con la administración nocturna (5 mg/día) de prednisona;

además de reducir el periodo de rigidez y el dolor de las articulaciones, la concentración de interleucina 6 (IL-6) circulante matutina también se redujo. La administración nocturna de la prednisona, derivó de la idea de prevenir el incremento nocturno de la IL-6. Recientemente, un estudio mostró el efecto de la prednisona asociada a un modificador de la liberación de la IL-6, lo que potenció la disminución de la severidad de los síntomas (27). Lo anterior es un ejemplo para el diseño de las formas de administración de fármacos.

Diabetes mellitus. La diabetes mellitus (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, resultado de varias causas entre las cuales están los defectos en la secreción o función de la insulina, la cual está regulada de por el SCN (Fig. 5). Los síntomas derivados de la hiperglicemia a corto plazo son la poliuria, polidipsia, pérdida de peso, polifagia y visión borrosa; mientras que a largo plazo se presentan complicaciones como retinopatía, nefropatía, neuropatía periférica y autónoma. La DM es clasificada en tipo 1, la cual deriva de la destruc-

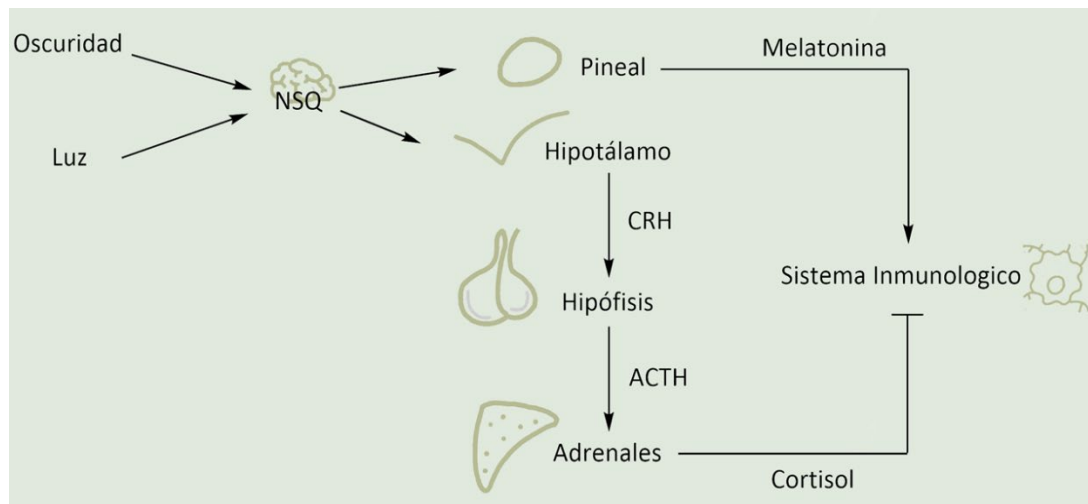


Figura 4. Esquema del control circadiano sobre el sistema inmunológico. El sistema inmune censa moléculas derivadas de patógenos, alimentos y xenobióticos, así como de patrones de moléculas endógenas asociadas a daño; promoviendo un proceso inflamatorio que es necesario para la

reparación del tejido y recuperar la homeostasis. El NSQ estimula al núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV), promueve la liberación de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y favorece la liberación de los glucocorticoides por parte de las glándulas adrenales. Estos glucocorticoides son capaces de inhibir la síntesis de factores proinflamatorios mientras que promueven la expresión de mediadores antiinflamatorios.

ción de las células β-pancreáticas, lo que conduce a la absoluta deficiencia de insulina; y tipo 2, en la que se presenta una baja producción de insulina, resistencia a la insulina, o una mala movilidad del azúcar en la célula. Existen otros tipos de diabetes, los cuales son transitorios y se asocian a etapas particulares de la vida, como la diabetes asociada con la gestación (28).

El tratamiento para personas que padecen DM tipo 1 está basado en administraciones subcutáneas diarias de insulina; complementado con horarios de alimentación constante de acuerdo con los periodos de acción de la insulina administrada y acompañado de actividad física. El principal reto que presenta la DM tipo 1, es el pico de glucosa que se alcanza durante la mañana, por lo que el control nocturno de la glucosa ha demostrado ser un punto crítico para su tratamiento (29).

El tratamiento para la DM tipo 2 comienza con una dieta moderada, con restricción de calorías (200-500 calorías menos), una reducción en grasas

saturadas, manteniendo los niveles de proteína (10-20%), 35 g aproximadamente de fibra soluble e insoluble y complementado con actividad física. En caso de que la dieta y el ejercicio no permitan alcanzar los niveles aceptables de glicemia, se recurre a estrategias farmacológicas como glipizida, gluiburida, glimepirida, reparglinida, o netaglinida cuya función es estimular la secreción pancreática de insulina (30).

En estudios realizados en roedores con un modelo de diabetes tipo 2, a los que se les limitó el acceso al alimento durante el periodo de actividad, se observó una reducción en la resistencia a la glucosa; lo anterior sugiere que el ajuste de la expresión de las enzimas involucradas en el metabolismo optimizó el aprovechamiento de nutrientes. Estudios recientes en humanos, sugieren que el ejercicio intenso por la tarde reduce la glucosa en sangre, así como la liberación de la glucosa hepática, y que sucede lo contrario cuando el ejercicio se realiza durante la mañana. Por otra parte, se ha observado que los

niveles de melatonina en sangre alteran el ritmo circadiano descrito cuando la persona padece diabetes tipo 2, por lo que tratamientos con análogos de la melatonina en conjunto con reductores de la glucosa permiten controlar mejor los

niveles de glucosa en sangre durante el ayuno y la posprandial. Esto se explica mediante la asociación de la melatonina en la expresión de insulina por las células pancreáticas (31).

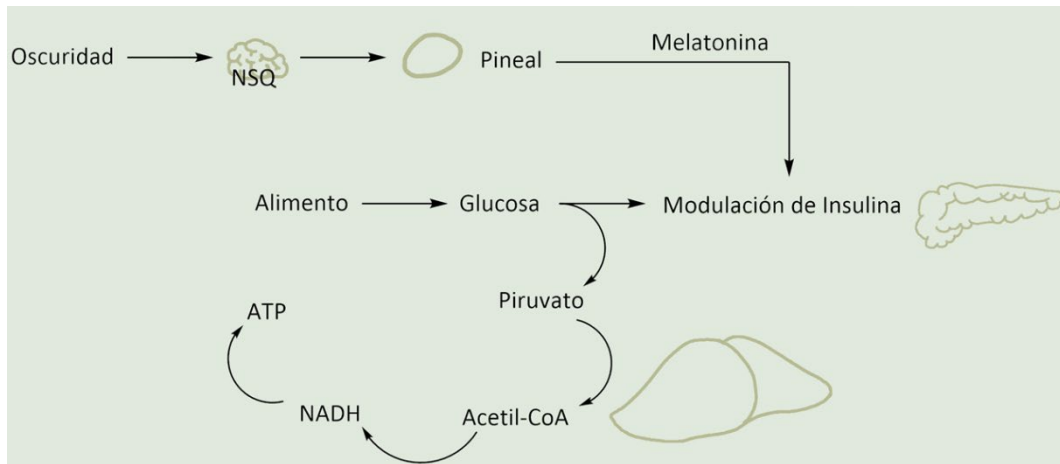


Figura 5. Esquema del efecto de la alimentación y la inducción del metabolismo de la glucosa en el hígado. Después de la ingesta de alimento, se produce un incremento agudo de glucosa en sangre, la cual, al ingresar al páncreas, induce la liberación de insulina al torrente sanguíneo. Esto promueve la incorporación de la glucosa al hígado, en donde,

mediante el proceso de glicólisis (1), el ciclo de Krebs (2) y la fosforilación oxidativa (3) se obtiene la energía. En caso de tener un aporte adicional al requerido de glucosa, se induce su almacenamiento en la forma de glucógeno.

Cáncer. El ciclo celular es la secuencia de eventos específicos que dirigen a la célula a la división celular para generar 2 células hijas (Fig. 6A); sin embargo, si la célula evade puntos de control (*Check points*) en la división celular (Fig. 6B), promoviendo su propia proliferación, se considera que se trata de una célula precursora

de cáncer. Si continúan los ciclos de replicación de manera desregulada, se puede comenzar a formar una masa celular denominada tumor. Las células cancerosas pueden quedarse en el tejido de origen o incorporarse a la sangre o linfa y comenzar el crecimiento de un nuevo tumor en otro órgano (metástasis) (32). Las quimioterapias

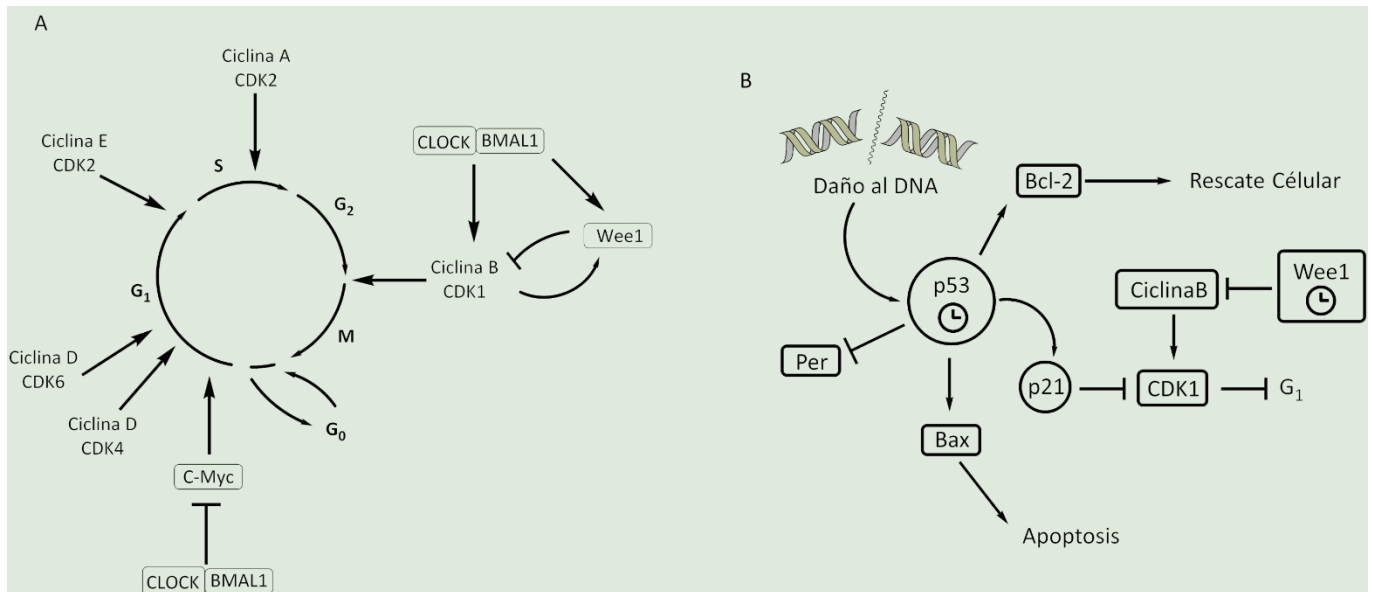


Figura 6. En A, esquema de la progresión del ciclo celular normal, así como la relevancia de las ciclinas y ciclinas dependientes de cinasas en la transición de cada fase. **En B,** punto de control de Wee1 que bloquea la actividad de ciclinaB hasta que la célula no haya adquirido el tamaño necesario para entrar a la fase M, mientras que p53 se encarga del arresto del ciclo celular en caso de daño al DNA, el cual puede ser reparado y continuar con el ciclo celular, pero en caso contrario, se desencadenará la cascada de señalización para apoptosis.

implican la administración de fármacos con propiedades citotóxicas con el objetivo de erradicar al tumor o al menos reducir su tamaño junto con los síntomas relacionados (33).

