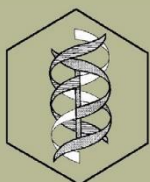


Revista de Educación Bioquímica

REB 2024



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 ARECHAVALETA 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
de 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.

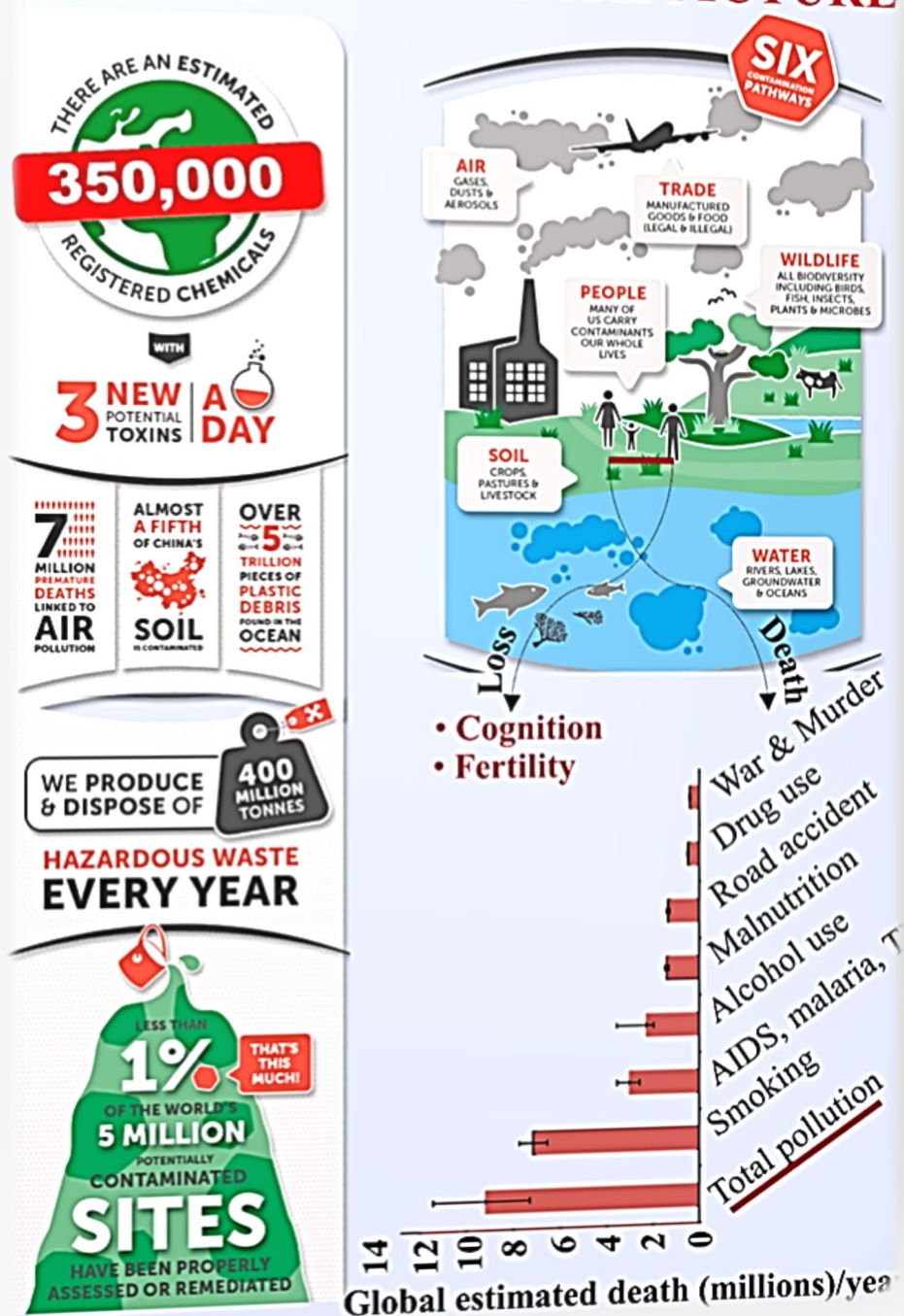
REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA (REB), Volumen 43, Número 3, septiembre de 2024, publicación trimestral, editada por Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C., Avenida Universidad No. 3000, Colonia Universidad Nacional Autónoma de México, Delegación Coyoacán, C.P. 04510. Ciudad de México, 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: José Víctor Calderón Salinas. ISSN: 1870-3690 y Reserva de derechos al Uso Exclusivo No. 04-2024-071110363800-102; ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Diseño: Rosa María Lozano Ortigosa. Disponible en septiembre de 2024. 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	133		
CONTENIDO	134		
EDITORIAL			
¿Y la contaminación del agua?	135	PROBLEMA BIOQUÍMICO	
<i>José Víctor Calderón Salinas</i>		Cinética de producción de H₂S	184
<i>Rafael Camacho Carranza</i>		por la cistationina β-sintasa de	
		<i>Trypanosoma cruzi</i>	
		<i>Jerónimo Gonce</i>	
		<i>César Pastrana-Pineda</i>	
		<i>Noé López</i>	
		<i>Rusely Encalada</i>	
		<i>Josué Arturo Velázquez-Moyado</i>	
		<i>Javier A. Belmont-Díaz</i>	
ARTÍCULOS			
Origen y evolución de las rutas metabólicas	141	ALGO MÁS QUE CIENCIA	
<i>Grisel Córdova-Villalba</i>		Oppenheimer, ¿un nuevo Prometeo?	189
<i>Arturo Becerra</i>		<i>Rosa María Lozano Ortigosa</i>	
TRIM25: un regulador transcripcional, postranscripcional y postraduccional desregulado en cáncer	151	SOLUCIÓN AL CRUCIOBIOQ	
<i>Eva Guadalupe Palacios-Serrato</i>		El papel metabólico de las enzimas	194
<i>Karen Haidee Medina-Abreu</i>		<i>Yolanda Saldaña Balmori</i>	
<i>Enrique Oropeza-Martínez</i>			
<i>Marina Macías-Silva</i>		SOLUCIÓN AL PROBLEMA	
<i>Ángeles C. Tecalco-Cruz</i>		BIOQUÍMICO	
Las S-RNasas: T2 ribonucleasas especializadas en evitar la autofe-	166	Cinética de producción de H₂S	196
cundación en angiospermas usando		por la cistationina β-sintasa de	
mecanismos diversos que van más		<i>Trypanosoma cruzi</i>	
allá de su actividad de ribonucleasa		<i>Jerónimo Gonce</i>	
<i>Emilio García-Caffarel</i>		<i>César Pastrana-Pineda</i>	
<i>Javier Andrés Juárez-Díaz</i>		<i>Noé López</i>	
		<i>Rusely Encalada</i>	
		<i>Josué Arturo Velázquez-Moyado</i>	
		<i>Javier A. Belmont-Díaz</i>	
OTRAS COMUNICACIONES		Ni para el plato ni para la venta	201
CRUCIBIOQ		<i>María del Rosario Cruz Nieto</i>	
Papel metabólico de las enzimas	180	Instrucciones para los	
<i>Yolanda Saldaña Balmori</i>		colaboradores de la Revista de	204
		Educación Bioquímica	

Chemical pollutant: Global **PICTURE**



EDITORIAL

¿Y la contaminación del agua?

EDITORIAL

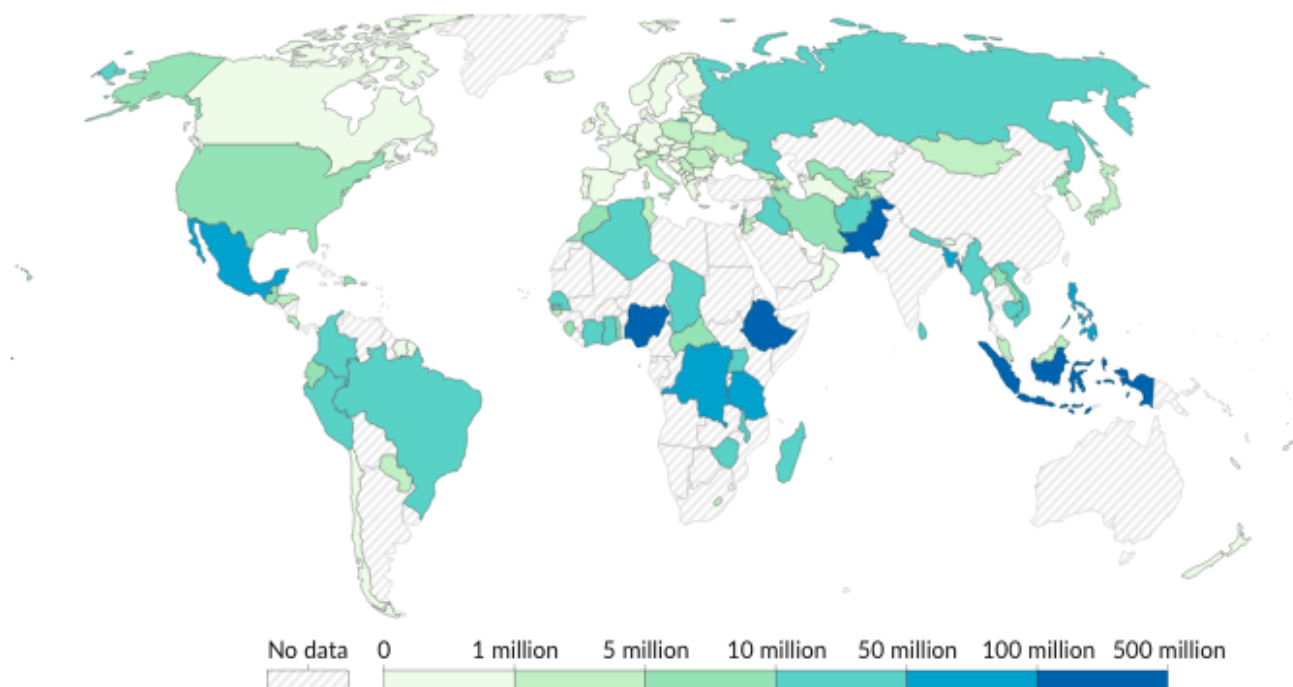
¿Y LA CONTAMINACIÓN DEL AGUA?

*M*ucho se habla sobre la falta de agua, su uso inadecuado, los cambios climáticos, las sequías y las lluvias intensas en diferentes partes del planeta. Sin embargo, poco se menciona que el agua disponible se encuentra, de una u otra forma, contaminada de manera física, química o biológica. Esto agudiza la reducción de su disponibilidad, no solo por la falta de agua, sino porque la disponible se encuentra en gran medida no apta para consumo humano. Lograr una condición potable es muy complicado y costoso,

aún con el notable desarrollo de técnicas para la detección de contaminantes, métodos de biorremediación de los mantos acuíferos y procesos de purificación.

La mayor parte del agua del planeta no es potable, incluso la llamada agua dulce de lagos, lagunas, ríos, arroyos, aguas subterráneas y ojos de agua que brotan de las montañas lejanas a la actividad humana. Todos esos mantos acuíferos se encuentran con diferentes contaminantes “naturales”, por así llamar

Personas sin acceso a agua potable libre de gérmenes y contaminantes prioritarios, 2022



WHO/UNICEF Joint Monitoring Programme for Water Supply, Sanitation and Hygiene (JMP) (2024)
OurWorldinData.org/water-access <https://ourworldindata.org/clean-water>

a los no producidos o incrementados por la actividad humana.

De manera “natural”, el agua se contamina de múltiples formas: a su paso por el aire, cuando llueve; con los suelos a medida que se escurre o corre por las laderas; y cuando atraviesa los mantos acuíferos o corre por el subsuelo. Una buena parte de los contaminantes son los compuestos polares que se disuelven en el agua, propios de las características de suelos o el aire, entre ellos sales orgánicas e inorgánicas. La ingesta de algunos compuestos en di-

agua o que llegan al agua al separarse del organismo, tales como hojas y ramas de plantas o piel y excretas de animales silvestres, entre muchos ejemplos. Estos residuos pueden contener compuestos tóxicos o generarlos mediante la irradiación solar y reacciones bioquímicas con otros compuestos en el agua, o descomponerse (pudrirse) por la acción de microorganismos presentes en el agua o en la propia materia orgánica que en el agua encuentra condiciones de crecimiento y productos de su metabolismo. El crecimiento de plantas o animales en el agua también produce contaminantes y adicionalmente agota nutrientes, estresando a otras plantas y animales que responden con la secreción o excreción de compuestos de defensa que contaminan el agua y que se convierten en tóxicos para el ser humano.

La presencia de microorganismos en el agua es una contaminación “natural”, pero también antropogénica, que puede disminuir o aumentar por la presencia de nutrientes y oxígeno, lo que contribuye y aumenta la propia contaminación del agua con desechos orgánicos que se producen al descomponerse por hidrólisis, oxidación, rupturas heterolíticas y homolíticas, como efecto de las condiciones atmosféricas. La propia acción del agua en la disolución y en un efecto circular por la acción microbiana de bacterias, levaduras, hongos y microalgas, genera metabolitos que pueden ser aprovechados por otros



El lago Baikal, sudeste de Siberia, Rusia, es el más antiguo y profundo del mundo. Contiene 23,600 km³ de agua, lo que equivale al 20% del agua dulce no helada de todo el planeta y está seriamente contaminado.

solución no causa daños en ciertas concentraciones (sodio, potasio, calcio, magnesio); incluso la presencia de algunos de ellos puede ser benéfica y necesaria, dado que el agua sin sales (destilada) también es nociva para el organismo. Sin embargo, la presencia de estos mismos elementos a concentraciones elevadas puede causar daños agudos y crónicos.

Por otra parte, hay otros compuestos como el plomo, arsénico, mercurio y cadmio que son tóxicos aún a bajas concentraciones. Adicionalmente, el pH, la osmolaridad y la fuerza iónica pueden hacer que el agua no sea apta para su consumo, aumentando o disminuyendo los compuestos solubles. Reducir o retirar estos compuestos polares implica costosos procesos de filtración, destilación, ósmosis inversa, entre otros.

Otros contaminantes son los residuos orgánicos provenientes de plantas o animales que crecen en el

“Estudio de UNAM revela nivel de contaminación del agua en La Laguna”

El siglo de Torreón / Fabiola P Canedo 21 mar 2022 - 07:21

Expertos de UNAM señalan que el agua de la región está cargada de plomo, fluoruro y arsénico. El documento advierte que en cinco municipios de Coahuila y 25 de Durango, existe algún grado de afectación por la presencia de arsénico y/o fluoruro en el agua subterránea. Señalan que la mayor problemática de la calidad de las aguas subterráneas se debe a la presencia de manganeso, hierro, plomo, cromo, mercurio, fluoruro, arsénico, cloruros, sulfatos, y bacterias coliformes por infiltración de aguas negras.

El agua de la Comarca Lagunera, al norte de la República Mexicana, contiene plomo, mercurio y arsénico, entre otros contaminantes, que deben ser removidos para hacerla apta para el consumo.

microorganismos en el complejo ecosistema o que pueden ser nocivos a microorganismos, plantas y animales que viven en o del agua. Algunos de estos microorganismos y sus metabolitos en concentraciones elevadas impactan al sistema gastrointestinal y eventualmente a otros órganos y sistemas del organismo humano, convirtiéndose en toxinas francamente patogénicas.

Así mismo, la existencia de actividad microbiana afecta la presencia o ausencia de componentes en el agua, aumentando la disolución de moléculas, algunas de las cuales pueden ser tóxicas, y disminuyendo aquellas necesarias para el adecuado crecimiento y desarrollo del ecosistema y su delicada y compleja homeostasis.