El principal reto que se tiene para el diseño de la quimioterapia radica en que el compuesto también es citotóxico para las células sanas por lo que los primeros tratamientos consideraron la administración en los periodos de mayor tolerancia a los efectos citotóxicos de las células sanas. Particularmente, se observó que fármacos inhibidores de la topoisomerasa como la Doxorubicina y el Irinotecal, antimetabólicos como el Vinorelbina, agentes alquilantes como Docetaxel, así como antimetabolitos como el 5-Fluorouracilo y Gemcitabina, presentan un menor efecto citotóxico en las células sanas cuando son administrados durante el periodo de descanso, probablemente porque en este periodo se encuentran atenuados los mecanismos de reparación del DNA, del ciclo celular, así como los mecanismos de inducción de apoptosis (34, 35).

Perspectivas

En este trabajo recopilamos información sobre las nuevas aproximaciones cronoterapéuticas dirigidas hacia cuatro patologías crónicas frecuentes en México. Si bien su etiología es muy diferente, en los cuatro casos hay evidencia de los efectos que los ritmos circadianos tienen en la incidencia de sus manifestaciones clínicas; lo que permitió hacer mejores aproximaciones farmacológicas.

Siendo la cronofarmacología una parte promisoriosa de la medicina moderna, se requiere hacer más estudios enfocados a la identificación y monitoreo de los marcadores rítmicos de las fisiopatologías, principalmente dirigido a condiciones genéticas, de alimentación, horas de trabajo, ciclos sueño-vigilia, así como a la identificación de disruptores de los genes reloj en la población mexicana. Hoy en día se carece de esquemas de administración que consideren la ritmicidad de la fisiopatología para la mayoría de los medicamentos.

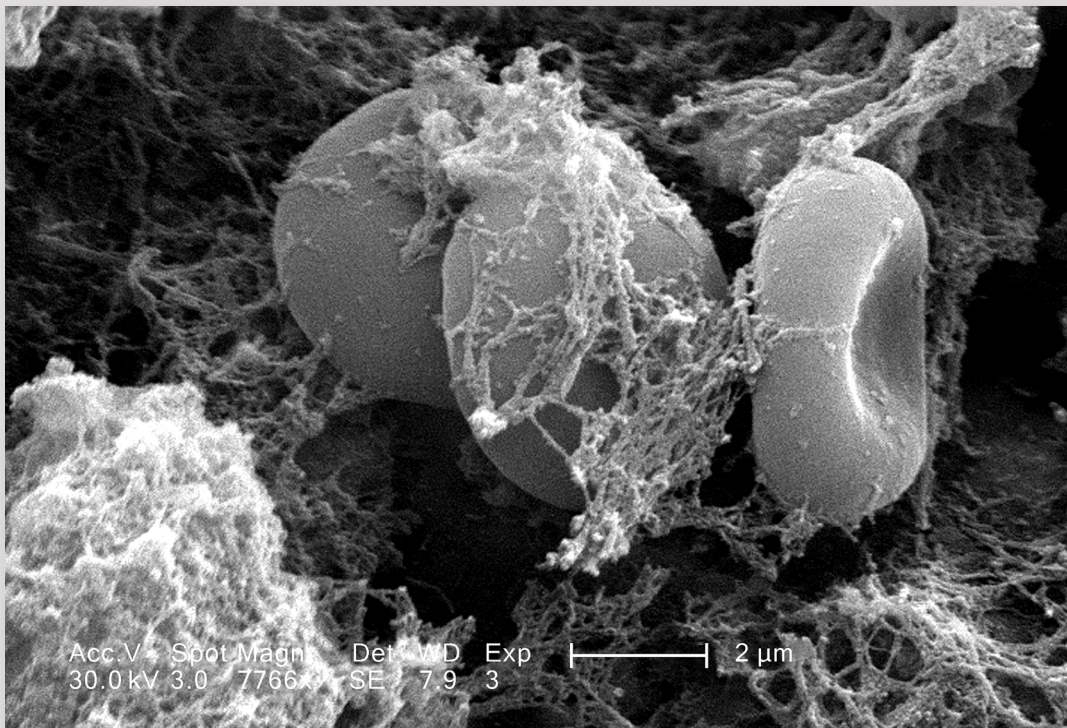


Referencias

1. Chaudhari A, Gupta R, Makwana K, Kondratov R. Circadian clocks, diets and aging. *J Nutr Health Aging*. 2017;4(2):101-112. <https://doi.org/10.3233/NHA-160006>
2. Chaix A, Zarrinpar A, Panda S. The circadian coordination of cell biology. *JCB*. 2017;215(1):15-25. <https://doi.org/10.1083/jcb.201603076>
3. Arellanes-Licea E, Caldela I, De Ita-Pérez D, Díaz-Muñoz M. The circadian timing system: a recent addition in the physiological mechanisms underlying pathological and aging processes. *Aging Dis*. 2014;5(6):406-418. <https://doi.org/10.14336/AD.2014.0500406>
4. Lee Y, Field JM, Sehgal A. Circadian Rhythms, Disease and Chronotherapy. *J. Biol. Rhythms*. 2021;36(6):503-531. <https://doi.org/10.1177/07487304211044301>
5. Clark NM. Management of chronic disease by patients. *Annu. Rev. Public Health*. 2003;24:289-313. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.24.100901.141021>
6. El INEGI presenta resultados de la quinta edición de la encuesta nacional de salud y envejecimiento [internet]. INEGI comunicado de prensa núm. 450/20. 1 de octubre de 2020 [23 de abril 2023] [28 p.] Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2020/ENASEM/Enasem_Nal20.pdf
7. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer (4 de febrero) datos nacionales [internet]. INEGI comunicado de prensa núm. 74/22. 2 de febrero de 2022 [23 de abril 2023] [5 p.] Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2022/EAP_CANCER22.pdf
8. Polishchuk NA. Chronotherapy and relativity theory. *Likars'ka sprava*. 2008;(1-2):113-118.
9. Honma S. The mammalian circadian system: a hierarchical multi-oscillator structure for generating circadian rhythm. *J Physiol Sci*. 2018;68(3):207-219. <https://doi.org/10.1007/s12576-018-0597-5>

10. Dunlap JC. Molecular bases for circadian clocks. *Cell*. 1999;96(2):271–290. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80566-8](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80566-8)
11. Skene DJ, Skorniyakov E, Chowdhury NR, Gajula RP, Middleton B, Satterfield BC, Porter KI, Van Dongen H, Gaddameedhi S. Separation of circadian- and behavior-driven metabolite rhythms in humans provides a window on peripheral oscillators and metabolism. *PNAS USA*. 2018; 115(30):7825–7830. <https://doi.org/10.1073/pnas.1801183115>
12. Torday JS. Homeostasis as the Mechanism of Evolution. *Biol*. 2015;4(3):573–590. <https://doi.org/10.3390/biology4030573>
13. Aguilar-Roblero R, Díaz-Muñoz M. Chronostatic adaptations in the liver to restricted feeding: The FEO as an emergent oscillator. *Sleep Biol Rhythms*. 2010;8:9-17. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8425.2009.00415.x>
14. Dallmann R, Okyar A, Lévi F. Dosing-Time Makes the Poison: Circadian Regulation and Pharmacotherapy. *Trends Mol Med*. 2016;22(5):430–445. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.03.004>
15. Ohdo S. Chronotherapeutic strategy: Rhythm monitoring, manipulation and disruption. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2010;62(9-10):859–875. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.01.006>
16. Ohdo S, Koyanagi S, Matsunaga N. Chronopharmacological strategies focused on chrono-drug discovery. *Pharmacol. Ther*. 2019;202:72–90. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.05.018>
17. Smith DF, Ruben MD, Francey LJ, Walch OJ, Hogenesch JB. When Should You Take Your Medicines? *J. Biol. Rhythms*. 2019;34(6):582–583. <https://doi.org/10.1177/0748730419892099>
18. Hodgson E. A textbook of modern toxicology 3ra Edición. USA: Jhon Wiley & Sons, INC., Publication; 2004
19. Baojian W, Danyi L, Dong D. Circadian pharmacokinetics 3ra Edición. Singapore: Springer; 2020
20. Prkacin I, Balenovic D, Djermanovic-Dobrota V, Lukac I, Drazic P, Pranjic IK. Resistant hypertension and chronotherapy. *Mater Sociomed*. 2015;27(2):118–121. <https://doi.org/10.5455/msm.2015.27.118-121>
21. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A, Smolensky MH, Fabbian F, Portaluppi F. Administration-time differences in effects of hypertension medications on ambulatory blood pressure regulation. *Chronobiol. Int*. 2013;30(1-2):280–314. <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.709448>
22. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Mancia G. Isolated Nocturnal Hypertension: What Do We Know and What Can We Do? *Integr Blood Press Control*. 2020;13:63–69. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S223336>
23. Stranges PM, Drew AM, Rafferty P, Shuster JE, Brooks AD. Treatment of hypertension with chronotherapy: is it time of drug administration? *Ann Pharmacother*. 2015;49(3):323–334. <https://doi.org/10.1177/1060028014563535>
24. Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, Fernández JR, Mojón A, Portaluppi F. Chronotherapy with conventional blood pressure medications improves management of hypertension and reduces cardiovascular and stroke risks. *Hypertens. Res.: JSH*. 2016;39(5):277–292. <https://doi.org/10.1038/hr.2015.142>
25. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann. Intern. Med*. 2019;170(1):ITC1–ITC16. <https://doi.org/10.7326/AITC201901010>
26. Cutolo M. Circadian rhythms and rheumatoid arthritis. *Jt. Bone Spine*. 2019;86(3):327–333. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.09.003>
27. Cutolo M. Glucocorticoids and chronotherapy in rheumatoid arthritis. *RMD open*. 2016;2(1):e000203. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000203>
28. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 2014; 37 (Suppl 1), S81–S90. <https://doi.org/10.4158/EP12042.OR>
29. King AB, Clark D, Wolfe GS. Contribution of the dawn phenomenon to the fasting and postbreakfast hyperglycemia in type 1 diabetes treated with once-nightly insulin glargine. *Endocr Pract*. 2012;18(4):558–562. <https://doi.org/10.4158/EP12042.OR>

30. Kanat M. Is daytime insulin more physiologic and less atherogenic than bedtime insulin? *Med. Hypotheses*. 2007;68(6):1228–1232. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.10.037>
31. Wang JS, Lee IT, Lee WJ, Lin SD, Su SL, Tu ST, Lin SY, Sheu WH. The dawn phenomenon in type 2 diabetes: its association with glucose excursions and changes after oral glucose-lowering drugs. *TACD*. 2021;12, 20406223211033674. <https://doi.org/10.1177/20406223211033674>
32. Schafer KA. The cell cycle: a review. *Vet. Pathol*. 1998;35(6):461–478. <https://doi.org/10.1177/030098589803500601>
33. Cooper GM. *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963/>
34. Nygren P, SBU-group. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. What is cancer chemotherapy? *Acta Oncol*. 2001;40(2-3):166–174. <https://doi.org/10.1080/02841860151116204>
35. Lévi F, Focan C, Karaboué A, de la Valette V, Focan-Henrard D, Baron B, Kreutz F, Giacchetti S. Implications of circadian clocks for the rhythmic delivery of cancer therapeutics. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2007;59(9-10):1015–1035. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.11.001>

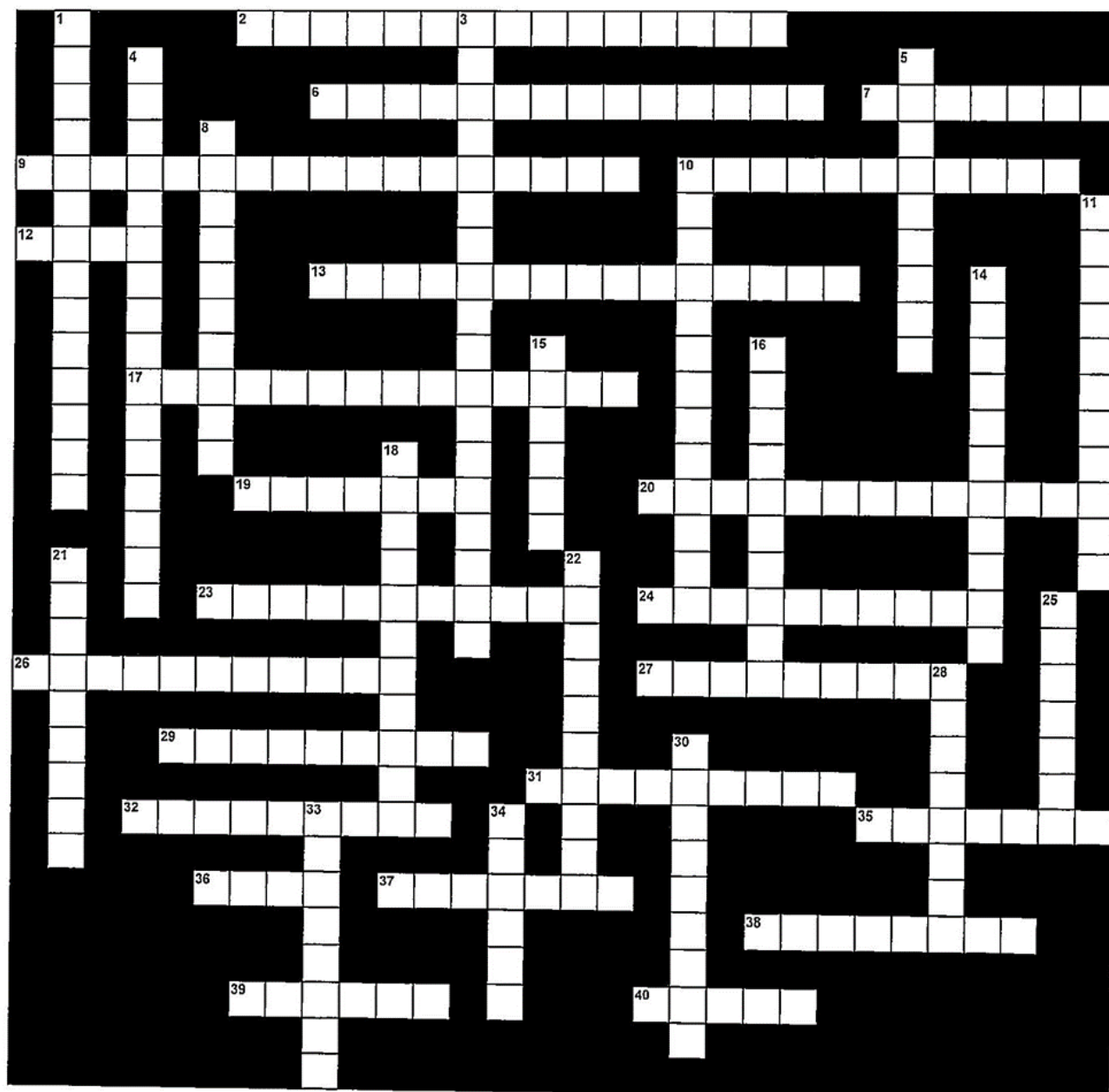


CRUCIOBIOQ

CRUCIBIOQ[®]

PROTEÍNAS QUE TRANSPORTAN OXÍGENO

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



HORIZONTALES

- 2.** Hemoglobinas de los invertebrados, son pigmentos circulantes (sangre o hemolinfa), contienen hierro, son rojas, están en anélidos, crustáceos, moluscos e insectos.
- 6.** Hormona glicoproteica que se produce por la reducción de la tensión de oxígeno en los tejidos (hipoxia tisular), su presencia estimula a las células madre a la producción de eritrocitos.
- 7.** Molécula que se une de una manera reversible a una proteína globular permitiéndole desarrollar una función específica. Hay un sitio perfectamente definido donde se une a la proteína de manera específica y selectiva. Normalmente, el sitio de unión de la proteína y esta molécula son complementarios, sólo cabe ése y no otro.
- 9.** Forma de la hemoglobina en la que la protoporfirina IX coordina un ión ferroso (Fe^{2+}), el que posee seis orbitales de coordinación; cuatro están ocupados por los nitrógenos de los grupos pirrol, el quinto por el nitrógeno de un residuo de histidina de la cadena peptídica, y el sexto está desocupado.
- 10.** Proteína transportadora de oxígeno en algunos organismos marinos; cuando está oxigenada, tiene color violeta y si está desoxigenada es incolora; el hierro está unido a la proteína directamente, en estado ferroso. Cada centro de unión tiene 2 átomos de fierro.
- 12.** Se conoce como el efecto _____ a la relación inversa que existe cuando la hemoglobina transporta mayor cantidad de H^+ y CO_2 proveniente de los tejidos y rumbo a los pulmones y riñones, está con muy poca afinidad por el oxígeno; mientras que cuando se excreta CO_2 y consecuentemente aumenta el pH, la proteína transporta más oxígeno.
- 13.** Se produce cuando la hemoglobina está en contacto con el aire, el fierro se encuentra oxidado y no puede transportar oxígeno.
- 17.** Se forma en el pulmón debido a que el oxígeno difunde desde el plasma hacia el interior de los glóbulos rojos y se combina con la hemoglobina. La reacción es reversible cuando la tensión de oxígeno es baja en los capilares de los tejidos. Este proceso está controlado por las concentraciones de oxígeno y de CO_2 .
- 19.** Molécula indispensable para la vida, pero debido a su poca solubilidad en agua no se puede transportar en el suero; en la hemoglobina un átomo de esta molécula ocupa la sexta posición de coordinación en torno al hierro.
- 20.** A mayor concentración de éstos, disminuye el pH y aumenta la concentración de CO_2 logrando que la hemoglobina pierda afinidad por el oxígeno. La curva sigmoidea se desplaza hacia la derecha, debido al efecto Bohr.
- 23.** Proteína que contiene cobre (II) y es la transportadora de oxígeno en la mayor parte de los moluscos y algunos artrópodos. Es de color azul intenso cuando está en su forma cúprica, en contraposición al estado cuproso en donde la molécula está desoxigenada y adquiere un color grisáceo.
- 24.** Proceso mediante el cual se elimina por pulmones o branquias el CO_2 que se produce por la oxidación de los alimentos.
- 26.** Aumenta debido a la fiebre o al ejercicio, debilita la unión del O_2 con la hemoglobina y favorece la liberación del O_2 de los tejidos.
- 27.** Es equivalente a la sangre en los crustáceos, su color es azul-verdoso debido a la presencia de hemocianina.
- 29.** Tripéptido que en presencia de la enzima específica da lugar a la reducción de los peróxidos, en el eritrocito ayuda a mantener la hemoglobina en el estado reducido con Fe^{2+} .
- 31.** Estructura química constituida por cuatro anillos pirrol, el nitrógeno de cada uno de estos anillos se une al fierro por enlace de coordinación.
- 32.** Cuatro átomos de este elemento químico unen a los grupos pirrol con el fierro para constituir al hemo, tanto en la mioglobina como en la hemoglobina.
- 35.** Órgano formado por tejido muscular; una de sus funciones es impulsar la sangre o la hemolinfa manteniendo el movimiento del fluido circundante el cual está constituido por agua, sales, proteínas, células en suspensión y pigmentos respiratorios.
- 36.** Grupo químico formado por 4 anillos pirrol y en el que el fierro forma parte de algunas proteínas, de esta manera la célula está protegida del daño oxidativo que ocasiona el metal cuando se encuentra libre.
- 37.** Elementos químicos que, en su estado de oxidación más bajo, posibilitan la unión del oxígeno a las proteínas.
- 38.** Tejido que requiere almacenar oxígeno para los períodos de demanda energética, proceso que se lleva a cabo mediante el acumulo de mioglobina.