Como si la contaminación “natural” no fuera suficiente para evitar que el agua sea adecuada para el consumo humano, le debemos sumar, o mejor dicho multiplicar, la contaminación antropogénica, que termina por generar una espiral viciosa y hasta ahora siempre ascendente. La contaminación causada por los humanos pasa por sus actividades fisiológicas y su mal manejo, las cuales con mucha frecuencia pueden contener patógenos. El bióxido de carbono en la expiración del proceso respiratorio fisiológico ya es un contaminante *per se*, ahora agregue el mal manejo o la expulsión de excretas al aire libre: materia fecal, fluidos urinarios, saliva, expectoración pulmonar y nasofaríngea, todas ellas frecuentemente conteniendo bacterias, virus y parásitos patógenos, lo que provoca que el aire, las superficies, el suelo y, sobre todo, el agua, se encuentren contaminados. Todo ello adicional a la contaminación provocada por los desechos de millones de animales domesticados, tanto los de casa como los de la calle.

Pero ¿qué decir de los residuos de origen domiciliario “no naturales”, modificados o producidos *de novo*: alimentos, plásticos, vidrio, papel, aluminio, detergentes, insecticidas, aromatizantes, cosméticos, medicamentos, solventes, entre muchos otros residuos? La mayoría de estos contaminantes terminan, en distintas proporciones, en mantos acuíferos, que pueden ser de uso agrícola, industrial o para uso humano. Cada año llegan 11 millones de toneladas métricas de plástico a los océanos, lo cual hace muy difícil lograr una descontaminación efectiva a pesar de inversiones y planes gubernamentales de prevención o descontaminación. Todo esto provoca excesiva exposición a contaminantes a plantas, animales y, por supuesto, a humanos.

Con todo, la contaminación domiciliar dista mucho de ser la más masiva y peligrosa. Las actividades industriales, mineras y agrícolas son las principales

responsables del deterioro de los recursos hídricos. Por un lado, utilizan grandes cantidades de agua y la devuelven al ecosistema fuertemente contaminada con residuos de la minería; residuos sólidos, gases y vapores de las refinerías o empresas de manufactura secundaria; petróleo y derivados de hidrocarburos por su extracción en mares, aguas someras o en suelos; fertilizantes, insecticidas, herbicidas de procesos agrícolas; industrias de procesos terciarios para la producción de infinidad de productos que, de una u otra forma, terminan en el agua, ya sea por contaminación directa o indirecta a través de las toneladas de basura que se envían al ambiente.

Además, muchas industrias utilizan grandes cantidades de energía que, en gran proporción, es obtenida a partir de combustibles fósiles no renovables, en consecuencia, envían a la atmósfera millones de toneladas de bióxido de carbono, lo que tiene un impacto negativo en sus huellas de carbono.

El análisis de los contaminantes producidos por el ser humano ofrece un panorama dramático. Se calcula que trillones de toneladas de productos químicos han sido descargados al ambiente, 220 billones por año; 140,000 químicos o mezclas químicas son procesadas y, en cierta forma, dispersadas en el planeta. Se han desarrollado a lo largo de la historia 350,000 productos químicos que no existían en la naturaleza, sobre todo después de la revolución industrial, y muchos de ellos son cancerígenos y teratogénicos y aún más con diferentes y complejas toxicidades agudas y crónicas, muchas veces subclínicas y acu-

“El desastre del río Sonora: 10 años de contaminación y promesas rotas”

El País / Almudena Barragán / México
05 AGO 2024 - 22:30 CST

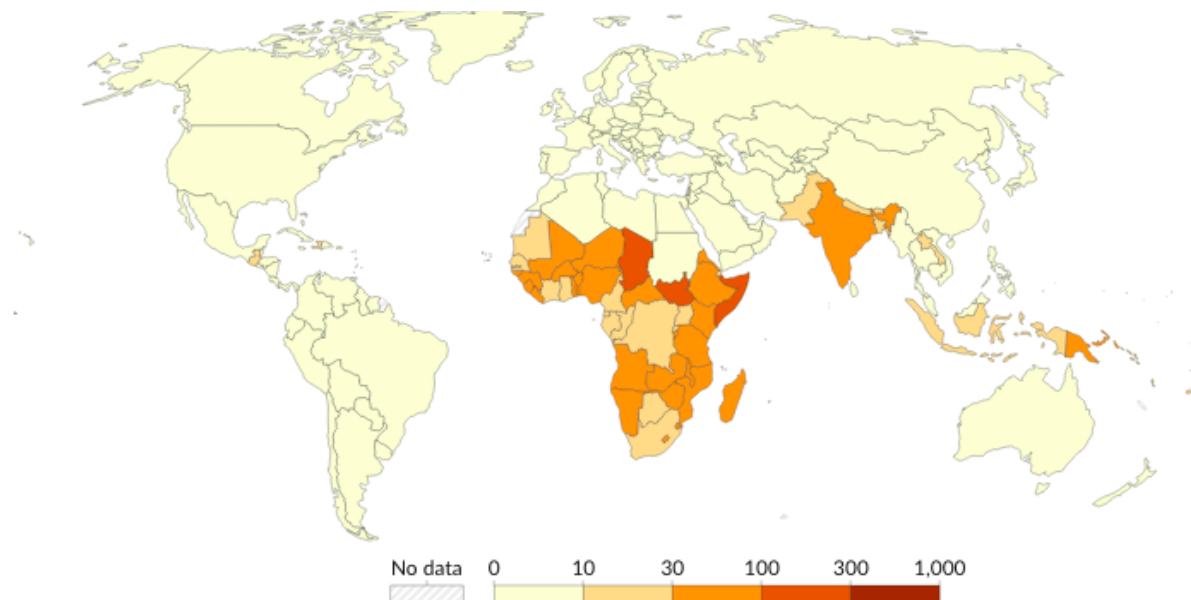
“El 6 de agosto de 2014 millones de litros de residuos tóxicos fueron vertidos al río Sonora por la minera Grupo México. El derrame impactó en la salud y la vida de 22.000 personas, en sus campos y sus animales”. Continúa la nota periodística: “el 98% de los pozos analizados en el río Sonora siguen contaminados y la afectación se extiende a lo largo de 400 kilómetros, llegando hasta la ciudad de Hermosillo, capital del Estado.”

En 2023 la Secretaría de Medio Ambiente (Semarnat) y el Instituto Mexicano de Tecnología del Agua (IMTA) reconocieron que el aire, el suelo y el agua de la zona del Río Sonora están muy contaminados.

mulativas. Esto causa enfermedades que difícilmente podemos asociar causalmente con la contaminación del agua, pero que seguramente están relacionadas; conforme continuemos estudiándolas entenderemos y lograremos conocer estas asociacio-

nes. Por supuesto que se puede argumentar que sin el desarrollo de productos químicos no tendríamos los materiales necesarios para el avance de los conocimientos, técnicas y múltiples satisfactores para la vida como la conocemos en la actualidad. Sin

Taza de muerte por fuentes de agua inseguras, 2021.



Número estimado anual de muertes por cada 100,000 personas, atribuibles a fuentes de agua inseguras. Death rate from unsafe water sources. OurWorldinData.org. <https://ourworldindata.org/grapher/death-rates-unsafe-water>

embargo, a pesar de este discurso, nuestro desarrollo ha distado mucho de ser sustentable; sobre todo, ha descuidado los efectos al ambiente y, a largo plazo, a la salud de los propios beneficiarios de tan impresionante desarrollo de satisfactores: ¡nosotros!

Los daños que causa la contaminación afectan a células y órganos, pueden desencadenar cáncer, fallas del desarrollo, alteraciones endócrinas, trastornos de la fertilidad, afectaciones renales, hepáticas y hematológicas; y causan problemas neurológicos, cognitivos y conductuales. Todo ello conlleva un aumento de morbilidades y mortalidades que, si bien pueden ser subclínicas, impactan definitiva y negativamente en la calidad de vida de todos nosotros. Urge cambiar esa espiral ascendente de

contaminación del agua y el consecuente daño a la salud; un factor agregado a la rápida reducción del acceso a un agua no solo suficiente en cantidad, sino con la calidad necesaria para el consumo humano.



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

Rafael Camacho Carranza
Instituto de Investigaciones Biomédicas UNAM
Editor de la REB
rcamacho@iibiomedicas.unam.mx

Lecturas recomendadas y materiales consultados:

Deziel NC, Villanueva CM. Assessing exposure and health consequences of chemicals in drinking water in the 21st Century. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* (2024) 34:1–2.

Ravi Naidu, Bhabananda Biswas, Ian R. Willett, Julian Cribb, Brajesh Kumar Singh, C. Paul Nathanail, Frederic Coulon, Kirk T. Semple, Kevin C. Jones. Adam Barclay, Robert John Aitken. Chemical pollution: A growing peril and potential catastrophic risk to humanity. *Environment International* 156 (2021) 106616.

Veer Singh, Ghufra Ahmed, Sonali Vedika, Pinki Kumar, Sanjay K. Chaturvedi, Sachchida Nand Rai, Emanuel Vamanu, Ashish Kumar. Toxic heavy metal ions contamination in water and their sustainable reduction by eco-friendly methods: isotherms, thermodynamics and kinetics study. *Nature, Scientific Reports* | (2024) 14:7595.

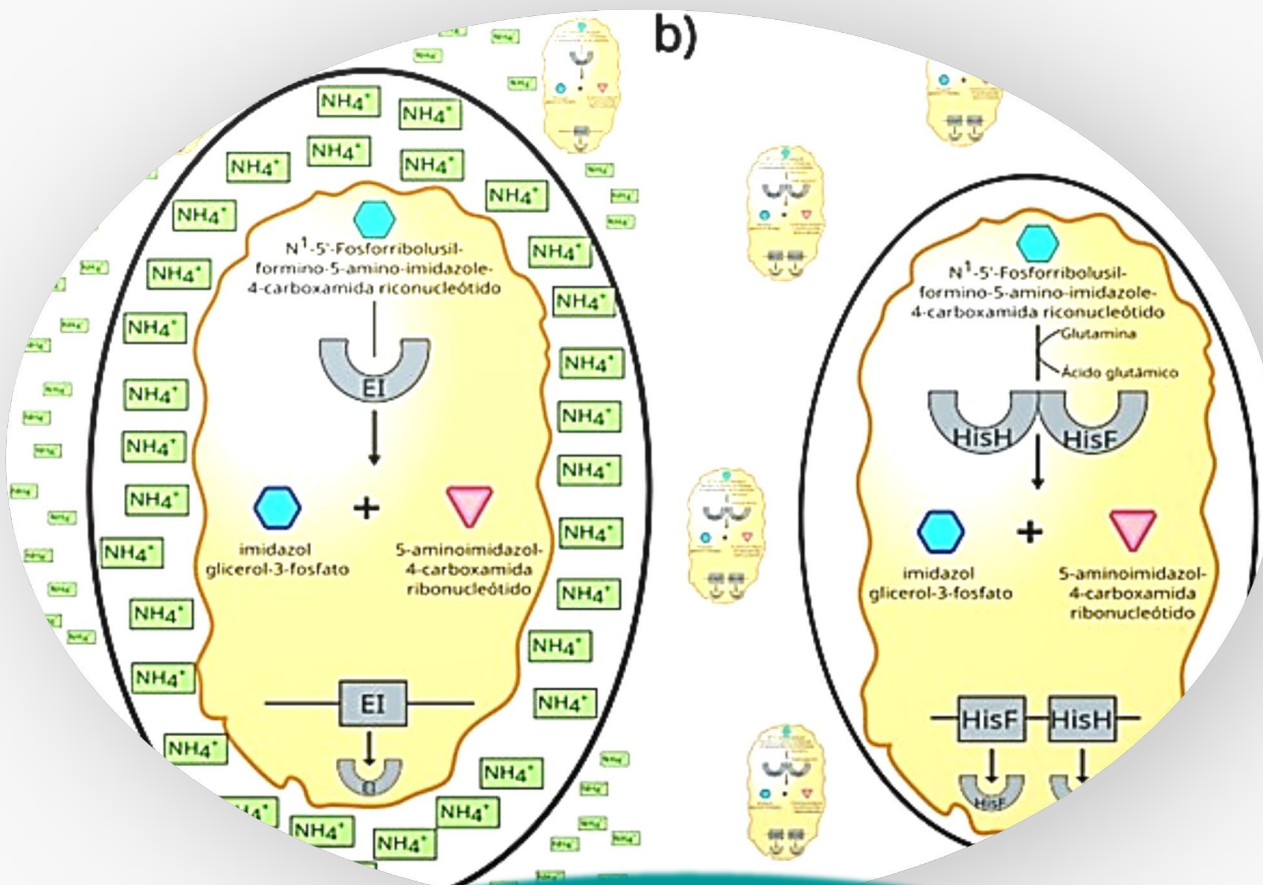
Ritchie H, Spooner F, Roser M. Clean Water [Internet] OurWorldinData.org. Published (2019) Consultado septiembre 24 de 2024. Disponible en: <https://ourworldindata.org/clean-water>

Russian scientists ring the alarm on Lake Baikal's pollutants [Internet] The Moscow Times, 2019. Consultado septiembre 24 de 2024. Disponible en: <https://www.themoscowtimes.com/2019/04/01/russian-scientists-ring-the-alarm-on-lake-baikals-pollutants-a65038>

Canedo F. Estudio de UNAM revela nivel de contaminación del agua en La Laguna. [Internet] El siglo de Torreón Torreón Coahuila, México, 21 de marzo de 2022. Consultado septiembre 24 de 2024. Disponible en: <https://www.elsiglodetorreon.com.mx/noticia/2022/estudio-de-unam-revela-nivel-de-contaminacion-del-agua-en-la-laguna.html>

Barragán A. El desastre del río Sonora: 10 años de contaminación y promesas rotas [Internet]. El País. México Agosto de 2024. Disponible en: <https://elpais.com/mexico/2024-08-06/el-desastre-del-rio-sonora-10-anos-de-contaminacion-y-promesas-incumplidas.html>

Ortiz-Ospina E, Roser M. Death rate from unsafe water sources [Internet], 2016. OurWorldinData.org. Consultado septiembre 24 de 2024. Global Health. Data adapted from IHME, Global Burden of Disease. Disponible en: <https://ourworldindata.org/grapher/death-rates-unsafe-water>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Origen y evolución de las rutas metabólicas

rutas metabólicas

Imagen tomada del artículo

ARTÍCULO DE REVISIÓN

ORIGEN Y EVOLUCIÓN DE LAS RUTAS METABÓLICAS

Grisel Córdova-Villalba (1), Arturo Becerra* (1)

(1) Facultad de Ciencias, UNAM, Ciudad de México, México.

*Autor de correspondencia correo E: abb@ciencias.unam.mx

RESUMEN

El estudio de la evolución temprana de la vida plantea interrogantes fundamentales de la biología, abordando cuestiones como el origen de la vida y la evolución de procesos celulares y metabólicos esenciales. Gracias a las avanzadas técnicas de secuenciación y bioinformática, se puede llevar a cabo genómica comparada, lo que permite inferir y poner a prueba hipótesis relacionadas con estas fases cruciales del desarrollo de la vida. En este contexto, este trabajo resalta la importancia y describe las hipótesis fundamentales sobre el origen, ensamblaje y evolución de las rutas metabólicas. Entre éstas, se destacan la "hipótesis de Granik", la propuesta de Horowitz, y el concepto de "patchwork". Además, se explora la intrigante noción del "origen semi-enzimático" de las vías metabólicas que sugiere que procesos metabólicos simples dieron origen a componentes esenciales para la vida. El texto también examina la transición de organismos heterótrofos a formas de vida más complejas, y propone la expansión del genoma como un mecanismo clave para conseguirlo. Este proceso se logra mediante la duplicación de genes y la divergencia de secuencias de DNA, lo que proporciona una perspectiva reveladora sobre la evolución de la complejidad biológica.