39. Sangre de color púrpura debido a la ausencia de oxígeno.

40. Este tipo de sangre tiene más hemoglobina que la de la madre; por lo tanto, posee mayor afinidad por el O_2 , por lo que se favorece su captación a través de la placenta.

VERTICALES

1. Presente en las plantas, transfiere oxígeno (O_2) a las mitocondrias durante la respiración. Los nódulos de las raíces de las legumbres se asocian con bacterias que fijan nitrógeno para la síntesis de aminoácidos; mediante estos nódulos que contienen a esta hemoglobina se facilita la difusión de oxígeno a la cadena respiratoria bacteriana.

3. Se forma por la combinación del monóxido de carbono (CO) con la hemoglobina. Esta estructura no transporta oxígeno porque el monóxido de carbono también se une al grupo hemo. La afinidad de la hemoglobina por el CO es 200 veces mayor que por el O_2 .

4. Complejo proteico presente en la cadena transportadora de electrones, formado por varias subunidades, transporta electrones desde el citocromo c al oxígeno molecular para formar agua.

5. Aminoácido de la globina mediante el cual el fierro del grupo hemo, se une por uno de sus seis enlaces de coordinación a esta estructura.

8. Proteína monomérica que almacena oxígeno en los músculos de las especies animales.

10. Grupo de estructuras proteicas que tienen al hemo como grupo prostético.

11. Al igual que las catalasas permiten la oxidación del peróxido de hidrógeno (H_2O_2), sustancias tóxicas a la célula.

14. Proteína tetramérica que transporta oxígeno de los pulmones o de las branquias a los tejidos,

tiene una capacidad máxima de retener 6.03×10^{-5} moles de oxígeno; posee otra función, que es la de eliminar CO_2 de los tejidos.

15. Metal de transición que tiende a unir oxígeno, forma parte de la protoporfirina IX, la presencia de este metal explica el color rojo de la sangre.

16. Forma parte del grupo llamado especies reactivas del oxígeno, junto con peróxido y radicales hidroxilo, se generan a medida que el O_2 tiene reducciones univalentes, son responsables de la desnaturalización de la hemoglobina y de los componentes del eritrocito, al dañar a los lípidos de la membrana la conduce a lisis celular.

18. Función que se bloquea cuando ante una intoxicación con monóxido de carbono, reemplaza al oxígeno en la hemoglobina.

21. El oxígeno en su forma _____ se une al fierro reducido de la porfirina para ser transportado.


22. Tipo de anemia ocasionada por una alteración en las cadenas β de la hemoglobina debido a la sustitución de un glutamato por una valina, lo que ocasiona que cuando se desoxigena la proteína se torne insoluble y forme polímeros que impiden el transporte de oxígeno.

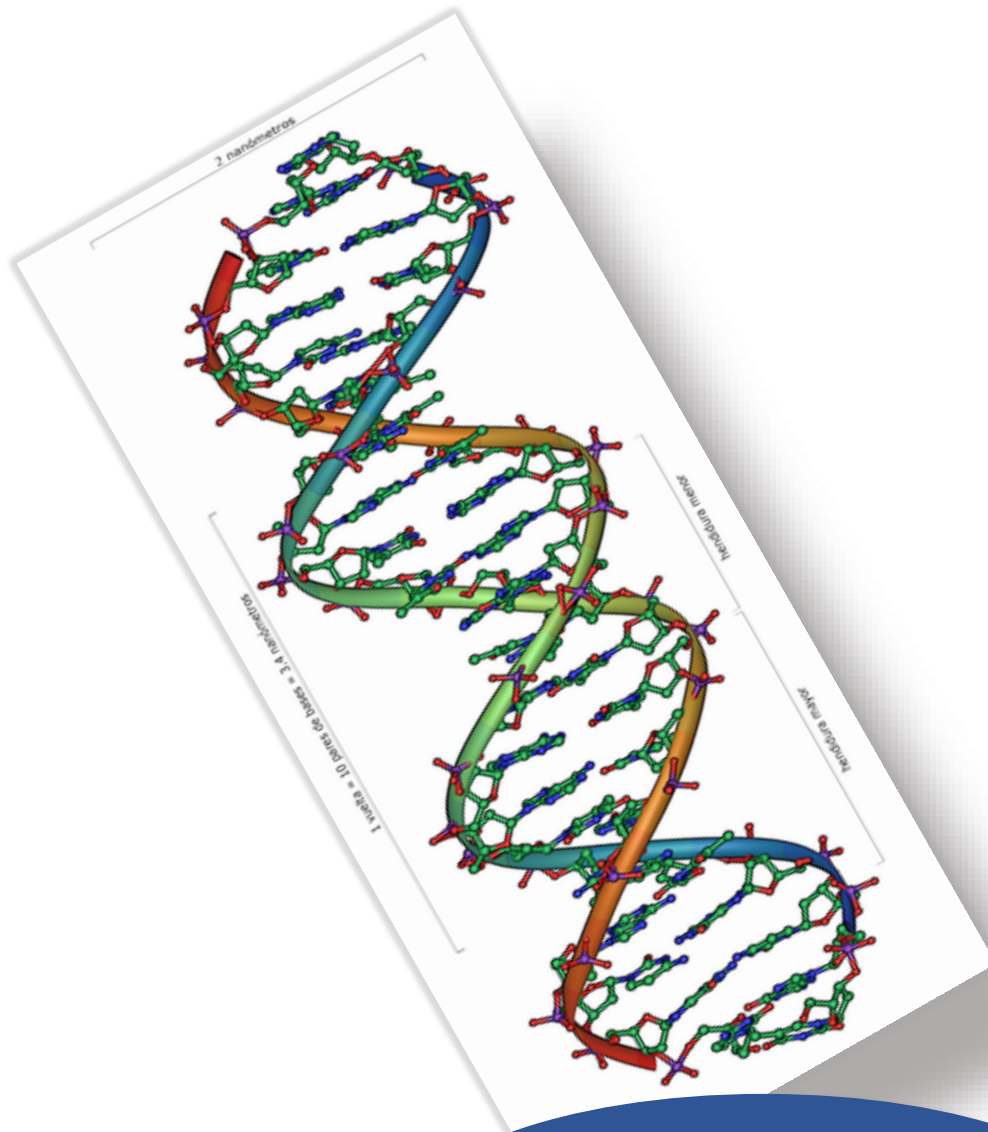
25. Estado iónico en el que el fierro del grupo hemo puede recibir al oxígeno.

28. Por la presencia del oxígeno, la sangre en este tipo de vasos es de color rojo brillante.

30. Tipo de curva que expresa el porcentaje de saturación de la hemoglobina con O_2 y que muestra que hay cooperatividad; la unión de la primera molécula de O_2 facilita la unión de la segunda, la segunda a la tercera y así sucesivamente hasta alcanzar la saturación.

33. Cadenas polipeptídicas participantes en la hemoglobina a las que se les pega un grupo hemo con un átomo de fierro, que es capaz de unirse reversiblemente al oxígeno.

34. Número máximo de oxígenos que puede transportar una molécula de hemoglobina a la vez. 



*ALGO MÁS QUE
CIENCIA*

ALGO MÁS QUE CIENCIA

ELUCIDAR LA ESTRUCTURA DE LA MOLÉCULA DEL DNA: UNA AVENTURA APASIONANTE

“La verdad raramente es pura y nunca es simple”.

Oscar Wilde

Los grandes descubrimientos científicos y los avances tecnológicos de mayor trascendencia son producto de la colaboración de grupos multidisciplinarios, mejor aún si estos grupos se conforman con expertos provenientes de diferentes instituciones y hasta de diferentes países. Idealmente, se entiende y acepta que sin este tipo de colaboración el avance de la ciencia es lento y a veces errático. Pero lograr esta colaboración no es fácil. Con frecuencia se olvida que los científicos son seres humanos que experimentan sentimientos comunes a todo mortal, y como en cualquier otro medio, a veces, esos sentimientos contaminan los ambientes de trabajo y entorpecen su funcionamiento. En su obra más reciente, [El Secreto de la Vida](#), Howard Markel hace un recuento apasionante de las circunstancias en las que se esclareció la estructura del DNA, y nos acerca a la faceta humana de los gigantes que lo hicieron posible.

El autor se centra en la vida y obra de James Watson, Francis Crick, Maurice Wilkins, y Rosalind Franklin y nos ofrece un interesante recuento de sus vidas y un retrato de sus personalidades dentro y fuera del laboratorio, documenta lo complejo de su relación, la visión que cada uno tenía de la estructura de la molécula del DNA, y el contexto histórico y social en el que llevaron a cabo su investigación. Para completar el panorama, el autor también incluye las contribuciones de otros grandes investigadores como Gregor Mendel, Oswald T. Avery, Erwin Chargaff, y Linus Pauling, entre otros, quienes con sus descubrimientos aportaron conocimiento crucial para completar el rompecabezas de la estructura de esta molécula. Finalmente, Markel nos deja ver que, cuando se juegan las fichas adecuadas, es posible mover voluntades, cambiar reglas, y crear opciones a modo para lograr un propósito, incluso en el medio científico.

El recuento de Markel inicia con Gregor Mendel y su increíble investigación sobre los rasgos hereditarios en plantas y chícharos. Hombre de grandes talentos, Mendel poseía conocimientos de física, agricultura y biología; en 1865 publicó las conclusiones de su investigación en las *Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn* (Actas de la Sociedad de Ciencias Naturales de Brünn). En ese documento, Mendel describía los patrones hereditarios como procesos específicos y predecibles, incluso desarrolló complejas fórmulas matemáticas para demostrarlo, pero la teoría dominante de esa época sostenía que las funciones corporales se regían por el balance de los cuatro humores del cuerpo (sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra). Las propuestas de Mendel tuvieron que esperar hasta 1900, cuando cuatro científicos, de forma independiente, verificaron sus resultados. De acuerdo con el autor, hoy se reconoce el magnífico trabajo de Mendel gracias a que Hugo de Vries (botánico holandés), Erich von Schermack-Seysenegg (agronomo austriaco), Karl Correns (botánico alemán), y William Jasper Spillman (economista agrario norteamericano), dieron todo el crédito de la primicia a Gregor Mendel.

El siguiente científico en el recorrido propuesto en *El Secreto de la Vida* es Johannes Friedridch Miescher (médico suizo) y su trabajo sobre la *nucleína*. La materia prima para las investigaciones de Miescher eran glóbulos blancos humanos y los obtenía aislándolos del líquido purulento que colectaba de las gasas provenientes de heridas infectadas. El pus era abundante porque en aquel entonces se creía que éste era un buen augurio de sanación. Mediante ingeniosas técnicas químicas de conservación, Miescher pudo aislar un precipitado rico en fósforo y ácido que sólo estaba presente en el núcleo de las células por lo que

lo llamó *nucleína*; hoy, a esa sustancia se le conoce como ácido desoxirribonucleico o DNA (por sus siglas en inglés). En 1871, Miescher publicó sus hallazgos en la revista *Medicinischem-chemische Untersuchungen* (Estudios de Medicina Química). Como consecuencia de estudios posteriores, Miescher informó que había muchas similitudes entre las nucleínas de diferentes especies de vertebrados. A partir de estudios realizados en esperma de salmón, sugirió que la nucleína podría ser la causa de la fertilización, pero, tiempo después, según relata el autor, Miescher mismo lo puso en duda porque, en su opinión "la nucleína era un elemento químicamente muy simple y con una capacidad muy limitada".

Markel también documenta el magnífico trabajo hecho por Oswald T. Avery junto con sus colaboradores (Colin Macleod y Maclyn McCarty), quienes en 1944 propusieron que el DNA era el elemento fundamental del *principio transformante* (así se referían al mecanismo mediante el cual una bacteria no patógena se transforma en virulenta) del *Pneumococcus* Tipo III y que "estos cambios químicamente inducidos en la estructura y función celular son *predecibles, de carácter específico, y transmisibles*". En otras palabras, Avery y sus colaboradores establecieron las bases para entender el papel del DNA en la codificación de la vida. En 1946, Avery y McCarty publicaron dos artículos más en los que confirmaban su hipótesis y planteaban argumentos sólidos para apoyar su teoría de que los genes estaban hechos con DNA. Sin embargo, Avery no logró explicar cómo funcionaba el DNA o cuál era su estructura atómica y, en consecuencia, su trabajo no tuvo el impacto que se hubiera pensado. Fue hasta 1952, cuando Alfred Hershey y Martha Chase publicaron el estudio conocido como el experimento Hersey-Chase o de "la licuadora" (así se le conoce porque usaron una licuadora comercial en el proceso), que se aceptó que el DNA era la molécula que dirigía la replicación celular.

Una figura imprescindible en este recorrido es Linus Carl Pauling y Markel documenta su vida y obra con detalle. Científico de incomparable talento y brillante intuición, seguro de sí mismo y personalidad arrolladora; entre otros logros, desarrolló un método para elucidar la estructura molecular de sustancias inorgánicas al que llamó modelo "estocástico" (viene del griego y significa "apuntar a un objetivo" o "probable"). Pauling, ayudado por Robert Corey, especialista en cristalografía de rayos X, analizaba los datos conocidos sobre la molécula de su interés y usaba esa información para armar un modelo tridimensional de esa molécula.

Markel también relata las dificultades y presiones que vivió Linus Pauling debido a su activismo antibélico. En esos años, los Estados Unidos de América y otros

países estaban inmersos en la paranoia de la guerra fría y Pauling fue acusado de tener ideas procomunistas; en consecuencia, fue investigado y acosado por el Comité contra Actividades Antiamericanas, y el FBI, entre otros. Además del repudio social provocado por estas acusaciones, durante un tiempo, al investigador se le negó el permiso para salir del país; esto limitó seriamente su interacción con otros científicos. La presión sobre Pauling se redujo considerablemente a partir de 1954, cuando se hizo público que se le había otorgado el Premio Nobel de Química, y no es que el malestar que provocaban sus críticas hubiera desaparecido, la razón del cambio fue que un premio es un premio y el Nobel es *el* premio. Quizá lo más lamentable fue que, en 1952, Pauling no pudo presentar su trabajo sobre la estructura molecular de las proteínas durante la conferencia organizada por la Royal Society de Londres. Además, Pauling había manifestado interés por el DNA y en particular sobre las fotos que se habían hecho en el King's College de esta molécula. Esa hubiera sido una gran oportunidad para que él, Wilkins y Franklin contrastaran ideas.

Otro actor importante en el recuento que hace Markel es Erwin Chargaff. De origen austriaco, Chargaff fue un hombre brillante. En su adolescencia ya hablaba cinco idiomas (griego, latín, francés, alemán e inglés) y era muy versado en historia, matemáticas, literatura, música, sabía "un poco" de física, y bastante de historia natural. Eligió estudiar química porque le pareció que en ese campo tendría mejores oportunidades de obtener un trabajo estable. Cuando la amenaza del nazismo se agudizó, Chargaff se mudó primero a París, donde estuvo dos años, y luego fue a los Estados Unidos de Norteamérica, para trabajar en el Departamento de Bioquímica de la Universidad de Columbia, específicamente en el Colegio de Médicos y Cirujanos. Ahí pasó varios años estudiando la química del sistema de coagulación de la sangre humana. Markel menciona dos factores que cambiaron los intereses científicos de Chargaff: el primero fue el histórico artículo de Avery (1944) sobre el factor transformante del DNA, y el otro fue la lectura del libro *¿Qué es la vida?*, de Erwin Schrödinger. Según Markel, este libro también fue significativo para Watson, Wilkins, y Crick. Chargaff pasó el resto de su vida estudiando el núcleo de la célula.

Entre 1944 y 1950, Chargaff desarrolló los métodos de cromatografía de partición y de espectrofotometría ultravioleta y los usó para cuantificar la proporción de las bases nitrogenadas del DNA de diferentes organismos. Sus hallazgos son conocidos como las Reglas de Chargaff, las que indican que, aunque cada especie tiene su propia proporción específica de las bases del nucleótido, invariablemente la cantidad de adenina es igual a la de timina, y la cantidad de guanina es igual

a la citosina; es decir A-T y G-C. Los hallazgos de Chargaff fueron determinantes para que Watson y Crick esclarecieran la estructura correcta del DNA.

En opinión de Markel, Chargaff no pudo comprender las implicaciones de sus descubrimientos porque, al contrario que Pauling, Watson y Crick, Chargaff no logró entender la estructura tridimensional de los átomos y moléculas que componen el DNA, y no tenía el conocimiento necesario para usar o interpretar las imágenes de la cristalografía de rayos X.

Respecto a Watson, Crick, Franklin, y Wilkins, Markel no hace concesiones y muestra sus capacidades y limitantes como especialistas en sus campos y como personas. Todo esto sin dejar de lado el apasionante recuento de las formas en que el rompecabezas del DNA se fue ensamblando.

El autor presenta a James D. Watson como un hombre ansioso por alcanzar el éxito y determinado a conseguirlo lo antes posible. Era irreverente, misógino, y engreído, pero tenía una gran habilidad para detectar una buena idea y trabajar en ella (aunque no fuera *su* idea), probarla, enriquecerla y, por qué no, hacerla suya. Y encontró algo que, de conseguirlo, podía garantizarle todo lo que anhelaba: desvelar los secretos del DNA, empezando por su estructura molecular.

Francis Crick era muy brillante, y así lo demostró cuando, al servicio de la oficina del Almirantazgo durante la Segunda Guerra Mundial (II GM), contribuyó al desarrollo de minas magnéticas y acústicas. Su naturaleza era menos irreverente que la de Watson, pero también era muy engreído; a diferencia del inquieto americano, era bueno con las matemáticas, y podía trabajar en un problema por horas, si éste le interesaba lo suficiente.

Maurice Wilkins era un científico muy capaz, pero, de acuerdo con el autor, carecía de habilidades sociales y tenía dificultades para comunicarse adecuadamente; esto no ayudaba a crear una imagen favorable de su persona. No le era fácil relacionarse con las mujeres, pero con sus colegas o estudiantes varones era paciente y muy generoso. Markel añade que Wilkins fue parte del grupo de científicos ingleses que participó en el proyecto Manhattan y que, al igual que Pauling, al terminar la II GM se manifestó abiertamente en contra de las armas nucleares, en consecuencia, fue acosado por el MI5 (Servicio Secreto Inglés) por varios años.

Según el autor, Rosalind Franklin era una joven científica excepcional, poseía un carácter firme y no le agradaba perder el tiempo en discusiones o conversaciones triviales. Era franca, directa, y muy meticulosa con su trabajo y al evaluar sus resultados. No le intimidaban ni la convivencia ni la competencia con sus contrapartes

masculinas, y no aceptaba ser tratada con condescendencia ni cedía a las presiones para avalar datos no verificados adecuadamente.

Los cuatro trabajaban en el DNA, pero en dos instituciones diferentes aunque con fuertes lazos entre sí: el King's College de Londres y los Laboratorios Cavendish del Departamento de Física de Cambridge; además, ambas instituciones tenían patrocinio del Consejo de Investigación Médica (CIM). Wilkins y Franklin pertenecían al King's College y ambos investigaban la estructura molecular del DNA usando la difracción por rayos X, pero, de acuerdo con Markel, cada uno seguía su propia ruta, sin coordinar sus esfuerzos.