PALABRAS CLAVE

origen del metabolismo, rutas metabólicas, evolución

ABSTRACT

The study of the early evolution of life raises fundamental questions in biology, addressing issues such as the origin of life and the evolution of essential cellular and metabolic processes. Thanks to advanced sequencing and bioinformatics techniques, comparative genomics can be carried out, allowing hypotheses related to these crucial phases for the development of life to be inferred and tested. In this context, this work highlights the importance of fundamental concepts about the origin, assembly, and evolution of metabolic pathways proposed by scientists over time. Among these, the "Granik hypothesis," Horowitz's proposal, and the concept of "patchwork" stand out. Furthermore, the intriguing notion of the "semi-enzymatic origin" of metabolic pathways, which suggests that simple metabolic processes gave rise to components essential for life, is explored. The text also examines the transition from heterotrophic organisms to more complex life forms, proposing genome expansion as a critical mechanism for this purpose. This process is achieved through gene duplication and DNA sequence divergence, which provides knowledgeable insight into the evolution of biological complexity.

KEY WORDS

origin of metabolism, metabolic pathways, evolution

Introducción

El estudio de la evolución temprana de la vida busca explicar y comprender los eventos que tuvieron lugar en esas fases iniciales. Esto plantea preguntas cruciales en el ámbito de la biología, tales como el origen de la vida, la evolución de procesos celulares fundamentales y la formación de las rutas metabólicas básicas. Gracias al avance en las técnicas de secuenciación y las herramientas bioinformáticas, hoy en día podemos realizar genómica comparada, lo que nos permite realizar inferencias sobre esos periodos y poner a prueba nuestras hipótesis.

Específicamente, el origen de las vías metabólicas es uno de los temas centrales para entender a los primeros organismos, pues una de las propiedades de la vida es la existencia de un metabolismo (1) que permita el uso de fuentes de energía que ayuden a sintetizar los componentes bioquímicos necesarios para mantener la estructura y realizar funciones celulares (2). Hay muchas preguntas que surgen al respecto, por ejemplo: ¿cómo se ensamblaron las primeras rutas metabólicas? o ¿cómo surge la diversidad, complejidad y entrelazamiento de vías que hoy vemos presentes en los más diversos organismos?

La primera hipótesis coherente al respecto fue propuesta en 1945 por Norman Horowitz (3), y desde entonces, se ha visto un aumento significativo en la cantidad de trabajos publicados sobre este tema. Sin embargo, las ideas fundamentales que han marcado el rumbo de la investigación son relativamente pocas. Destacan la "hipótesis con dirección hacia adelante" propuesta por Sam Granick en la década de 1950 (4), la exitosa idea del "patchwork" (ensamblaje por patchwork) propuesta de manera independiente por Martynas Yčas y Roy Jensen en 1974 y 1976, respectivamente (5,6), y la propuesta de Antonio Lazcano y Stanley Miller en 1999 (7) sobre el "origen semi-enzimático" de las vías metabólicas. Este último enfoque sostiene que los procesos metabólicos simples dieron origen a componentes necesarios para las entidades primordiales, basándose inicialmente en procesos autocatalíticos no enzimáticos o semi-enzimáticos, que posteriormente se perfeccionaron mediante ribozimas y vías metabólicas enzimáticas basadas en proteínas (8).

Independientemente de la definición y el concepto de vida, ésta consta de al menos tres propiedades: 1) replicación, 2) metabolismo y 3) membrana (1). También es cierto que el ensamble de estas características es un paso esencial en el origen de la vida, por lo tanto, surgen varias preguntas y discusiones al respecto. Las controversias más importantes están relacionadas con las características metabólicas de los primeros seres vivos, ¿serían autótrofos o hete-

rótrofos?, ¿el metabolismo antecede a la replicación?, y ¿qué tan antigua es la vida celular?

De acuerdo con la teoría de Oparin-Haldane, las condiciones físicas y químicas de la Tierra primitiva permitieron la síntesis de moléculas orgánicas a partir de las cuales se originó la vida, en un entorno prebiótico con las moléculas esenciales para el crecimiento y la obtención de energía. Dadas estas condiciones, se puede especular que los primeros organismos fueron heterótrofos. En esa etapa, la disponibilidad de la mayoría de los nutrientes necesarios para sostener la vida habría sido suficiente para satisfacer los requerimientos de las células primitivas, lo cual habría reducido la necesidad de redes metabólicas complejas. Es probable que estos primeros organismos hayan poseído un metabolismo elemental, caracterizado por un número limitado de enzimas codificadas en un cromosoma de tamaño reducido. Estas enzimas, poco específicas, habrían tenido la capacidad de catalizar una amplia variedad de reacciones químicas con diferentes sustratos (9,10). No obstante, se desconoce la composición química puntual y las condiciones físicas específicas de la Tierra primitiva; este hecho ha conducido a la búsqueda de otros escenarios donde pudo haber surgido la vida, como las ventilas submarinas. Éstas han despertado gran interés debido a que se encontró que en estos ambientes se produce materia orgánica, por esta razón se les considera un buen escenario análogo al del origen de la vida, mismo que se propone con un metabolismo complejo y autotrófico, acelular y sin replicación (2).

Por otro lado, surge un debate fundamental sobre el origen de la vida: ¿Qué surgió primero, las proteínas o las moléculas capaces de portar y heredar información a lo largo del tiempo? La hipótesis del mundo del RNA ofrece una solución a este enigma ya que el RNA es una molécula versátil que puede desempeñar ambas funciones: catálisis y almacenamiento de información. Sin embargo, esto nos lleva a otra cuestión: ¿de dónde proviene la energía necesaria para sintetizar una molécula como el RNA? Así, la pregunta inicial se transforma en un dilema: puesto que la síntesis de moléculas requiere energía, y ésta proviene de las redes metabólicas, ¿qué surgió primero, un sistema de replicación o el metabolismo? Además, se plantea otro debate interesante: ya que la membrana ocupa un papel esencial en la producción de energía ¿la compartimentalización de la célula ocurrió temprano o más tarde en la evolución? (2).

De acuerdo con la teoría de Oparin-Haldane, a la idea de Horowitz y a las propuestas posteriores a ésta, a medida que las primeras poblaciones heterótrofas iban aumentando de tamaño, fueron agotando del

medio los nutrientes esenciales que ingerían para obtener energía, entonces las células que fueron capaces de sintetizar estos nutrientes escasos presentaron una ventaja adaptativa ya que no necesitaban de su presencia en el ambiente porque ellas

mismas podían producirlos. Esta característica volvió a estos organismos los más autónomos e independientes del medio (10).

Esto nos lleva a la cuestión fundamental: ¿cómo surge un metabolismo complejo, similar al de las formas

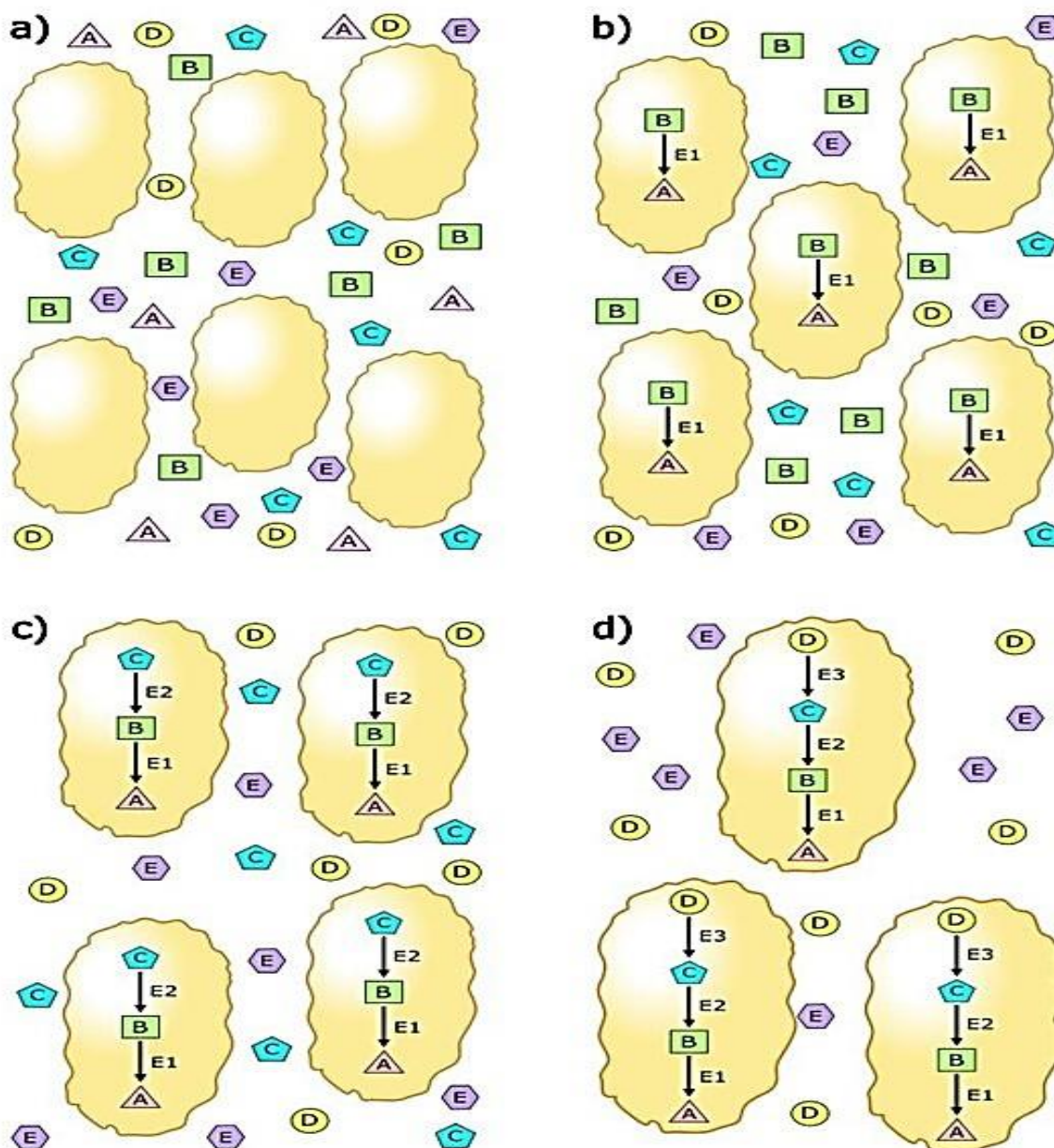


Figura 1. Hipótesis retrógrada. **a)** En condiciones abióticas se producen los compuestos A, B, C, D, E. Los organismos heterótrofos tomaban los compuestos que necesitaban del medio. Además, cada organismo tenía su propio metabolismo, es decir, su propia red de reacciones. **b)** El compuesto A se agota del medio y se seleccionan los organismos capaces de producir el compuesto A a partir del compuesto B mediante la enzima E1. **c)** El compuesto B se agota del medio y la enzima E1 se duplica y diverge, dando lugar a la enzima E2, la cual cataliza la transformación del compuesto C en B, por lo que los organismos con la enzima E2 se seleccionan favorablemente. **d)** El compuesto C se agota del medio y la enzima E2 se duplica y diverge, dando lugar a la enzima E3, la cual cataliza la transformación del compuesto D en C, por lo que los organismos con la enzima E3 son seleccionados. Mediante este mecanismo se construye la vía de síntesis del compuesto "A" en "pasos hacia atrás". Basada en (12).

de vida actuales, a partir de un metabolismo más simple? Una respuesta plausible es la expansión del

genoma, que puede ocurrir mediante mecanismos moleculares como la duplicación, fusión de genes o

transferencia horizontal de genes. La divergencia de las secuencias de DNA resultante contribuye al desarrollo de las capacidades metabólicas de los organismos primitivos. Varias teorías, basadas en la duplicación génica, han sido propuestas para explicar la formación de las rutas metabólicas (10) y a continuación se mencionan las más destacadas:

Hipótesis retrógrada

Ésta fue la primera hipótesis concebida para explicar el origen y evolución de las rutas metabólicas (8,10) y también es conocida como la hipótesis de evolución retrógrada. Horowitz la propuso en 1945 (3) y se fundamenta en la correspondencia uno a uno entre genes y enzimas (11,12). La premisa fundamental es que la evolución de la ruta biosintética actual del compuesto "A", con precursores secuenciales "D", "C", y "B", comienza cuando el compuesto "A", esencial para la supervivencia de las células primordiales, se agota en el entorno. En este punto, se seleccionan células capaces de producir "A" a partir de un compuesto "B" presente en la sopa primigenia; esta reacción es catalizada por la enzima "E1". Posteriormente, se produce una duplicación de la enzima "E1" y debido a la divergencia de la secuencia, surge la enzima "E2". Esta enzima es capaz de catalizar la transformación del compuesto "C" en "B", aumentando así la complejidad de la ruta. Este proceso se repite hasta que la vía biosintética se completa en "pasos hacia atrás" en comparación con la secuencia de la biosíntesis del compuesto (Fig. 1). En otras palabras, la ruta biosintética comienza su ensamblaje con la enzima que sintetiza el compuesto final de la ruta y concluye con la enzima que cataliza la síntesis del compuesto inicial de la vía (3).

Esta hipótesis tiene la cualidad de que toma en cuenta la presencia de los compuestos abióticos en el medio para explicar el origen de las rutas metabólicas (7,10). Sin embargo, las evidencias a favor son escasas y parciales; una de las más estudiadas es la de los genes *hisA* e *hisF*, que participan en la biosíntesis de histidina (13).