Watson y Crick estaban adscritos a los Laboratorios Cavendish, Departamento de Física de Cambridge. Según el autor, desde el momento en que se conocieron se dieron cuenta de que se complementaban maravillosamente bien. Aunque tenían asignados otros proyectos, ambos tenían mucho interés en el DNA, así que le dedicaban todo el tiempo posible a estudiarlo. Aparentemente todo estaba bien, cumplían con sus asignaciones y trabajaban en el DNA, pero había un pequeño detalle: de acuerdo con la tradición británica, las líneas de investigación eran sagradas y desde 1947, la investigación del DNA era terreno del King's. Esto terminaría por generar un problema entre ambas instituciones. Watson y Crick optaron por una aproximación diferente a la que estaban usando en el King's: construir un modelo estocástico, como lo hacía Pauling, para encontrar la estructura de la molécula del DNA. Ellos sabían que la opinión de un experto en cristalografía podría facilitar su trabajo. Crick era buen amigo de Wilkins y por esta razón, los tres contrastaban ideas sobre el DNA con cierta regularidad. Pocas veces se acercaron a Franklin para pedirle su opinión porque ella era muy cauta y no hacía o aceptaba conclusiones fácilmente. Además, ella era de la opinión de que antes de construir modelos se debían tener suficientes datos experimentales. La actitud y opiniones de Franklin irritaban mucho a Watson y sus comentarios despectivos y misóginos hacia Franklin se agudizaban en consecuencia. Cuando sir W. L. Bragg, responsable del Cavendish, se enteró de que Watson y Crick estaban trabajando en el DNA, les ordenó no hacerlo más porque no quería tener dificultades con el King's; pero su instrucción no tuvo mucho efecto en los dos investigadores.

En el King's College las cosas tampoco iban bien. De acuerdo con el autor, Wilkins no toleraba la presencia de Franklin y menos aún que ella fuera tan independiente en su trabajo. Wilkins nunca entendió que Franklin era una colega y no su subalterna porque John Randall, Director del Departamento de Biofísica del King's College, nunca le explicó que él la había

contratado *específicamente* para que investigara el DNA y que le había ofrecido las mejores condiciones posibles para hacerlo. Esto incluía tener el mejor equipo; las mejores muestras de DNA; y el apoyo de Raymond Gosling, quien hasta ese momento había sido estudiante de Wilkins. Todo esto lo tenía Wilkins antes de la llegada de Franklin, por lo tanto, no es extraño que él se mostrara tan molesto con su presencia. Según Markel, Wilkins se enteró de este acuerdo muchos años después, al tropezar con cierta correspondencia entre Randall y Franklin. Markel concluye que probablemente Randall contrató a Franklin en esas condiciones para poner presión sobre Wilkins porque, si quería conservar el patrocinio del Consejo de Investigación Médica (CIM), necesitaba mostrarles resultados urgentemente. Por otro lado, Franklin no entendía por qué Wilkins era tan descortés con ella. En consecuencia, empezó un ciclo interminable de agravios y malentendidos: las actitudes prepotentes y poco amigables de Wilkins sacaban de quicio a Franklin, y ella no era precisamente diplomática para expresar sus ideas. Para todos era evidente que la antipatía era mutua y el malestar se incrementaba día a día.

Cuando la situación entre Franklin y Wilkins se volvió insostenible, ella decidió dejar el King's College y así lo comunicó a Randall. Ella estaba en el periodo de cierre de proyecto previo a una partida y ya había entregado buena parte de sus resultados, cuando sucedieron varias cosas importantes: en enero de 1953, Pauling anunció que estaba estudiando la estructura de la molécula del DNA y presentó a un grupo de colegas su propuesta. Para fortuna de Watson y Crick, este modelo tenía errores mayúsculos, pero conociendo a Pauling, éste no tardaría en darse cuenta de ellos. Esto obligó a Watson y a Crick a redoblar esfuerzos para tener la estructura correcta antes que Pauling. Y la suerte les ayudó dos veces: Primera, Wilkins, en un arrebatado, mostró a Watson una de las fotos de Franklin (la famosa foto #51), obviamente, sin autorización o conocimiento de ella; la foto fue reveladora para Watson porque de inmediato reconoció la forma de una estructura helicoidal; el tipo de estructura que él y Crick habían propuesto para el DNA. Segunda, Max Perutz les facilitó copia de un informe, dirigido al CIM, sobre el trabajo que Franklin y Gosling estaban haciendo en el King's College. Esta vez fue Crick el que reaccionó al ver los datos que ahí se consignaban.

Markel relata con lujo de detalles lo que sucedió a continuación: cómo unos minutos frente a la fotografía bastaron para que en la mente de Watson todo tomara su lugar; cómo él y Crick integraron esa información y la del informe para el CIM y construyeron un modelo tridimensional de la molécula que era compatible con todos los datos conocidos

hasta el momento; cómo, ante la posibilidad de ganarle la primicia a Pauling, Bragg y Randall, los responsables del Cavendish y el King's, respectivamente, hicieron a un lado el código de conducta entre investigadores y entre sus instituciones, y pusieron a disposición de Watson y Crick todo lo necesario para que terminaran su trabajo. Todo se resolvió en unas cuantas semanas, gracias a la foto #51, la excelente memoria, preparación e intuición de Watson, los conocimientos y habilidad de Crick, y el reporte dirigido al CIM.

Unas semanas después, Watson y Crick anunciaron que habían resuelto el problema de la estructura de la molécula de DNA y estaban listos para presentar su modelo a los colegas del Cavendish y del King's College. Con Pauling pisándoles los talones, tenían que actuar con rapidez. Tenían que hablar con Wilkins y con Franklin y tenían que publicar su trabajo lo antes posible. Se negoció con *Nature* para que el artículo de Watson y Crick se publicara en el siguiente número y para que, además, Wilkins, Stokes, y Wilson publicaran un trabajo complementario con sus resultados. Cuando Franklin se enteró de este acuerdo, pidió formalmente que también se publicaran sus resultados como complemento al trabajo de Watson y Crick; este trabajo incluía la famosa fotografía #51 y llevaba a R. G. Gosling como coautor. El coeditor de *Nature*, Lionel J. F. Brimble, era buen amigo de Bragg, así que aceptó que los tres trabajos se publicaran juntos en el siguiente número de *Nature*. Watson y Crick agradecieron, en una nota final de su artículo, a Franklin y a Wilkins por su ayuda con "datos experimentales no publicados"¹.

Quizá los editores de *Nature* obraron de buena fe al aceptar publicar los artículos con tanta premura, pero Markel ofrece argumentos para considerar que el artículo de Watson y Crick tenía, al menos, una deficiencia en su elaboración: faltan las referencias a información que sólo podía venir del trabajo de Franklin. Si el artículo hubiera sido sometido a la revisión por pares, quizá Watson y Crick hubieran tenido que darle el crédito correcto².

En el último capítulo de su libro, Markel nos lleva a dos sitios inesperados: la residencia de James Watson y las entrañas de los archivos de los premios Nobel y lo que ahí descubrió es sorprendente. El autor entrevistó a Watson y lo confrontó al menos en tres ocasiones sobre lo que sucedió con los datos de Franklin y el poco reconocimiento que ella había recibido. Watson reiteró el pobre concepto que tenía de ella como científica. Admitió que él había actuado de manera poco honorable al hacer uso de sus datos sin su permiso o al menos su conocimiento, pero en su opinión, ella no merecía el premio, ni el Nobel ni otro, porque no fue capaz de interpretar sus propios

datos. Markel reviró diciendo que Wilkins tampoco había podido interpretar los datos, ni los de Franklin ni los suyos propios, y que Wilkins había tenido frente a sí los datos de Franklin por mucho más tiempo que él (Watson) mismo. Watson respondió que habían apoyado a Wilkins con el Nobel porque "a todos nos caía bien". La confesión de Watson es un baño de agua fría.

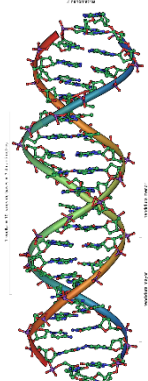
El Nobel no se otorga de manera póstuma y Franklin murió cuatro años antes de que sus colegas lo recibieran, pero lo sorprendente es que, de acuerdo con Markel, en los archivos del Nobel no hay constancia alguna de que alguien la hubiera postulado o buscado reivindicar su contribución al logro de Watson y Crick. Quizá esto no sorprende si se toma en cuenta lo dicho por Watson respecto a quién convenía que obtuviera el Nobel.

Mucho se ha cuestionado sobre si Franklin recibió el crédito que le correspondía o no. De acuerdo con Markel, Franklin no dijo sentirse agraviada de forma alguna. Parece que para ella, la nota de agradecimiento al final del artículo de Watson y Crick, la publicación de su trabajo junto con los de Watson y

Crick, y Wilkins y colaboradores, y saber que su trabajo se veía reflejado en la propuesta de sus colegas fue más que suficiente. De hecho, después de un tiempo, y ya con Watson y Wilkins fuera de la ecuación, ella desarrolló una buena amistad con Crick y su familia; incluso pasó con ellos parte de su convalecencia después de una cirugía dirigida a controlar el cáncer que padecía.

Finalmente, es inevitable para quien esto escribe, no hacerse algunas preguntas: ¿Cómo hubiera cambiado la historia si alguno de estos científicos extraordinarios hubiera aceptado sus limitaciones y, en consecuencia, hubiera buscado o aceptado las contribuciones de expertos en otros campos? ¿Hay lugar para "el juego limpio" entre pares e instituciones en un medio tan competitivo como lo es la ciencia, o es que "el fin justifica los medios"? ¿Hasta qué punto las filias y fobias personales afectan el desarrollo de un proyecto? Y las preguntas más interesantes: ¿Por qué, a pesar de tener los datos críticos frente a ellos, científicos como Wilkins, Franklin, Pauling, Chargaff mismo, no pudieron resolver el rompecabezas del DNA? ¿Por qué Watson y Crick sí pudieron hacerlo?

Lic. Rosa María Lozano Ortigosa
Edición de estilo REB



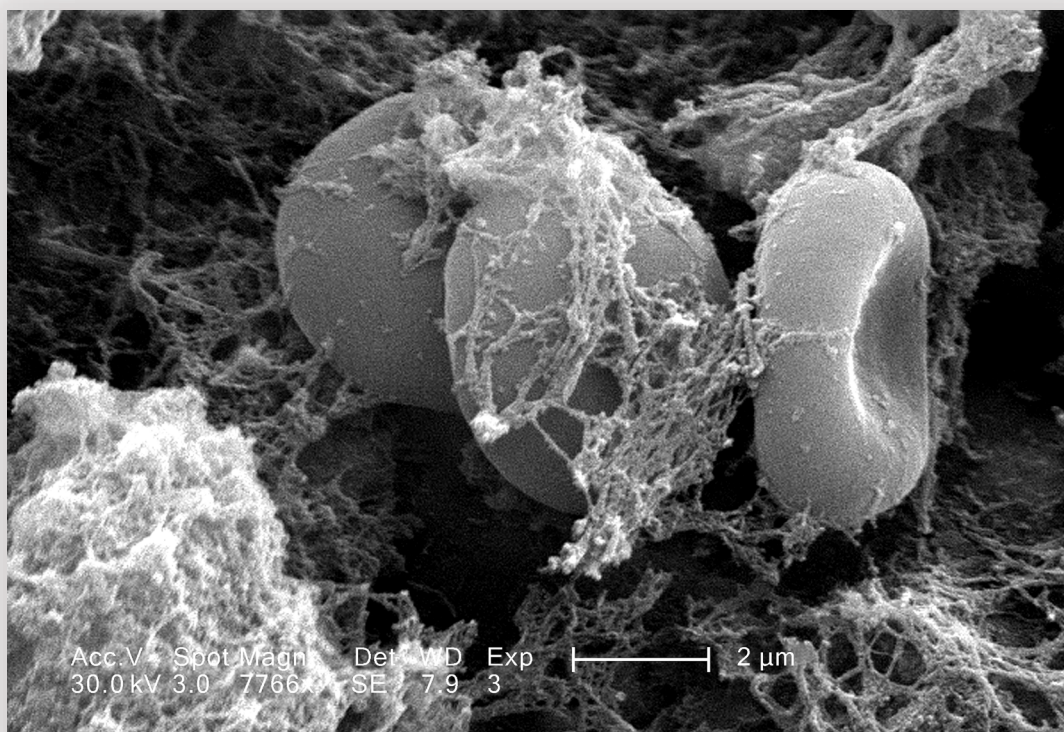
Markel, Howard. *The Secret of Life*. W. W. Norton & Company, Inc. 2021. Esta revisión se basó en *El Secreto de la Vida*, Edición en Español para Kindle. La Esfera de los Libros, S.L; 2022 ©Howard Markel ISBN: 978-84-1384-455-8 (epub).

Howard Markel es doctor en Medicina, profesor distinguido George E. Wantz de Historia de la Medicina y director del Centro para la Historia de la Medicina en la Universidad de Michigan. También es profesor de Psiquiatría, Pediatría, Enfermedades Transmisibles y de Gestión y Políticas Sanitarias. Ha escrito sobre múltiples temas relacionados con la ciencia y la medicina. Colabora habitualmente en medios como *The New York Times* o *The New York*.

Notas:

¹Aquí se pueden leer los tres artículos publicados el 25 de abril de 1953 en la revista *Nature* <https://www.mskcc.org/teaser/1953-nature-papers-watson-crick-wilkins-franklin.pdf>

²Aquí se puede consultar una versión *anotada* del artículo de Watson y Crick. <https://annex.exploratorium.edu/origins/coldspring/printit.html>

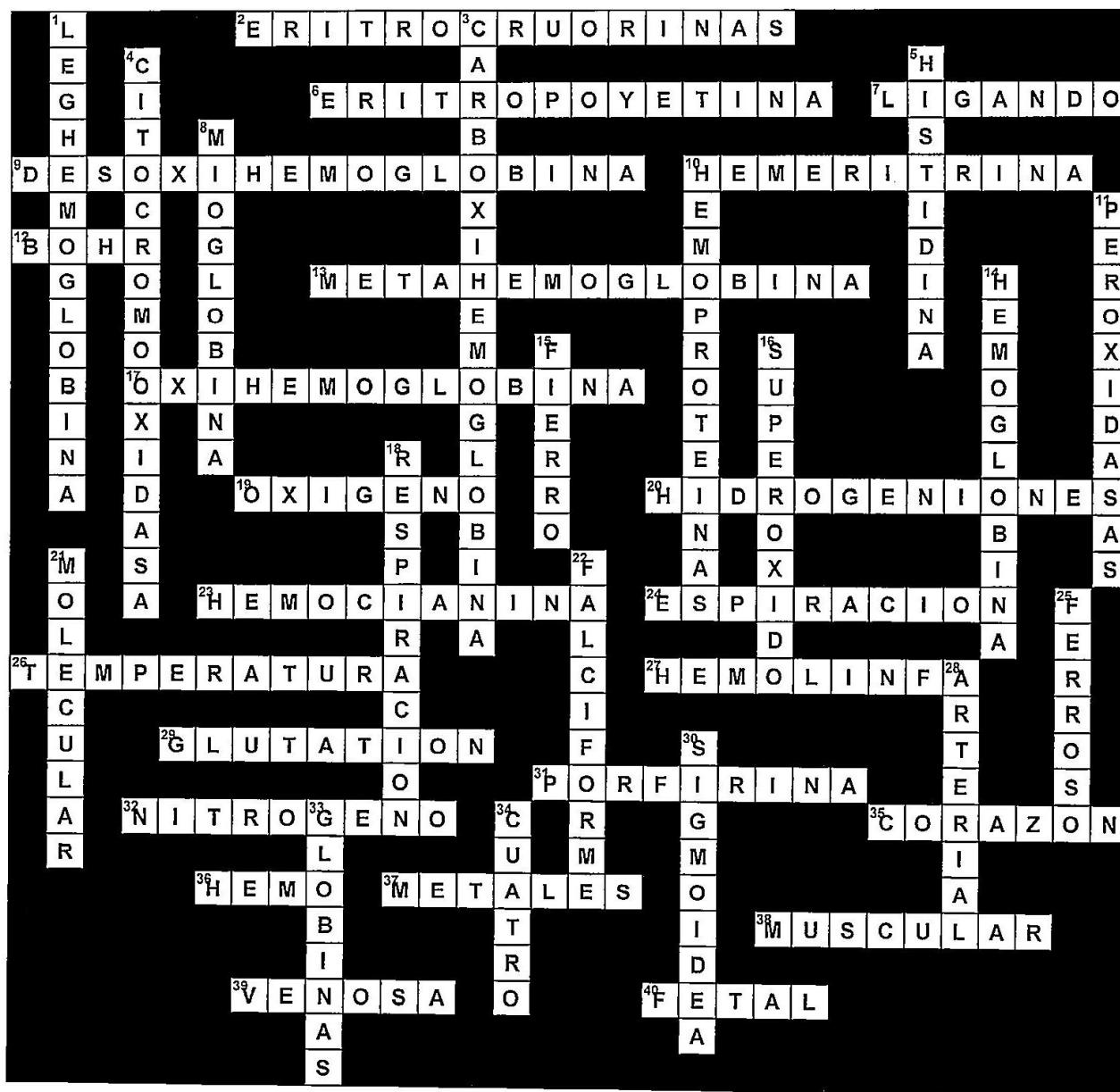


SOLUCIÓN AL CRUCIOBIOQ

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ[®]

PROTEÍNAS QUE TRANSPORTAN OXÍGENO

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





AVISOS



Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C.

FUNDADA EN 1957

SACRAMENTO NO. 413
COL. INSURGENTES BORJA
DEL. BENITO JUÁREZ C.P. 03100
CDMX

TEL. Y FAX: 56225742
HTTP://SMB.ORG.MX

CORREO ELECTRÓNICO: administracion@smb.org.mx

13 de mayo del 2023

Estimados Socios Numerarios

La Mesa Directiva de la Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C., conforme a lo estipulado en el artículo 67 incisos a) y b) de los estatutos vigentes, convoca a su membresía a proponer a una socia(o) numeraria(o) como candidato convenido al puesto de Vicepresidente y otro de Subsecretaria(o) de la Mesa Directiva de esta Sociedad, así como hasta dos candidatas(os) convenidos para ocupar los puestos de Vocales (dos) en la Comisión de Admisión para el bienio 2023-2025. Favor de enviar dichas propuestas por escrito a la Mesa Directiva consistiendo en la aceptación firmada por la candidata(o) acompañada de un breve resumen curricular.

Favor de enviar las propuestas a: votaciones@smb.org.mx

Asimismo, se convoca a la **Primera Asamblea General Ordinaria** para el día **13 de junio del presente año, a las 18 horas**, vía zoom*, con el fin de cerrar oficialmente la lista de candidatos, abrir el periodo de votación y convocar a la **Segunda Asamblea General Ordinaria** para el **7 de agosto del 2023 a las 18 horas**, vía zoom*, para llevar a cabo las elecciones.

El orden del día para la Primera Asamblea General Ordinaria del 13 de junio será el siguiente:

- 1) Lectura de la Sesión anterior.
- 2) Dar a conocer la lista de candidatas(os) para ocupar los puestos de Vicepresidente y Subsecretaria(o) y miembros de la Comisión de Admisión para el bienio 2023-2025, que fueron propuestos por la membresía en respuesta a la Convocatoria emitida el 13 de mayo del 2023, por parte de la Mesa Directiva de la Sociedad.
- 3) Registrar candidatas(os) adicionales en caso de que la Asamblea los proponga.
- 4) Elección de tres escrutadores, que llevarán a cabo el conteo de votos durante el proceso de votación.
- 5) Cierre oficial de la lista de candidatos propuestos.
- 6) Abrir el periodo de votación para elegir al Vicepresidente y al Subsecretario de la Mesa Directiva así como a los miembros de la Comisión de Admisión de la Sociedad. Solamente se tomarán en cuenta los votos que se reciban antes de las 00:00 (cero) horas del 7 de agosto, en que se efectúe la Segunda Asamblea General Ordinaria.
- 7) Convocatoria a la Tercera Asamblea General Ordinaria de asociados de la Sociedad Mexicana de Bioquímica A.C., en la cual se darán los informes finales técnicos y financieros del bienio 2021-2023, así como la toma de posesión de la nueva Mesa Directiva, que se celebrará el **25 de agosto de 2023 a las 18:00 horas** en el Auditorio Antonio Peña Díaz en el Instituto de Fisiología Celular de la UNAM.