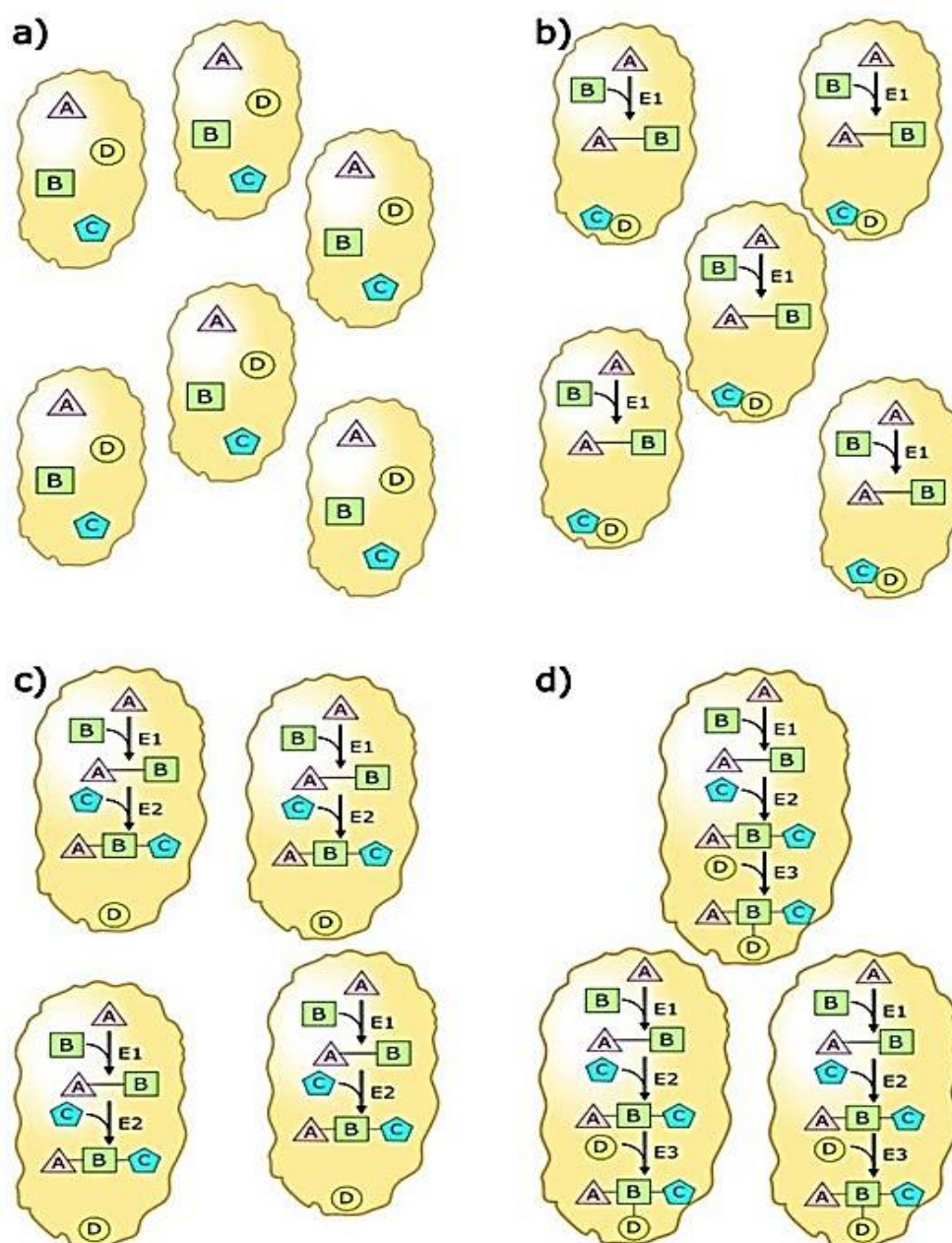
Se sabe que la histidina puede sintetizarse químicamente (14) y que su distribución filogenética es universal (10), lo que sugiere que es una ruta muy antigua que se estableció antes del último ancestro común. Una de las funciones que se proponen para este aminoácido es la contribución a la oligomerización de otros aminoácidos en un ambiente prebiótico (15), así que si la histidina era imprescindible para las primeras catálisis, eventualmente se agotó del medio y aquellos organismos capaces de sintetizarla se vieron favorecidos. Sin embargo, sólo

hay 2 genes de los 8 que componen esta vía donde podemos observar la hipótesis retrógrada parcialmente. Estos genes son *hisA* e *hisF*, y coinciden con la hipótesis de Horowitz porque sintetizan 2 pasos secuenciales de la vía, son parálogos y se encuentran de forma consecutiva en el mismo operón (10), pero el modelo de evolución propuesto para estos genes implica al menos dos duplicaciones anteriores que, al eliminar el espacio entre ellas, dieron lugar a la formación de *hisA* (16). Sin embargo, este caso también puede ser explicado por la hipótesis de patchwork (10).

Por otro lado, la hipótesis retrógrada enfrenta varias objeciones. Requiere la presencia de numerosos intermediarios inestables y depende de compuestos fosforilados que solo pueden ser transportados a través de las membranas por proteínas especializadas (17). Además, no proporciona una explicación clara para el origen de los mecanismos regulatorios en las vías catabólicas. La hipótesis tampoco satisface la expectativa de similitudes estructurales y funcionales entre las enzimas de una vía, lo cual se espera debido a que se supone que las enzimas en una ruta provienen de procesos de duplicación (7). Finalmente, la acumulación de algunos compuestos necesarios como precursores en las vías parece improbable debido a su labilidad (10).

Hipótesis de Granik

La propuesta de esta hipótesis se basa en que las rutas biosintéticas se desarrollaron en la dirección hacia adelante, es decir, las enzimas que catalizan los primeros pasos de la vía biosintética son más antiguas que las que catalizan los últimos pasos (Fig. 2). Esta idea no requiere la presencia de todos los compuestos intermediarios en el ambiente prebiótico porque propone que los compuestos iniciales se van haciendo cada vez más complejos (4). Un aspecto para considerar de esta propuesta es que no solo explica la aparición de nuevas enzimas, sino que también hipotetiza sobre el surgimiento de metabolitos (8,18). El número de rutas metabólicas que parecen explicarse mediante este proceso es limitado, aunque generalmente es más extenso en comparación con el modelo propuesto por Horowitz; por ejemplo, explica la biosíntesis de clorofila (19), la biosíntesis de poliamina (20), y la vía lipídica de isopreno (21). El principal contrapunto de esta hipótesis radica en la necesidad de que todos los intermediarios presentes en las vías metabólicas sean funcionales para el organismo. Esta condición es fundamental para asegurar que las enzimas emergentes a lo largo del tiempo tuvieran un sustrato específico sobre el cual actuar (7,10).

**Figura 2. Hipótesis de Granik.**

a) Los compuestos A, B, C, D participaban en el metabolismo de los organismos. **b)** La enzima E1 añade el compuesto B al compuesto A, dando lugar al compuesto A-B, que es útil para la célula; y solo se seleccionan aquellas capaces de realizar esta reacción. **c)** La enzima E2 añade el compuesto C al compuesto A-B y origina el compuesto A-B-C, que cumple una función; esto representa una ventaja para aquellos organismos que tienen esta característica y se seleccionan. **d)** La enzima E3, agrega el compuesto D al compuesto A-B-C y forma el compuesto A-B-C-D, el cual tiene una función; esta ventaja es seleccionada. De esta forma se constituye la vía de síntesis del compuesto complejo A-B-C-D a partir de los compuestos sencillos "A", "B", "C" y "D". Basada en (12).

Hipótesis del mosaico "patchwork"

De acuerdo con esta hipótesis, se sugiere que en sus etapas iniciales las enzimas eran poco eficientes y específicas, lo que les permitía interactuar con un amplio espectro de compuestos químicamente relacionados (a pesar de estar limitadas por un genoma reducido). Estas enzimas primitivas se duplicaban y divergían, lo que generaba un aumento en su especialización y eficacia. Este proceso condujo a la "divergencia" de las vías, lo que implica la aparición de nuevas vías metabólicas mediante la especialización de la función de una enzima (Fig. 3). En otras

palabras, la enzima ancestral pasaba de catalizar una reacción "general" a una reacción "específica", siendo reclutada para formar parte de nuevas rutas metabólicas (5,6). Esta hipótesis es coherente con los siguientes hechos (10,17,22):

a) la existencia de mecanismos regulatorios de activación y de inhibición. En el caso de la activación, un aumento en el sustrato señala directa o indirectamente la actividad de la enzima; mientras que en el caso de la inhibición, un incremento en la concentración de sus productos reprime la actividad enzimática (6). Con la hipótesis patchwork se permite la concentración tanto de sustrato como de

producto, a diferencia de la hipótesis retrógrada donde solamente se acumula el sustrato; el producto no se acumula porque se convierte en el sustrato de la enzima siguiente;

b) varias enzimas tienen el rasgo de promiscuidad;

c) en los genomas hay un alto porcentaje de genes que son el resultado de duplicaciones parálogas y están involucrados en diferentes procesos metabólicos;

d) las comparaciones de estructura primaria de enzimas que catalizan reacciones distintas indican que han evolucionado de un ancestro común;

e) los experimentos de evolución dirigida donde poblaciones microbianas heterótrofas se someten a fuertes presiones de selección resultan en poblaciones capaces de utilizar nuevos sustratos.

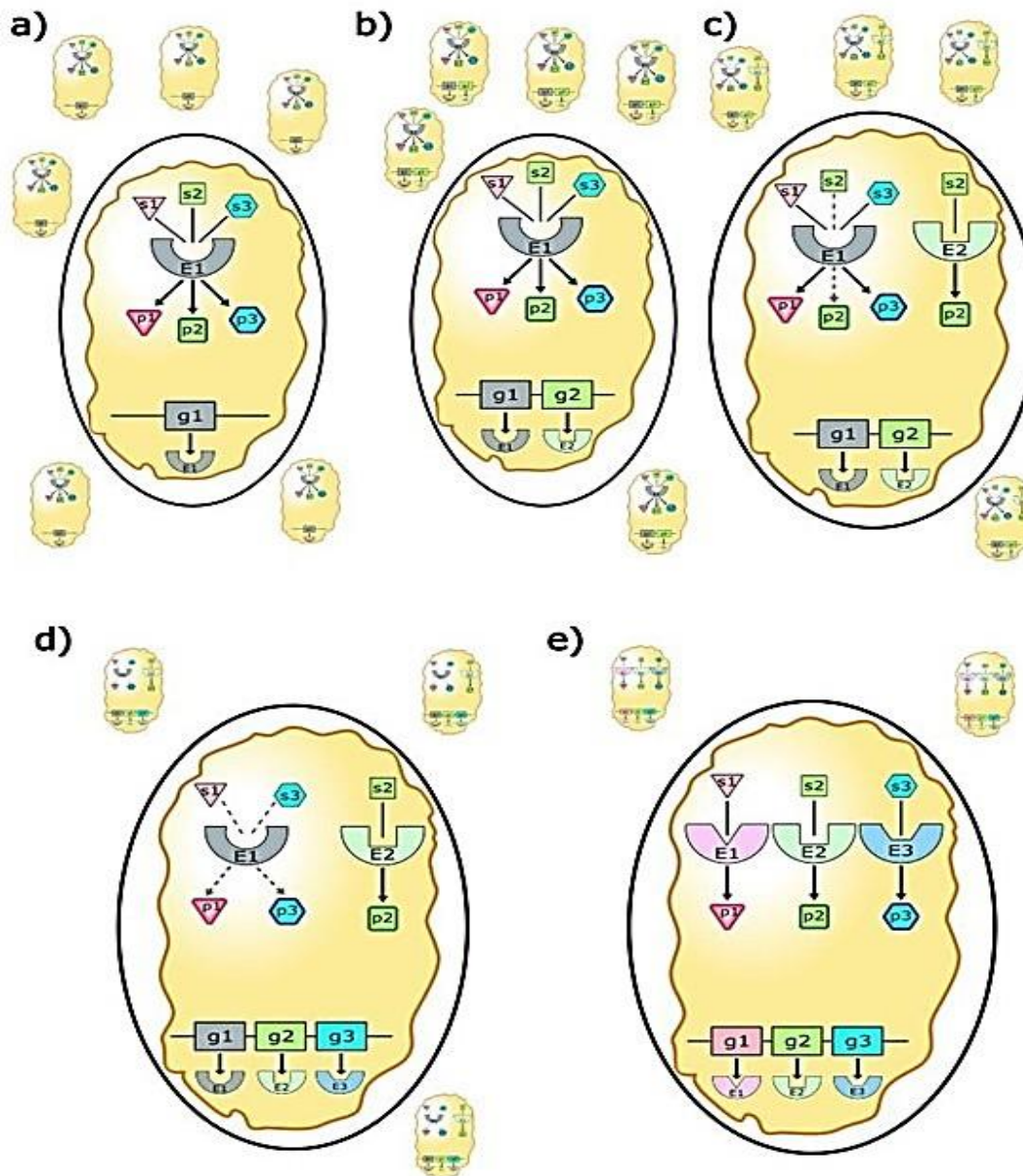


Figura 3. Hipótesis del mosaico o Patchwork. **a)** En los organismos primitivos, la enzima ancestral E1 no es específica, por lo que puede unirse a tres sustratos distintos: s1, s2 y s3. E1 cataliza una reacción distinta pero similar con cada sustrato, originando los productos p1, p2, y p3 respectivamente. La enzima E1 está codificada por el gen g1. **b)** El gen g1 se duplica y al divergir da lugar al gen g2, que codifica la enzima E2. **c)** La enzima E2 es más específica que E1 y solo puede unirse a un sustrato: s2, lo que la hace más eficiente y le proporciona una ventaja evolutiva. Así, se seleccionan aquellos organismos con la enzima E2. **d)** Otro evento de duplicación da origen al gen g3. Los genes g1 y g3 se diversifican, se vuelven más específicos, y ahora se unen a un solo sustrato, s1 y s3 respectivamente, lo cual da una ventaja que promueve que se seleccionen los organismos con estas características. **e)** Así, la enzima ancestral E1 que catalizaba reacciones similares, se duplicó y divergió, dando lugar a tres enzimas específicas que participan en tres rutas diferentes. Basada en (10, 12).

Encontramos ejemplos de este tipo de evolución en vías como el ciclo de la urea (23), el ciclo de Krebs (24,25), las rutas biosintéticas de histidina (26,27),

triptófano (28), lisina, arginina y leucina (10), así como la fijación de nitrógeno (29). Sin embargo, para que este proceso actúe, es indispen-

sable la existencia de la síntesis de proteínas (7), por lo que no puede explicar el ensamble de todas las vías metabólicas (8), en especial aquellas que estuvieron presentes en los primeros organismos vivos (7).

Origen semi-enzimático

Este enfoque busca explicar el origen de las rutas metabólicas presentes en las etapas más primitivas de la vida, anteriores incluso a la síntesis de proteínas. Se basa en la observación de que algunas vías metabólicas actuales guardan similitudes con las que existían en condiciones prebióticas, mientras que otras difieren considerablemente. Para respaldar este último hecho, Lazcano y Miller propusieron en 1999 (7) que el origen de las primeras vías metabólicas se debió a reacciones con los compuestos prebióticos que no requerían enzimas o que eran semi-enzimáticas.

Para que este proceso suceda, se requieren las siguientes condiciones:

- 1) un conjunto de compuestos prebióticos estables disponibles en los ambientes primitivos;
- 2) en las primeras células, los productos e intermediarios de una ruta podían ser utilizados por otras vías, sin importar que dichas moléculas fueran inestables;
- 3) las enzimas de los organismos primitivos se originaron por duplicación y eran poco específicas (6);
- 4) cuando surgen las primeras enzimas, éstas pueden catalizar las reacciones que antes ocurrían de manera espontánea, aumentando la velocidad de reacción y la eficiencia de la ruta.

Una incidencia que apoya esta hipótesis es la existencia de reacciones en las rutas biosintéticas que normalmente son catalizadas por enzimas, pero pueden ocurrir espontáneamente (7). En resumen, esta propuesta dice que el origen de las vías metabólicas inicia con la síntesis de compuestos esenciales a partir de compuestos prebióticos bajo dos posibles circunstancias: en ausencia de enzimas (no enzimáticos) o con la participación de enzimas no específicas (semi-enzimáticos). Posteriormente surge un catalizador eficiente para la reacción y los organismos que lo poseen son seleccionados. De esta forma, esta hipótesis vincula la química prebiótica con las primeras reacciones enzimáticas (7,8,10). Un ejemplo de esto es la síntesis de imidazol glicerol fosfato (Fig. 4), cuya reacción está catalizada por la enzima imidazol glicerol fosfato sintasa (un heterodímero formado por *hisH* e *hisF*); sin embargo, su síntesis puede ocurrir en ausencia de *hisH* y a altas concentraciones de amonio (NH_4^+) (30); más aún,

en *Klebsiella pneumoniae*, basta con que haya altas concentraciones de NH_4^+ para que la reacción ocurra (31,32).

Discusión

Aunque se presume que el modelo patchwork ofrece la explicación más sólida para la mayoría de las rutas metabólicas (1,33), se ha observado que otras hipótesis también pueden explicar las características de algunos metabolismos. Esto sugiere que, en diferentes épocas o condiciones, pueden haber operado esquemas distintos contribuyendo al origen y la evolución de las rutas metabólicas (7,10).

Por ejemplo, las rutas metabólicas más antiguas podrían ser explicadas tanto por la hipótesis retrógrada como por la hipótesis de un origen semi-enzimático. En contraste, las rutas que surgieron posteriormente podrían haberse desarrollado según lo propuesto por la hipótesis de Granick y la hipótesis patchwork (7). Además, existen vías metabólicas específicas, como la de la histidina, cuyo origen parece estar respaldado tanto por la hipótesis retrógrada como por la hipótesis patchwork. Este panorama diverso sugiere la coexistencia y la posible influencia de múltiples enfoques en la formación y evolución de las distintas rutas metabólicas a lo largo del tiempo y las condiciones cambiantes (10).