La Mesa Directiva Bienio 2021-2023

*Las ligas para las reuniones vía zoom, se enviarán a los socios numerarios la semana anterior de la fecha programada



CURSO
Transducción de señales

DIRIGIDO A:
Estudiantes de licenciatura y posgrado en Ciencias Bioquímicas, Biomédicas, Biológicas y de la salud; profesores, investigadores y profesionales de las ciencias de la salud interesados en la temática

12 a 15 de junio 2023
Unidad de Seminarios,
FES Iztacala UNAM

COSTOS	
Estudiantes licenciatura	\$750.00
Estudiantes posgrado	\$1,000.00
Posdoctorantes	\$1,500.00
Otros profesionales de la salud (académicos e investigadores)	\$2,000.00

¡INSCRÍBETE!



bit.ly/transduccion

Requisito para CONSTANCIA: 80% de asistencia

 Facultad de Estudios Superiores
IZTACALA

 **DEU**
Iztacala

 **UAGro**

 **CICESE**

 **SMB**



SOCIEDAD MEXICANA DE BIOQUÍMICA

VII CONGRESO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR DE BACTERIAS



Imagen de microbioma humano, como lo hubiera pintado Diego Rivera generada con Dall-E de OpenAI

8 AL 12 DE OCTUBRE 2023
SAN MIGUEL DE ALLENDE, GUANAJUATO



ENVÍO DE RESÚMENES

31 de mayo 2023



INSCRIPCIÓN CUOTA BAJA

31 de mayo 2023



Reservación de Hotel Sede

12 de junio 2023

Áreas del congreso:
Biología Molecular
Genética y Genómica
Fisiología y Metabolismo
Ecología
Evolución
Biodiversidad
Agentes antimicrobianos
Resistencia
Interacción con hospedero

Más información en:
bacterias@smb.org.mx

Comité Organizador:
Lourdes Girard, CCG-UNAM
Luis D. Alcaraz, FC-UNAM
Ángel Andrade Torres, FM-UANL
Alma López García, FCQ-BUAP



<https://genomica.fciencias.unam.mx/bacteriasmb/>





Revista de Educación Bioquímica (REB) 42(2): 115-117, 2023

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

La Revista de Educación Bioquímica (REB) está 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 sometan a evaluación para su posible publicación no deben de haberse presentado ni total ni parcialmente en otras publicaciones.

Se aceptan contribuciones originales con estricto contenido científico en forma de artículos de investigación, revisión, crítica y análisis, así como otras comunicaciones relacionadas con diversas formas de estimular el aprendizaje de la bioquímica que pudieran servir de apoyo a investigadores, profesores y alumnos desde nivel medio superior hasta posgrado, en aspectos de investigación, académicos y actualización.

Las contribuciones deben ajustarse a los siguientes lineamientos editoriales:

- Artículos de investigación, revisión, crítica y análisis.**
 - 1) **Portada.** En el primer párrafo, incluir el título, el cual debe de ser claro, simple y atractivo, evitar las abreviaturas o en su caso, definirlos al inicio del texto. En el segundo párrafo, incluir los nombres completos de los autores, iniciando por el nombre propio completo. A cada autor se le asignará un número. En el tercer párrafo, detallar la afiliación de los autores, indicar departamento, ciudad, estado, país y la dirección de correo electrónico del autor responsable. En el cuarto párrafo, proponer un título breve, con un máximo de 60 caracteres.
 - 2) **Resumen.** Incluir dos resúmenes, uno en español y otro en inglés (Abstract) de no más de 350 caracteres cada uno.
 - 3) **Palabras clave.** Proporcional de tres a seis palabras clave en español e inglés.
 - 4) **Texto.** Escribir el artículo 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 más de página. Presentar las figuras y tablas separadas del texto.
 - 5) **Referencias.** Se indican en el texto con números entre paréntesis, de acuerdo con su orden de aparición. Las referencias se enlistarán al final del trabajo por orden numérico de aparición en el texto y deben incluirse en el formato "Vancouver", ejemplos:
 - Artículo. Autor es. Título del artículo. Abreviatura internacional de la revista. Año, volumen (número), página inicial final del artículo. Ejemplo: Davies J, Rowley J. Enhancing the customer experience. *Business Res*. 2005; 36(5): 350-7.
 - Libro completo. Autor es. Título del libro. Edición. Lugar de publicación. Editorial, año. Ejemplo: Bell J. Doing your research project 5th ed. Maidenhead: Open University Press, 2005.
 - Capítulo de libro. Autor es. del capítulo. Título del capítulo. Editor del libro. Título del libro. Lugar de publicación. Editorial, año. Página inicial final del capítulo. Ejemplo: Franklin AW. Management of the problem. In: Smith SM, editor. *The maltreatment of children*. Lancaster: MTP, 2002. p. 83-95.
- Figuras y Tablas.** Las figuras se deben presentar separadas del texto del artículo ya sea en formato "jpg" o integradas en un archivo de "Power Point" o de "Word". Las figuras pueden presentarse en colores, con fondo y sombreado. Enviar las tablas en "Word", sin formatos especiales y separadas del texto del artículo.

INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES

ГОДАРОКАДОКЕ?

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

La Revista de Educación Bioquímica (REB) está 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 sometan a evaluación para su posible publicación no deben de haberse presentado ni total ni parcialmente en otras publicaciones.

Se aceptan contribuciones originales con estricto contenido científico en forma de artículos de investigación, revisión, crítica y análisis, así como otras comunicaciones relacionadas con diversas formas de estimular el aprendizaje de la bioquímica que pudieran servir de apoyo a investigadores, profesores y alumnos desde nivel medio superior hasta posgrado, en aspectos de investigación, académicos y actualización.

Las contribuciones deben ajustarse a los siguientes lineamientos editoriales:

I. Artículos de investigación, revisión, crítica y análisis

1) Portada. En el primer párrafo, incluir el título, el cual debe de ser claro, simple y atractivo; evitar las abreviaturas o en su caso, definir las al inicio del texto. En el segundo párrafo, anotar los nombres completos de los autores, iniciando por el nombre propio completo. A cada autor se le asignará un número arábigo, escrito entre paréntesis, para indicar su afiliación. En el tercer párrafo, detallar la afiliación de los autores; indicar departamento, institución, ciudad, estado, país y la dirección de correo electrónico del autor responsable. En el cuarto párrafo, proporcionar un título breve, con un máximo de 60 caracteres.

2) Resumen. Incluir dos resúmenes; uno en español y otro en inglés (Abstract) de no más de 350 caracteres cada uno.

3) Palabras clave. Proporcionar de tres a seis palabras clave en español e inglés.

4) Texto. Escribir el artículo 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. Presentar las figuras y tablas separadas del texto.

5) Referencias. Se indicarán en el texto con números entre paréntesis, de acuerdo con su orden de aparición. Las referencias se enlistarán al final del trabajo por orden numérico de

aparición en el texto y deben incluirse en el formato "Vancouver", ejemplos:

- Artículo: Autor/es. Título del artículo. Abreviatura internacional de la revista. Año; volumen (número): página inicial-final del artículo. Ejemplo: Dawes J, Rowley J. Enhancing the customer experience: contributions from information technology. J Business Res. 2005; 36(5):350-7.
- Libro completo: Autor/es. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. 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. Ejemplo: Franklin AW. Management of the problem. En: Smith SM, editor. The maltreatment of children. Lancaster: MTP; 2002. p. 83-85.

Nota: En todos los casos, si fueran varios autores, separar los nombres con coma.

6) Figuras y Tablas. Las figuras se deben presentar separadas del texto del artículo ya sea en formato "jpg" o integradas en un archivo de "Power Point" o de "Word". Las figuras pueden presentarse en colores, con fondo y sombreado. Enviar las tablas en "Word", sin formatos especiales y separadas del texto del artículo.

Numerar figuras y tablas con arábigos. Presentar las leyendas y los pies de figuras en una hoja aparte, después de las referencias.

En las leyendas y pies de página usar la palabra completa: Ejemplo: Figura 1. En esta figura se describe... Dentro del texto, las tablas o figuras deberán mencionarse con minúsculas, la palabra completa y sin paréntesis. Las referencias para las figuras deberán citarse con la abreviatura, la primera letra con mayúscula y entre paréntesis (Fig. 2); para las tablas, usar la palabra completa, la primera letra mayúscula y escribirla entre paréntesis (Tabla 2).

Nota: Las figuras y las tablas se reducirán a la mitad o a un cuarto de las dimensiones de una hoja tamaño carta; por lo tanto, 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, de ser necesario, obtener el permiso para su publicación en la REB.

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.

Los manuscritos serán evaluados por al menos tres revisores seleccionados por el Comité Editorial a quienes se les enviará el trabajo con los autores en anónimo; los revisores también permanecerán anónimos para los autores y entre ellos. Los revisores opinarán sobre la relevancia del trabajo en un lapso no mayor a 30 días naturales.

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 general, el Editor en Jefe enviará las evaluaciones al autor responsable para que incorpore en el manuscrito las observaciones o en su caso, manifieste su opinión sobre las observaciones de los revisores que considere discutibles. El manuscrito corregido por los autores deberá ser devuelto a la REB, en un lapso no mayor a 30 días naturales; si el manuscrito es recibido de forma extemporánea, se le considerará como si estuviera siendo 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 evaluación.

II. Otras comunicaciones incluyen resúmenes y comentarios a artículos científicos, problemas teóricos, ejercicios prácticos, juegos didácticos, avisos de reuniones académicas o cursos, información científica o académica de interés general, cartas al editor, homenajes a científicos destacados, colaboraciones culturales o literarias, entre otras. En estos casos:

- 1) El contenido deberá ser desarrollado en forma resumida y de manera explícita.
- 2) Se aceptará un máximo de 10 referencias, mismas que se citarán como se indica en el inciso I-5. Se podrán incluir hasta tres figuras o tablas conforme a lo descrito en el inciso I-6.

Enviar, como archivos adjuntos, los archivos electrónicos del trabajo a publicar a la Revista de Educación Bioquímica (reb@bq.unam.mx), con copia al Editor en Jefe (jcalder@cinvestav.mx), a partir de la dirección de correo electrónico del autor responsable; esta dirección será considerada como la dirección oficial para la comunicación con los autores. El autor responsable deberá indicar su adscripción con teléfono, dirección electrónica y postal para comunicaciones posteriores.

En el texto del mensaje se deberá solicitar la evaluación del artículo o la contribución para su posible publicación en la REB, el título del trabajo, 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 aclarar que el trabajo no ha sido enviado a otra revista para su evaluación (ni en forma total ni parcial) y que el mismo no está en proceso de publicación en otra revista o en otro tipo de publicación. De igual manera se debe manifestar que no existe conflicto de intereses entre los autores que envían el trabajo. Una vez aceptado el trabajo, las pruebas de galera se enviarán al autor responsable para su aprobación o corrección.

Los manuscritos que no cumplan con las Instrucciones para Colaboradores de la REB no serán aceptados para su revisión.



REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA (REB), Volumen 42, Número 2, junio de 2023, 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: Rosa María Lozano Ortigosa. Disponible en marzo del 2023. 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.

REB 2023 VOL. 42 No. 2 JUNIO 2023
ISSN 1870-3690