Incluso, hay otros enfoques que intentan explicar el origen y la evolución del metabolismo desde perspectivas distintas a la química prebiótica o la bioinformática, como es el caso de la biología de sistemas. Entre estos enfoques se encuentran ejemplos como el trabajo de Rosen, cuyos modelos sugieren que la capacidad de las enzimas para realizar funciones diversas es imprescindible para el origen del metabolismo y, por ende, para el origen de la vida misma (1). Asimismo, Kauffman propone que los sistemas complejos resultan de la auto-organización, argumentando que el orden puede surgir espontáneamente de interacciones aleatorias entre los elementos de un sistema (33). Además, Dyson ha desarrollado un modelo estadístico que describe la transición del desorden al orden en una pequeña población de moléculas catalíticas, observando que la evolución inicialmente ocurre por deriva génica (8).

Estos planteamientos resaltan la necesidad de integrar la información proveniente de diferentes perspectivas sobre el origen y la evolución del metabolismo. Esto implica intentar armonizar o complementar los distintos argumentos de cada propuesta para lograr una comprensión más completa

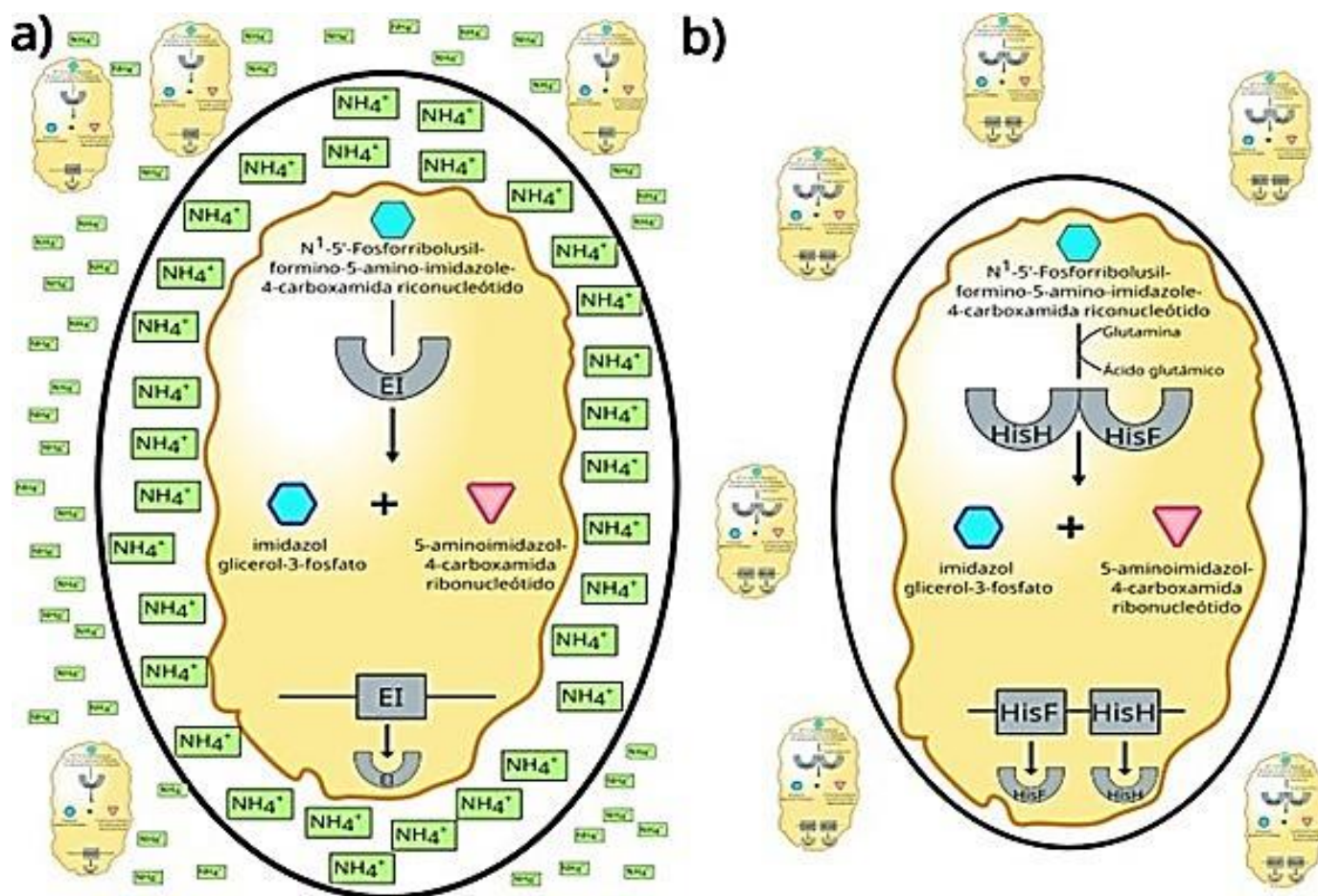


Figura 4. Hipótesis de origen semi-enzimático. **a)** Reacción semi-enzimática: NH_4^+ (amonio) era un compuesto estable en un ambiente primitivo. En el interior de las células primitivas estaban disponibles compuestos como el N¹-5'-Fosforribosil-formimino-5-amino-imidazol-4-carboxamida riconucleótido que proviene de otras vías existentes. La síntesis de imidazol glicerol fosfato ocurría de manera espontánea a altas concentraciones de NH_4^+ . En las células primitivas surge una enzima inicial (EI) poco específica pero capaz de catalizar la síntesis de imidazol glicerol fosfato, lo que permitió un incremento en la velocidad de reacción y una selección positiva de este rasgo. Por lo tanto, la síntesis de imidazol glicerol fosfato era semi-enzimática pues dependía de los compuestos en el medio (NH_4^+) y de una enzima poco específica. **b)** Reacción enzimática: al duplicarse EI y divergir se forma un complejo proteico (HisH-HisF) que aumenta la especificidad de la enzima, lo que permite que la síntesis del imidazol glicerol fosfato sea enzimática e independiente de los compuestos en el medio. Basada en (7).

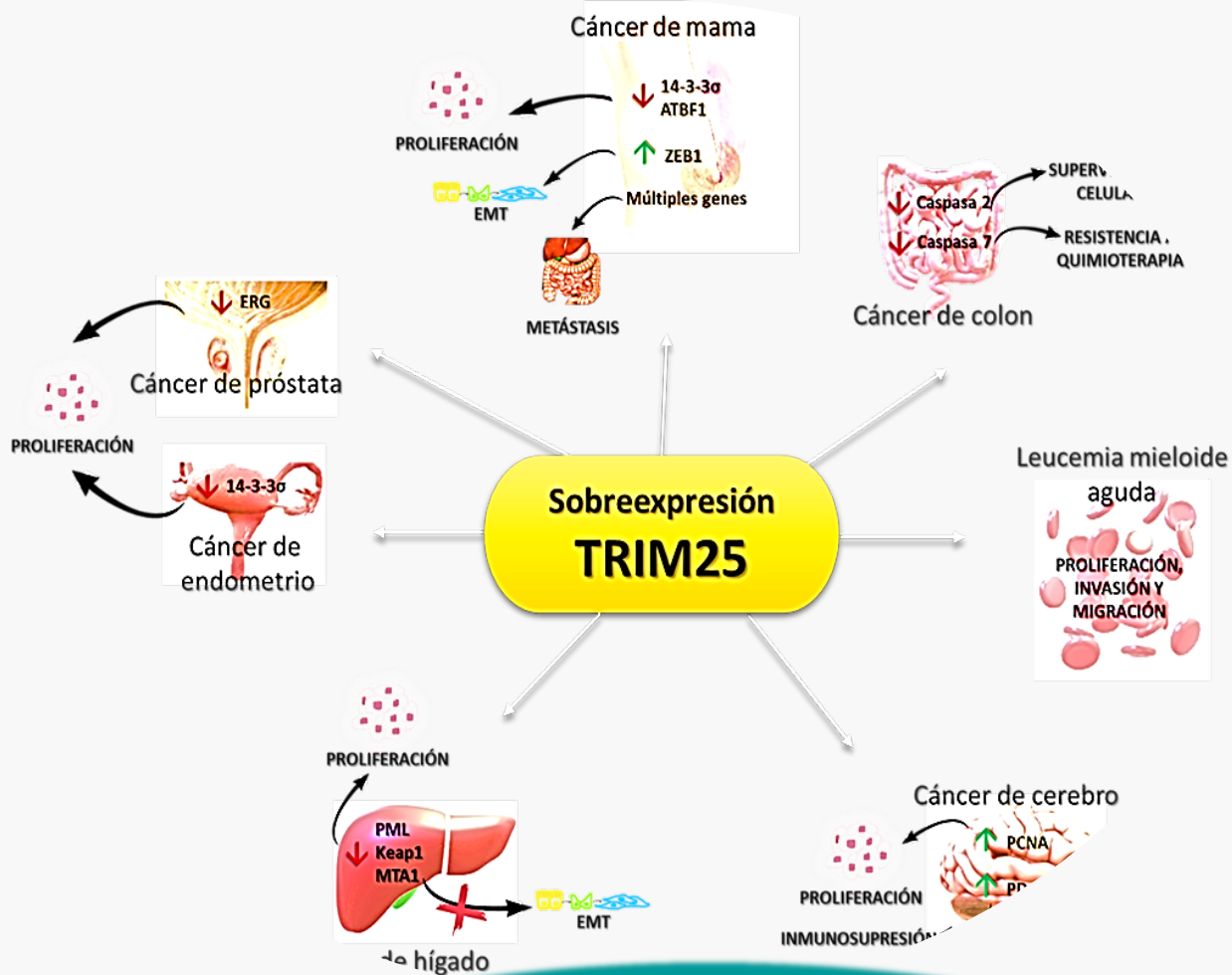
de este proceso evolutivo. Integrar estas diversas perspectivas puede proporcionar una visión más holística y completa sobre cómo surgió y evo-

lucionó el metabolismo, ofreciendo así una comprensión más profunda de la evolución de la vida misma.

Referencias

1. Peretó J. Out of fuzzy chemistry: From prebiotic chemistry to metabolic networks. *Chem Soc Rev*. 2012;41(16):5394–403.
2. Peretó J. Controversial research topics on the origin of life. *Int Microbiol*. 2005;8:23–31.
3. Horowitz NH. On the evolution of biochemical syntheses. *PNAS*. 1945;31(6):153–7.
4. Granick S. Speculations on the origins and evolution of photosynthesis. *Ann N Y Acad Sci*. 1957;69(2):292–308.
5. Yčas M. On earlier states of the biochemical system. *J Theor Biol*. 1974;44(1):145–60.

6. Jensen RA. Enzyme recruitment in evolution of new function. *Annu Rev Microbiol.* 1976;30:409–25.
7. Lazcano A, Miller SL. On the origin of metabolic pathways. *J Mol Evol.* 1999;49(4):424–31.
8. Becerra A. The Semi-Enzymatic Origin of Metabolic Pathways: Inferring a Very Early Stage of the Evolution of Life. *J Mol Evol.* 2021;89(3):183–8.
9. Oparin AI. The origin of life. Nueva York: MacMillan; 1938.
10. Fani R, Fondi M. Origin and evolution of metabolic pathways. *Phys Life Rev.* 2009;6(1):23–52.
11. Beadle GW, Tatum EL. Genetic control of biochemical reactions in *Neurospora*. *PNAS.* 1941;27:499–506.
12. Scossa F, Fernie AR. The evolution of metabolism: How to test evolutionary hypotheses at the genomic level. *Comput Struct Biotechnol J.* 2020;18:482–500.
13. Fani R, Liò P, Chiarelli I, Bazzicalupo M. The Evolution of the Histidine Biosynthetic Genes in Prokaryotes: A Common Ancestor for the *hisA* and *hisF* Genes. *J Mol Evol.* 1994;38:489–95.
14. Shen C, Yang L, Miller SL, Oro J. Prebiotic synthesis of histidine. *J Mol Evol.* septiembre de 1990;31(3):167–74.
15. White DH, Erickson JC. Catalysis of peptide bond formation by histidyl-histidine in a fluctuating clay environment. *J Mol Evol.* diciembre de 1980;16(3–4):279–90.
16. Fani R, Tamburini E, Mori E, Lazcano A, Liò P, Barberio C, *et al.* Paralogous histidine biosynthetic genes: evolutionary analysis of the *Saccharomyces cerevisiae* *HIS6* and *HIS7* genes. *Gene.* el 15 de septiembre de 1997;197(1–2):9–17.
17. Lazcano A, Diaz-Villagómez E, Mills T, Oro J. On the levels of enzymatic substrate specificity: implications for the early evolution of metabolic pathways. *Adv Space Res.* 1995;15(3):345–56.
18. Noda-Garcia L, Liebermeister W, Tawfik DS. Metabolite-Enzyme Coevolution: From Single Enzymes to Metabolic Pathways and Networks. *Annu Rev Biochem.* 2018;87:187–216.
19. Granick S. Evolution of Heme and Chlorophyll. En: *Evolving Genes and Proteins.* Nueva York: Academic Press; 1965. p. 67–88.
20. Minguet EG, Vera-Sirera F, Marina A, Carbonell J, Blázquez MA. Evolutionary diversification in polyamine biosynthesis. *Mol Biol Evol.* 2008;25(10):2119–28.
21. Ourisson G, Nakatani Y. The terpenoid theory of the origin of cellular life: the evolution of terpenoids to cholesterol. *Chem Biol.* 1994;1(1):11–23.
22. Fani R. Gene Duplication and Gene Loading. En: *Microbial Evolution: gene establishment, survival, and exchange.* Washington, DC: John Wiley & Sons, Ltd; 2004. p. 67–81.
23. Takiguchi M, Matsubasa T, Amaya Y, Mori M. Evolutionary aspects of urea cycle enzyme genes. *BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol.* 1989;10(5):163–6.
24. Copley SD. Evolution of a metabolic pathway for degradation of a toxic xenobiotic: the patchwork approach. *Trends Biochem Sci.* 2000;25(6):261–5.
25. Meléndez-Hevia E, Waddell TG, Cascante M. The puzzle of the Krebs citric acid cycle: assembling the pieces of chemically feasible reactions, and opportunism in the design of metabolic pathways during evolution. *J Mol Evol.* 1996;43(3):293–303.
26. Fani R, Liò P, Lazcano A. Molecular evolution of the histidine biosynthetic pathway. *J Mol Evol.* 1995;41(6):760–74.
27. Fani R, Mori E, Tamburini E, Lazcano A. Evolution of the structure and chromosomal distribution of histidine biosynthetic genes. *Orig Life Evol Biosph.* 1998;28(4–6):555–70.
28. Xie G, Keyhani NO, Bonner CA, Jensen RA. Ancient Origin of the Tryptophan Operon and the Dynamics of Evolutionary Change. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2003;67(3):303–42.
29. Fani R, Gallo R, Liò P. Molecular evolution of nitrogen fixation: The evolutionary history of the *nifD*, *nifK*, *nifE*, and *nifN* genes. *J Mol Evol.* 2000;51(1):1–11.
30. Smith DW, Ames BN. Intermediates in the early steps of histidine biosynthesis. *J Biol Chem.* 1964;239:1848–55.
31. Rieder G, Merrick MJ, Castorph H, Kleiner D. Function of *hisF* and *hisH* gene products in histidine biosynthesis. *J Biol Chem.* 1994;269(20):14386–90.
32. Vázquez-Salazar A, Becerra A, Lazcano A. Evolutionary convergence in the biosyntheses of the imidazole moieties of histidine and purines. *PLoS One.* 2018;13(4):e0196349.
33. Cornish-Bowden A, Cárdenas ML, Letelier JC, Soto-Andrade J. Beyond reductionism: Metabolic circularity as a guiding vision for a real biology of systems. *Proteomics.* 2007;7(6):839–45.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Desregulación de TRIM25 en cáncer

ARTÍCULO DE REVISIÓN

TRIM25: UN REGULADOR TRANSCRIPCIONAL, POSTRANSKRIPCIONAL Y POSTRADUCCIONAL DESREGULADO EN CÁNCER

Eva Guadalupe Palacios-Serrato (1), Karen Haidee Medina-Abreu (1), Enrique Oropeza-Martínez (1), Marina Macías-Silva (2), Ángeles 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 (UNAM), Ciudad de México, México.

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

RESUMEN

La familia de proteínas con motivos tripartita (TRIM) participa en varios procesos celulares debido a su versatilidad funcional por sus diferentes dominios. En general, la mayoría de las proteínas TRIM se caracterizan principalmente por su función enzimática como ligasas E3 de ubiquitina. TRIM25 es una proteína miembro de la familia de proteínas TRIM que, además de actuar como ligasa E3 de ubiquitina, funciona como ligasa E3 de ISG15 en el proceso postraducciona conocido como ISGilación. Además, TRIM25 es capaz de asociarse al DNA y al RNA y modular la expresión génica a nivel transcripcional y postranscripcional. En este trabajo se revisan las características de TRIM25 y la relevancia de su multifuncionalidad en el desarrollo y progresión del cáncer.

PALABRAS CLAVE

TRIM25,
proteína
multifuncional,
cáncer

ABSTRACT

The protein family containing tripartite motif (TRIM) is involved in several cellular processes because of its functional versatility due to its different domains. TRIM proteins are mainly characterized by their enzymatic function as E3-ubiquitin ligases. TRIM25 is a member of the TRIM protein family that acts as E3-ubiquitin ligase and E3 ligase for ISG15 in a post-translational process known as ISGylation. Moreover, TRIM25 can associate with DNA and RNA and modulate gene expression at transcriptional and post-transcriptional levels. In this paper, we review the characteristics of TRIM25 and the relevance of its multifunctionality in cancer development and progression.

KEYWORDS

TRIM25,
multifunctional
protein,
cancer

Introducción

Las proteínas de la familia de proteínas de motivos tripartita (TRIM), desempeñan funciones complejas, cruciales en diversos procesos biológicos, entre los que destacan la proliferación y diferenciación celular, la apoptosis (1) y la inmunidad innata (2-5). En consecuencia, su desregulación se asocia con diferentes enfermedades; destaca el hecho de que actualmente se estima que un tercio de todas las proteínas TRIM están involucradas en procesos oncogénicos (1,6,7).

La estructura de las proteínas TRIM contiene una región conservada en el extremo amino terminal (N-terminal) compuesta de un dominio RING (*Really Interesting New Gene*, por sus siglas en inglés), seguido de uno o dos dominios de caja B (por su nombre en inglés *B-box*) y un dominio de hélice superenrollada (por su nombre en inglés *coiled-coil*) (1,3). Sin embargo, no todas las proteínas TRIM contienen un dominio RING; en humano se han identificado 8 proteínas TRIM que no lo poseen (2).

Por otro lado, en el extremo carboxilo terminal (C-terminal) de las proteínas TRIM se localiza una región variable que posee diferentes dominios. Debido a esta región, las proteínas TRIM se dividen en once subclases según el dominio presente; algunos de éstos son: PRY/SPRY (*SPla and the RYanodine Receptor*, también llamado 30.2), PHD-BROMO (del inglés *homeodomain-bromodomain*), Cos (*C-terminal subgroup One Signature*, por sus siglas en inglés), FN3 (*Fibronectin type III domain*), NHL (dominio que lleva el nombre de las 3 proteínas en las que se identificó por primera vez: *NCL-1*, *HT2A* y *LIN-41*), ARF (*ADP Ribosylation Factor-like domain*), MATH (*Meprin And TRAF Homology domain*), FIL (*Filamin-Type Immunoglobulin domain*) y TM (*Transmembrane domain*) (8).

Alteraciones como delección génica, traslocación, pérdida de heterocigosidad, sobreexpresión, y expresión disminuida pueden afectar los niveles y la función de TRIM25, promoviendo la progresión tumoral y metástasis con importantes implicaciones en la resistencia a terapias anticancerígenas (9).

TRIM25: del gen a la proteína

Inicialmente, *TRIM25* fue identificado como un gen inducido en respuesta a los estrógenos. El elemento de respuesta a los estrógenos se identificó en la región 3' no traducida (3'UTR) de *TRIM25*, donde actúa como un potenciador o *enhancer*, incrementando la expresión de *TRIM25* a nivel transcripcional en células de cáncer de mama (10). Debido a esta característica, la proteína codificada es conocida como proteína con dedos de zinc sensible a estrógeno o

EFP; sin embargo, actualmente es mejor conocida como TRIM25, y consta de 630 aminoácidos y un peso aproximado de 71 KDa (11).

El gen que codifica para la proteína TRIM25 está organizado en 9 exones, y se encuentra localizado en el brazo largo 22 del cromosoma 17 (12). Mutaciones en los genes *TRIM* han sido relacionados con trastornos del desarrollo, musculares y neurológicos (13). Por ejemplo, en una familia con demencia de edad temprana por herencia autosómica dominante, se identificó una mutación de *TRIM25* que resulta en una proteína truncada no funcional incapaz de oligomerizarse (14).

Similar a otros miembros de la familia TRIM, TRIM25 se caracteriza por contener en su extremo amino terminal una región conservada compuesta por un dominio RING, uno o dos dominios de caja B, y un dominio hélice superenrollada; mientras que en el extremo carboxilo terminal, se localiza el dominio PRY/SPRY (Fig.1A) (2,3).

Dominios estructurales y funciones de la proteína TRIM25

En tejidos humanos normales, TRIM25 se ha localizado principalmente en placenta, útero, glándula tiroides, aorta y bazo. En contraste, en diversos tipos de cáncer se ha reportado incremento de sus niveles (15). Respecto a sus funciones, se ha sugerido que TRIM25 participa en múltiples procesos biológicos; principalmente en procesos del sistema inmune, de vías de señalización, en la regulación de la transcripción de diversos genes y la organización de la matriz extracelular; sin embargo, la comprensión de su mecanismo de acción es escasa. La localización celular de TRIM25 se ha detectado mayoritariamente en el citoplasma, los gránulos de estrés citoplasmático y el núcleo celular, lo que sugiere que posee una diversidad funcional en distintos compartimentos celulares (16). Además, se ha identificado que los dominios estructurales de TRIM25 están implicados en diversas funciones importantes, como se describe a continuación.

Dominio RING de TRIM25. Este dominio es clave en su actividad como ligasa E3 de ubiquitina e ISG15. El dominio RING es una estructura de dedos de zinc rico en cisteínas, al que se le atribuye una función como ligasa E3 de ubiquitina (Fig.1B) (17). El proceso de ubiquitinación involucra tres tipos de enzimas: E1, E2 y E3. Las proteínas que contienen este dominio pueden presentar especificidad funcional gracias a la amplia variedad y diversidad de los dedos RING (18). Aunque la ubiquitinación por TRIM25 es mediada principalmente por el dominio

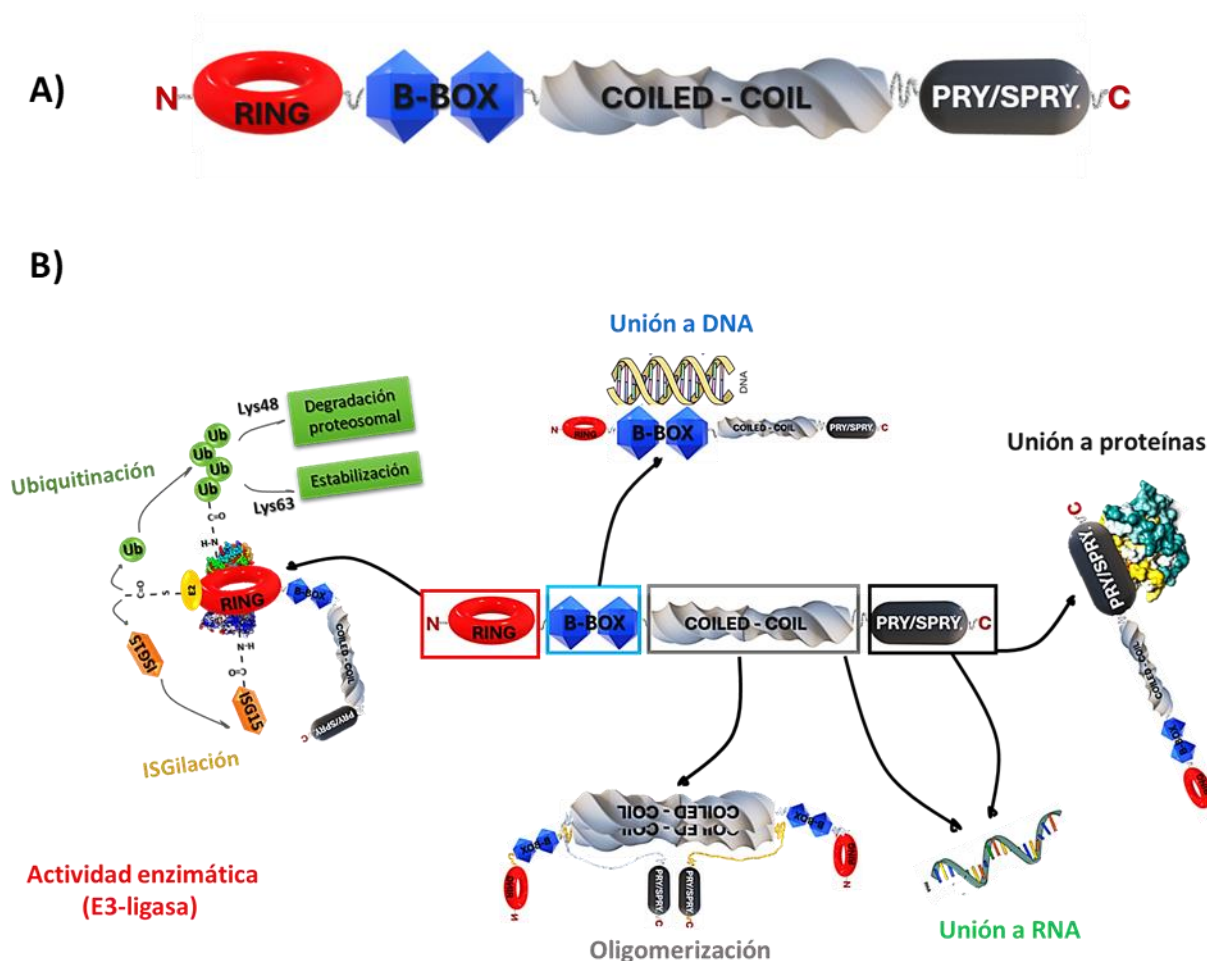


Figura 1. Representación de los dominios de la proteína TRIM25. A) Estructura de TRIM25 B) Función asociada a cada dominio. El dominio RING presenta actividad enzimática como E3 ligasa de ubiquitina mediante la poliubiquitinación en el residuo de K48 para degradación proteosómica y en el residuo K63 para mecanismos de estabilización. La actividad enzimática como ligasa E3 de ISG15 también es determinada por este dominio. Las cajas B son dedos de zinc involucrados con la unión a DNA. La hélice superenrollada es el dominio encargado de la oligomerización de TRIM25 y su unión a RNA. El dominio PRY-SPRY interviene en la interacción proteína y la interacción con RNA. Para que TRIM25 sea una proteína activa, son necesarias funciones cooperadoras entre dominios. *Imagen creada con imágenes 3D del archivo de Power Point. Microsoft 365.*

RING, los dominios de caja B, hélice superenrollada y PRY/SPRY están vinculados estructural y funcionalmente con el dominio RING, y llevan a cabo una función cooperadora (19-22).

TRIM25 media la ubiquitinación de múltiples proteínas blanco, a menudo proteínas de unión a RNA, mediante la formación de un enlace covalente entre su motivo de unión LRLGG y un residuo de lisina en la proteína blanco. A la fecha, se han identificado varios sustratos individuales para TRIM25 en los que la poliubiquitinación a través de la K48 promueve la degradación proteosómica, mientras que la poliubiquitinación dependiente de K63 se ha asociado a mecanismos de estabilidad de complejos proteicos (Fig.1B) y a cambios en la localización o en la acti-

vidad de los sustratos (23,24). Entre las proteínas marcadas para su degradación por TRIM25, destaca la proteína antiviral con dedos de zinc (ZAP) (25).

Además, se ha identificado que la interacción de TRIM25 con Lin28a (*Protein lin-28 homolog A*) es necesaria para la degradación del precursor de let-7 (del inglés *lethal-7*) por Tut4 (*Terminal uridylyltransferase 4*) (26). También se ha descrito la ubiquitinación para la degradación de Keap1 (*Kelch-like ECH-associated protein 1*), UPF1 (*Up-frame-shift protein 1*) y NME1 (*Nucleoside Diphosphate Kinase 1*) así como la ubiquitinación para estabilizar a G3BP1/2 (*Ras GTPase-activating protein-binding protein 1*) y PABPC4 (*Polyadenylate-binding protein 4*) mediada por el dominio RING de TRIM25 (24,27).

TRIM25 media la ubiquitinación (vía K63) del receptor citosólico de reconocimiento a patrones, RIG-I (28-30), facilitando que RIG-I pueda reconocer el RNA viral, interactuar con MAVS (*Mitochondrial antiviral-signaling protein*) y así activar diversas vías de señalización involucradas con la producción de interferones (31). Algunas proteínas virales inducen la auto-ubiquitinación de TRIM25, y con esto, la inactivación del señalosoma RIG-I que es utilizada como mecanismo de evasión a la respuesta inmune (32).

El dominio RING de TRIM25 también ha sido señalado como responsable de su función de ligasa E3 de ISG15 (por su nombre en inglés, *interferon-stimulated gene 15*) (33,34). Al respecto, la ISGilación es una modificación postraducciona parecida a la ubiquitinación. En la ISGilación, ISG15, una proteína similar a la ubiquitina, con un peso de 15 kDa, se une a sus proteínas blanco mediante una serie de reacciones enzimáticas similares a las implicadas en la ubiquitinación, involucrando una enzima E1 encargada de la activación de ISG15 (ubiquitina en el caso de ubiquitinación), una enzima E2 de conjugación y una enzima con actividad de ligasa E3 responsable de la formación del enlace peptídico entre ISG15 con su proteína blanco. Se conocen pocas proteínas modificadas por ISGilación en comparación con otras modificaciones postraduccionales; y algunas de las que se conocen no han sido completamente caracterizadas. Un ejemplo es la proteína 14-3-3 σ , la cual está implicada en la regulación de un largo espectro de rutas de señalización, y se ha evidenciado que es modificada por ISGilación (34,35). Weiguo Zou, Ji Wang, y Dong-Er Zhang inicialmente demostraron que TRIM25 es una proteína con función como ligasa E3 de ISG15 en la ISGilación de 14-3-3 σ . Un año más tarde, mediante ensayos de mutagénesis, estos mismos investigadores determinaron la importancia de un residuo de lisina en la posición 117 de TRIM25 como sitio de ISGilación, indicando que TRIM25 se puede autoISGilar y así, regular negativamente su actividad como ligasa E3 de ISG15 en la ISGilación de 14-3-3 σ (33).

Las cajas B y el dominio hélice-superenrollada. Los dominios de caja B se distinguen por la interacción coordinada de uno o dos átomos de zinc con el grupo tiol de residuos de cisteína y átomos de nitrógeno de residuos de histidina en la proteína que posee dicho dominio. Generalmente, se encuentran en proteínas con función de factores de transcripción, participando como mediadores de la unión con el DNA, con ribonucleoproteínas, proto-oncoproteínas y ligasas E3. La presencia de cajas B está involucrada en la estabilización de la estructura

terciaria de las proteínas que lo contienen (36), y al poseer una estructura similar a los dominios RING, se ha sugerido que adquieren la funcionalidad de ligasa E3 (19). La presencia de cajas B mejora la actividad de TRIM25 en la formación del complejo entre el dominio RING y una enzima E2 unida con ubiquitina en la ubiquitinación (37). Además, los dominios de cajas B en TRIM25 se han señalado como participantes importantes en la unión al DNA (Fig.1B) (38). Aunque se ha demostrado la capacidad de unión de TRIM25 al DNA a través de sus cajas B, lo que sugiere su actividad como factor de transcripción, no se conoce el elemento de respuesta y los mecanismos regulatorios implicados a nivel transcripcional (38,39).

Por otro lado, el dominio hélice superenrollada está conformado por dos o más cadenas α -helicoidales (40), comprende una espiral antiparalela, con un patrón distintivo y simétrico que se conserva en toda la familia TRIM. TRIM25 se dimeriza formando horquillas antiparalelas mediante la interacción de los dominios hélice superenrollada (41,42). Diversos autores señalan que la dimerización de TRIM25 (Fig.1B) es necesaria para que sea una proteína funcional y para las interacciones proteína-proteína (29,37,43). Por ejemplo, se identificó que la proteína no estructural del virus de la gripe A o NS1, se une al dominio hélice superenrollada de TRIM25, impidiendo así la formación del dímero y con esto la actividad enzimática involucrada en la ubiquitinación de RIG-I, dando como consecuencia una respuesta inmune ineficaz en el huésped (21).

Dominio PRY/SPRY. Se conoce que la familia de proteínas de dominios SPRY se subdivide en las que contienen el dominio PRY-SPRY o caja B30.2, las que contienen una extensión del dominio PRY en el extremo amino terminal y las que solo tienen el dominio SPRY. El dominio PRY-SPRY actúa como un módulo de interacción proteica que está implicado en diversos procesos biológicos que involucran la regulación de la respuesta inmune innata y adaptativa (44). Al respecto, hace algunas décadas, TRIM25 fue identificada como proteína de unión a RNA (45-47), y más tarde, mediante ensayos EMSA (por sus siglas en inglés, *electrophoretic mobility shift assay*), se determinó que el dominio PRY-SPRY estaba directamente ligado a esta función (20,48). Por lo tanto, el dominio PRY-SPRY se identificó también como mediador de la actividad de TRIM25 como proteína de unión a RNA (Fig.1B) (22). Estos datos, concuerdan con resultados obtenidos mediante análisis de interactoma de RNAm de células HeLa, en los que se identificó a TRIM25 como proteína de unión a RNA (47).

Es de notar que los datos más recientes señalan al dominio PRY-SPRY como el principal responsable de la interacción de TRIM25 con el RNA (Fig.1B) (23,28,49). Sin embargo, la identidad del dominio de unión al RNA de TRIM25 sigue siendo investigada, ya que originalmente se identificó que el dominio de hélice superenrollada mediaba esta interacción (42,46). No obstante, Sánchez y colaboradores identificaron que ambos dominios están conectados entre sí mediante una región rica en lisinas, favoreciendo así su interacción y un cambio conformacional de TRIM25 para llevar a cabo una función cooperativa de unión al RNA (50). Basados en estos datos, puede sugerirse que tanto dominio PRY/SPRY como el dominio de hélice superenrollada parecen estar implicados en la interacción de TRIM25 con el RNA.

Mecanismos de regulación

Regulación a nivel transcripcional. El gen que codifica para *TRIM25* contiene una secuencia consenso de respuesta a estrógenos en la región 3'UTR que actúa como un *enhancer*, capaz de potenciar su transcripción en respuesta a estrógenos (Fig.2B).

Inoue y colaboradores sugieren que la expresión de *TRIM25* es dependiente de estrógenos, a través de un mecanismo que involucra al receptor de estrógenos alfa como un factor de transcripción activado por estrógeno que se une a dicha región *enhancer* (10). Por otro lado, mediante ensayos de luciferasa se reveló la presencia de un elemento funcional de respuesta estimulada por interferón (ISRE) en el primer intrón del gen de *TRIM25* (Fig.2A). Investigaciones posteriores han demostrado que el ISRE es reconocido por el factor transcripcional STAT1 (*Signal transducer and activator of transcription 1*) y se sugirió que la expresión de *TRIM25* en ciertos tipos de tejidos depende de la señalización por interferones (IFN) (51).

***TRIM25* es regulada negativamente por moléculas de RNA no codificantes.** Se han identificado algunos microRNA con capacidad de modular la expresión de *TRIM25* a nivel postranscripcional (Fig. 2B). Por ejemplo; en un estudio realizado en el contexto de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), se identificó, mediante ensayos de luciferasa, que el miR-365 puede modular a *TRIM25* a un nivel postranscripcional (52).

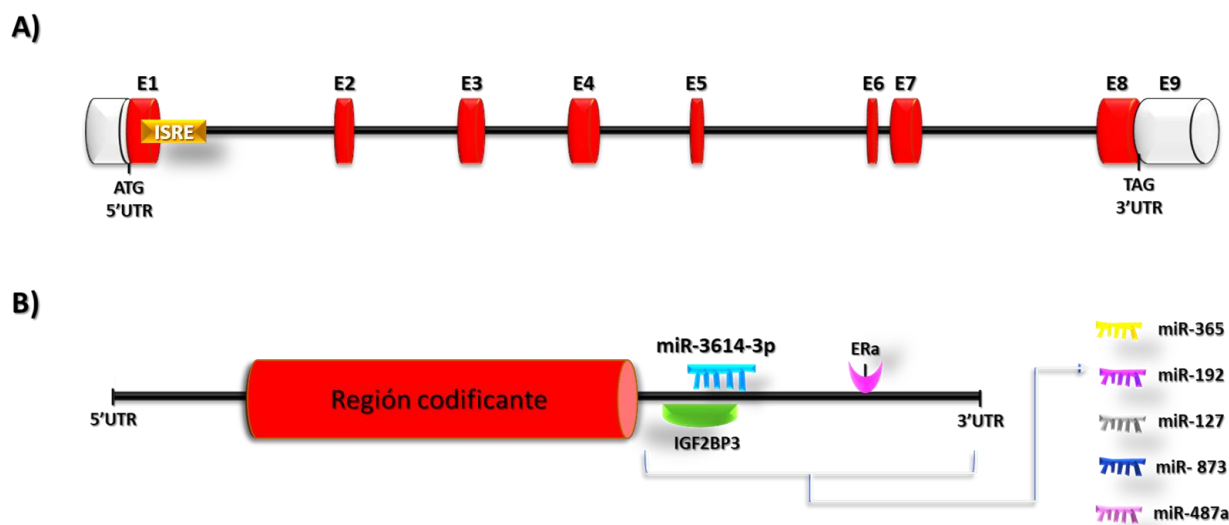


Figura 2. Mecanismos asociados con la regulación de la expresión y los niveles de TRIM25 en el contexto de cáncer. A) Estructura del gen *TRIM25*. Se marca en un recuadro amarillo el sitio ISRE (Elemento de respuesta estimulada por interferón) en el intrón 1. B) Estructura del mRNA que codifica para *TRIM25* se muestra en rojo. Se muestra el elemento de respuesta al receptor de estrógenos alfa (ERα) en el 3'UTR, el cual está implicado en la potenciación de la transcripción de *TRIM25*. Se muestran también el sitio de unión IGF2BP3 y miR-3614-3p relacionado con su regulación a nivel postranscripcional. La flecha gris indica algunos microRNA (miR) que regulan negativamente la expresión de *TRIM25*. Imagen creada con imágenes 3D del archivo de Power Point. Microsoft 365.

El gen que codifica para *TRIM25*, también contiene la secuencia para generar un microRNA, el miR-3614-3p, el cual reprime la expresión de *TRIM25* a nivel postranscripcional al unirse a su región 3'UTR. De manera interesante, Zhenzhen Wang y colaboradores identificaron que la proteína 3 de

unión al RNAm del factor de crecimiento, similar a la insulina tipo 2 o IGF2BP3, puede competir por el mismo sitio de unión de miR-3614-3p (Fig. 2B), favoreciendo el incremento de los niveles de *TRIM25*. IGF2BP3 también puede inhibir la maduración de miR-3614-3p y de esta manera promover

que los niveles de TRIM25 no se vean afectados por el miR-3614-3p maduro. Mediante la sobreexpresión de miR-3614-3p y silenciamiento de IGF2BP3, se suprimió la expresión de *TRIM25*, afectando el crecimiento y la proliferación de las células de cáncer de mama (53).

En el contexto del carcinoma hepatocelular (HCC), se han señalado algunos microRNA involucrados en la regulación negativa de la expresión de *TRIM25*, por ejemplo, el miR-192. J. Wang y colaboradores, mediante análisis bioinformático, encontraron que *TRIM25* contiene los posibles sitios de unión para miR-192 y demostraron que la expresión de *TRIM25* disminuye al sobreexpresar dicho miRNA. De manera importante destacaron que el lncRNA *XIST* (por sus siglas en inglés, *long noncoding RNA X-inactive specific transcript*) podría regular positivamente la expresión de *TRIM25* al unirse directamente al miR-192, acelerando así la aparición y el desarrollo de HCC (54). Por otro lado, Wei Zhang y su grupo de investigación identificaron que *TRIM25* es modulado por el miR-127-5p. Además, evidenciaron que el RNA circular hsa_circ_0026134 puede actuar como un regulador positivo de la expresión de *TRIM25* a través de su actividad como “esponja” del miR-127-5p (55). Otro miRNA involucrado en la supresión de la expresión de *TRIM25*, es el miR-487a-3p, identificado por Lihang Yu y Yu R (56).

TRIM25 es blanco de algunas modificaciones postraduccionales. En su estructura, TRIM25 presenta múltiples sitios capaces de ser fosforilados que fueron identificados mediante análisis proteómicos. En la mayoría de los casos, se desconoce la enzima encargada de dicha fosforilación y la función de esta modificación postraduccional. Hasta el momento, solo se ha descrito la función de la fosforilación de TRIM25 en la tirosina 278 (Y278) (57). Lee NR y su grupo de investigación evidenciaron la disminución de la actividad de TRIM25 como ligasa E3 de ubiquitina al generar proteínas deficientes de tirosina en la posición 278, lo que sugiere que este evento de fosforilación interviene en la actividad de la ligasa E3 de TRIM25. Así mismo, se identificó que la cinasa de tirosinas, c-Src es capaz de inducir la fosforilación de Y278 en TRIM25, y que, además, el dominio PRY-SPRY de la misma es decisiva para el reclutamiento de c-Src. Con estos datos, concluyeron que la fosforilación de la tirosina 278 de TRIM25 por c-Src es crucial para la actividad enzimática de TRIM25 (57). Es probable que otras modificaciones postraduccionales no reportadas aún puedan contribuir en la modulación de la actividad de TRIM25.

TRIM25 en cáncer

Estudios recientes han evidenciado cambios en la expresión de algunas proteínas TRIM en los procesos de carcinogénesis y metástasis, principalmente en los contextos de cáncer de mama, próstata, ovario y endometrio (58). De acuerdo con diversas bases de datos obtenidos del atlas del genoma del cáncer (TCGA), *TRIM25* se encuentra desregulado en tumores malignos respecto al tejido normal. Por ejemplo, utilizando los datos de valores de expresión depositados en GEPIA (*Gene Expression Profiling Interactive Analysis*) (59), se observaron cambios estadísticos significativos en la expresión de TRIM25 en diversos tipos de cáncer (Tabla 1). La expresión de *TRIM25* muestra una sobreexpresión en cuatro tipos de cáncer, mientras que en los seis restantes se observó una disminución de su expresión con respecto al tejido normal. Estos datos sugieren que la desregulación de *TRIM25* puede ser

Tipo de cáncer	Expresión de <i>TRIM25</i> respecto al tejido correspondiente no canceroso.
Carcinoma corticosuprarrenal (ACC)	Disminuida
Colangiocarcinoma (CHOL)	Incrementada
Linfoma difuso de células B grandes (DLBC)	Disminuida
Glioblastoma (GBM)	Incrementada
Leucemia mieloide aguda (LAML)	Incrementada
Gliomas de bajo grado (LGG)	Incrementada
Adenocarcinoma de pulmón (LUAD)	Disminuida
Carcinoma de células escamosas de pulmón (LUSC)	Disminuida
Timoma (THYM)	Disminuida
Carcinosarcoma uterino (UCS)	Disminuida

Tabla 1. Desregulación de la expresión de *TRIM25* en diferentes tipos de cáncer en comparación con el tejido sano. Se muestran los diez tipos de cáncer que presentan cambios estadísticamente significativos ($p < 0,05$) en la expresión de *TRIM25* en comparación con el tejido no canceroso, de acuerdo con la base de datos GEPIA (*Gene Expression Profiling Interactive Analysis*, <http://gepia.cancer-pku.cn/>).

diferencial dependiendo del tipo de cáncer. A continuación, se discuten algunas de las evidencias experimentales reportadas hasta ahora, sobre la desregulación de la expresión de *TRIM25* en algunos tipos de cáncer. Algunos de los resultados obtenidos de las bases de datos públicas pueden contrastar con algunos estudios reportados en la literatura, lo cual podría estar relacionado con los subtipos moleculares de cada tipo de cáncer por lo tanto se requieren más investigaciones que aborden la participación de TRIM25 desde un aspecto molecular.

La sobreexpresión de *TRIM25* en el cáncer de mama. El cáncer de mama es la principal causa de muerte en mujeres a nivel mundial. Más del 70% de los tumores mamarios malignos expresan al receptor de estrógeno alfa (ERα), lo que provoca que sean dependientes de hormonas estrogénicas (60). TRIM25 podría ser un blanco molecular útil para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento en este tipo de tumores (61), considerando que se ha reportado que TRIM25 se asocia con la degradación de supresores tumorales. Por ejemplo, TRIM25 es capaz de llevar a cabo la poliubiquitinación del regulador negativo del ciclo celular 14-3-3σ para promover su degradación, favoreciendo la proliferación celular (35). También TRIM25 media la degradación de ATBF1 (*AT motif binding factor 1*) (62), un regulador positivo de la expresión de *ZEB1* (*Zinc finger E-box binding homeobox 1*) (Fig. 3), factor de transcripción encargado de la represión de la expresión de *E-cadherina* y la inducción de la transición epitelio-mesenquimal o EMT en cáncer de mama (63). Además, TRIM25 media la ubiquitinación de la proteína AZGP1 (*Zinc-alpha-2-glycoprotein*), una glicoproteína altamente expresada en cáncer de mama que correlaciona negativamente con la supervivencia de pacientes con este tipo de tumores (64).

Adicionalmente, a través de un análisis de interactoma e inmunoprecipitación de DNA y RNA, se sugirió que TRIM25 puede actuar como un regulador de los tumores mamarios malignos metastásicos que son independientes de hormonas, estableciendo un patrón de diversos blancos a nivel transcripcional y postranscripcional (39). También cabe mencionar que el gen de *TRIM25* resulta ser hospedero del miR-3614 en células de cáncer de mama dependiente de hormonas. (53). Esto es importante debido a que la expresión de *AKT3* y *HDAC1* disminuye en respuesta a la sobreexpresión de miR-3614, ocasionando una disminución en la invasividad de células derivadas de cáncer de mama (65). En conjunto, estos estudios sugieren que TRIM25 podría estar implicado en la progresión de los diferentes tipos de cáncer de mama.

La sobreexpresión de *TRIM25* en otros tumores malignos dependientes de hormonas. TRIM25 también participa en la promoción de algunos tipos de cáncer relacionados con el sistema endócrino, además del cáncer de mama (58). En lo que respecta a líneas celulares derivadas de cáncer de ovario se demostró que los niveles de la proteína TRIM25, así como su expresión, se encontraban elevadas (66). En el caso del cáncer endometrial, TRIM25 promueve el crecimiento tumoral a través de la modulación de la vía de señalización del factor nuclear κB (NFκB) y la degradación de la proteína 14-3-3σ (67). En el cáncer de próstata, mediante un ensayo de *knockdown* de *TRIM25*, se reactivó la función de p53 y como consecuencia se inhibió el crecimiento tumoral, además se activó la apoptosis; esto sugiere que TRIM25 podría estar participando como regulador negativo de p53 y de la vía de apoptosis, promoviendo el crecimiento de células tumorales (6). Sin embargo, se ha señalado que TRIM25 dirige la degradación de ERG (*Ets related gene*, por sus siglas en inglés), vía el sistema ubiquitinaproteosoma; un factor de transcripción sobreexpresado en el 40% de los tumores de próstata. A pesar de que TRIM25 media la degradación de ERG, la deubiquitinasa USP9X revierte la ubiquitinación de dicho factor (68).

Función de TRIM25 en el cáncer de hígado y colangiocarcinoma. El cáncer de hígado es el sexto cáncer más común en el mundo; el carcinoma hepatocelular (HCC) es la forma más común de este tipo de cáncer ya que representa el 90% de los casos. La infección por el virus de la hepatitis B y C son los principales factores de riesgo para el HCC (69). En este tipo de cáncer, se identificó que TRIM25 se puede estar uniendo a la región del sitio de inicio de la transcripción (TSS) del gen *PML*, probablemente por la participación de sus dominios de cajas B y así estar regulando negativamente su expresión e induciendo la proliferación celular. Además, se encontró que TRIM25 se encuentra altamente autoubiquitinado en cáncer de hígado, pero OTUD5 lo puede deubiquitinar (38). Liu y su grupo de investigación identificaron que TRIM25 se encuentra sobreexpresado en el carcinoma hepatocelular (HCC) y que correlaciona con una baja supervivencia de los pacientes. La expresión de *TRIM25* se asocia positivamente con la expresión de *Nrf2* (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) y negativamente con la expresión de Keap1. Keap1 es un inhibidor de Nrf2, por lo que TRIM25, al promover la ubiquitinación degradativa de *Keap1*, aumenta los niveles de Nrf2 y promueve el crecimiento tumoral (27). No obstante, TRIM25 podría actuar como inhibidor de la progresión metastásica del carcinoma hepatocelular

al mediar la poliubiquitinación de la proteína 1 asociada a metástasis (MTA1) vía K48 (70).

Además, la baja expresión de *AZGP1* previamente había sido identificada como indicadora de mal pronóstico en pacientes con carcinoma hepatocelular. De manera interesante, Yun y colaboradores identificaron que la expresión deficiente o casi inexistente de *AZGP1* en colangiocarcinoma (ACC), un tumor maligno que se desarrolla en el epitelio biliar, es causada por la degradación mediada por *TRIM25* vía ubiquitinación. De esta manera, altos niveles de *TRIM25* en tejido derivado de pacientes con ACC y

bajos niveles de *AZGP1*, correlacionan con una supervivencia limitada en este tipo de pacientes (71).

TRIM25 en la leucemia mieloide aguda. La leucemia mieloide aguda (LMA) es el tipo de leucemia más común en la población adulta. Se caracteriza por un crecimiento y diferenciación anormal de las células madre hematopoyéticas y da como resultado una acumulación de precursores mieloides inmaduros en la médula ósea y la sangre periférica (72). En un estudio se determinó que la sobreexpresión de *TRIM25* en LMA contribuye significativamente a la proliferación, invasión, y migración de las células

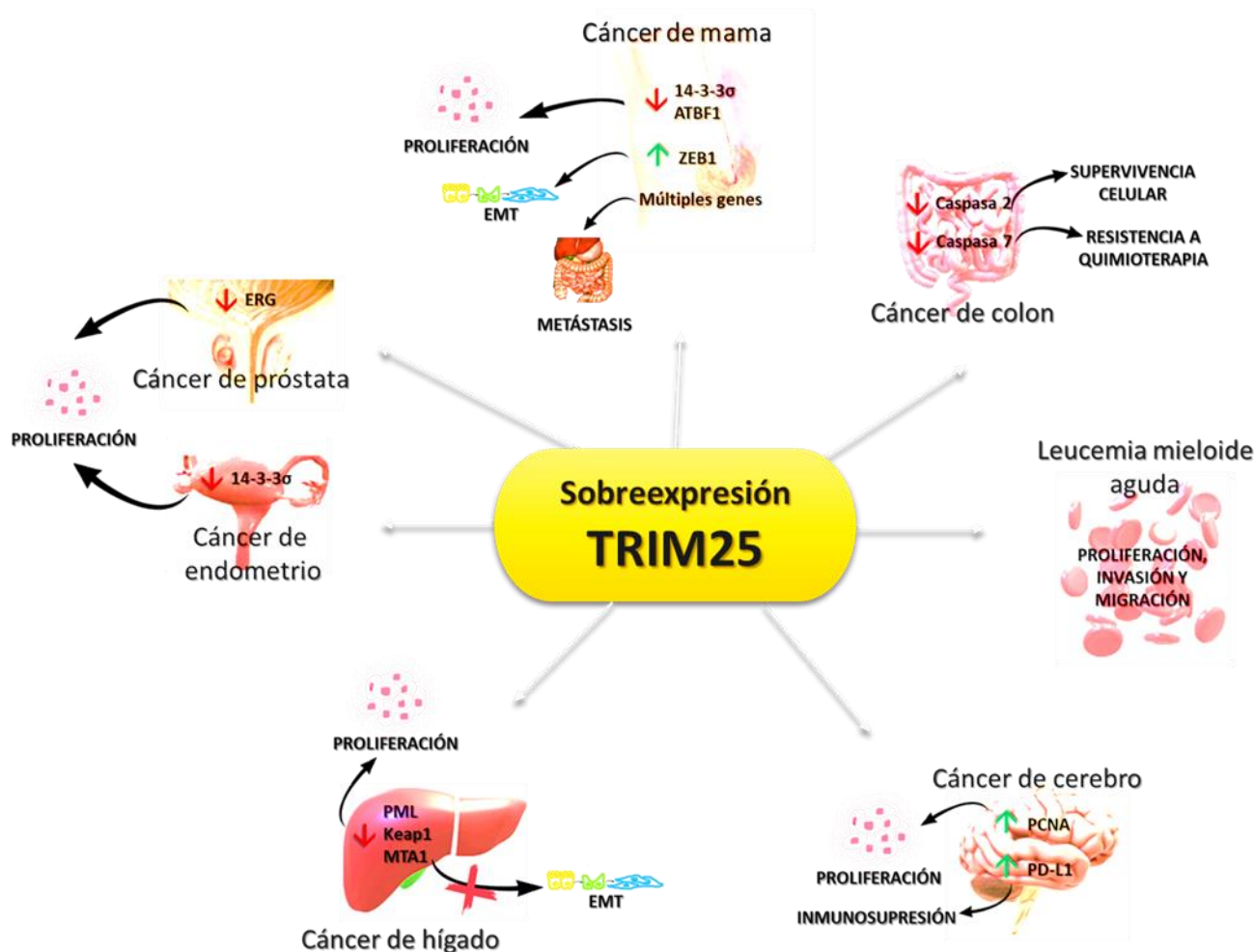


Figura 3. Efectos de la sobreexpresión de *TRIM25* en diversos tipos de cáncer. La flecha roja hacia abajo indica regulación negativa por *TRIM25* y la flecha verde hacia arriba indica regulación positiva por *TRIM25* de sus diferentes blancos. Abreviaturas: EMT, Transición epitelio-mesénquima. Imagen creada con imágenes de acceso libre y 3D del archivo de Power Point. Microsoft 365.

derivadas de pacientes con este cáncer. También se identificó que el miR-137 inhibe la expresión de *TRIM25* en células de la sangre de pacientes con LMA (73).

RIG-I se sobreexpresa durante la diferenciación granulocítica de las células de leucemia promielocítica aguda (LPA). Song-Fang Wu y su grupo de inves-

tigación describieron que RIG-I promueve la diferenciación mieloide mediante la interacción con el RNA mensajero de *TRIM25*, aumentando su estabilidad. Además, proponen que RIG-I podría promover la ISGilación aumentando la expresión transcripcional de *TRIM25* y genes clave en dicha vía, mediante la cooperación con STAT1 e IRF1; inter-

viniendo así, en el proceso de diferenciación mieloide y la respuesta terapéutica en LPA (30).

TRIM25 en tumores del sistema nervioso central.

Los tumores cerebrales son un tipo de tumores del sistema nervioso central (SNC). Los tumores de grado 1 del SNC son curables si se pueden extirpar quirúrgicamente; mientras que los tumores de grado 4 son altamente malignos y, en ausencia de un tratamiento eficaz, pueden conducir a la muerte en períodos de tiempo relativamente cortos. Al respecto, el glioblastoma es el único glioma difuso de tipo adulto de grado 4 (74,75). Mediante los análisis *in silico* se observó que *TRIM25* está incrementado en pacientes con gliomas de alto y bajo grado, lo cual se asocia con un pronóstico desfavorable. Mao Xu Ge y colaboradores comprobaron que TRIM25 promueve la proliferación celular, la expresión del ligando de muerte programada o *PD-L1* y la importación de NF- κ B al núcleo (Fig. 3), contribuyendo a un microambiente inmunosuprimido en los gliomas. Así mismo, la reducción de la expresión de *TRIM25* condujo a la reducción de la expresión de genes relacionados con proliferación, entre los que destacan; *PCNA* (*Proliferating cell nuclear antigen*), *XIAP* (*X-linked inhibitor of apoptosis protein*), *CCNB1* (*Cyclin B1*) y *CCND1* (*Cyclin D1*) (76). Además, Yike Chen y colaboradores identificaron que TRIM25 promueve el crecimiento, migración e invasión celular de células de glioblastoma, a través de mediar la ubiquitinación del factor de splicing NONO implicado en la modulación de la expresión de *PRMT1* y *c-MYC* (77).

Otro estudio que revela la participación de TRIM25 en glioblastoma, es el realizado por Ma Q. y su grupo de investigación. Ellos evidenciaron la ubiquitinación degradativa de CHK α , una proteína asociada con actividad protumoral mediada por TRIM25. La enzima glicolítica enolasa-1 (ENO1) se une a CHK α (*Choline kinase α*) e impide la unión de TRIM25, su ubiquitinación, y su posterior degradación proteosomal. En consecuencia, la interacción ENO1/CHK α aumenta los niveles de CHK α , el metabolismo de la colina, y la aceleración del crecimiento de células de glioblastoma, asociándose con un mal pronóstico (78).

Adicionalmente, se describió que TRIM25 inhibe el estrés oxidativo y la muerte celular ferroptótica en células de glioma bajo tratamiento con temozolomida vía Keap1-Nrf2 (79). TRIM25 media la ubiquitinación degradativa de la inositol-1,4,5-trifosfato (IP3) cinasa B (ITPKB). Yuanliang Yan y colaboradores identificaron, mediante análisis proteómicos, que ITPKB se encuentra sobreexpresada en pacientes con glioblastoma recurrente que fueron sometidos a terapia con temozolomida, lo que

correlaciona con supervivencia limitada en pacientes con glioma. Con ensayos de inmunoprecipitación demostraron que la interacción entre TRIM25 e ITPKB era más débil en líneas celulares resistentes a temozolomida en comparación con lo sucedido a las células sensibles a dicho fármaco. Así mismo, identificaron que la disminución de la fosforilación de TRIM25 en la posición serina 100 (S100) en muestras de glioblastoma recurrentes conduce a una ubiquitinación debilitada de ITPKB. Esto ocasiona un incremento de la estabilidad de ITPKB, teniendo efecto en la producción de ROS y promoviendo así la resistencia al tratamiento (80).

Evidencias experimentales de la expresión de TRIM25 en cáncer de colon y cáncer de pulmón.

Los cánceres de colon y de pulmón son los tipos de cáncer más comúnmente diagnosticados en adultos de 65 años o más, en todo el mundo. En general, pacientes con cáncer de colon tienen una supervivencia relativa mayor a 5 años que los pacientes con cáncer de pulmón (81). Nasrullah y colaboradores, evidenciaron que TRIM25 es una proteína de unión al transcrito de caspasa-2 y que inhibe su traducción, esto podría incrementar la supervivencia de las células tumorales y la resistencia a fármacos quimioterapéuticos (82). TRIM25 también puede estar regulando negativamente la expresión de caspasa 7, a través de la unión directa con su mRNA mediante el dominio PRY/SPRY, y mediante su interacción con la ribonucleoproteína nuclear heterogénea H1 (hnRNPH1). Esto tiene como consecuencia un incremento en la resistencia a fármacos quimioterapéuticos (83). Zhou y colaboradores, identificaron que una mayor expresión de *TRIM25* se asocia con mayor recurrencia, y un peor pronóstico para el paciente con cáncer colorrectal y con la resistencia a oxaliplatino (OXA) (84). En el contexto de cáncer de pulmón, TRIM25 se encuentra sobreexpresada (85), induciendo la poliubiquitinación del supresor tumoral PTEN (86). Además, la sobreexpresión de *TRIM25* en este cáncer se correlaciona con el grado de diferenciación, el estadio tumoral y la metástasis vía los ganglios linfáticos. De manera interesante, TRIM25 media la ubiquitinación de IGF2BP, para lo cual requiere su interacción con el RNA circular circNDUFB2, lo que resulta en la reducción del crecimiento y la metástasis (87).

Discusión

Los datos reportados hasta ahora sugieren que TRIM25 es una proteína multifuncional implicada en cáncer. Sin embargo, se requieren más estudios para entender mejor los siguientes puntos. Primero, se ha evidenciado que TRIM25 participa promoviendo la ISGilación y ubiquitinación de proteínas

blanco al actuar como una ligasa E3 de ISG15 y ubiquitina, respectivamente. No obstante, la mayoría de los blancos reportados para TRIM25 son proteínas destinadas a la ubiquitinación, debido a que pocas proteínas modificadas por ISGilación han sido identificadas hasta ahora en comparación con otras modificaciones postraduccionales. Además, TRIM25 puede actuar como una ligasa E3 para ISG15 o ubiquitina, pero se desconoce si puede desempeñar ambas actividades simultáneamente. Segundo, TRIM25 impacta la expresión génica y se ha observado que puede ser reclutado al DNA y RNA; sin embargo, los mecanismos moleculares no son claros. Por ejemplo, TRIM25 carece de un dominio de unión al DNA, por lo que podría ser reclutado por algún factor de transcripción. Por tanto, se requiere profundizar en estos estudios y analizar el interactoma de TRIM25. Estas cuestiones por resolver indican que TRIM25 es un campo abierto para más investigación, y sugiere la complejidad funcional que podrían tener otros miembros de la familia TRIM.

Es importante notar que la ISGilación parece tener un efecto antiviral, por ende, TRIM25 también está asociada con la defensa antiviral. A partir de que la expresión de ISG15 y la ISGilación de proteínas está alterada en cáncer respecto al tejido saludable, se ha empezado a explorar la regulación de los elementos de la ISGilación, uno de ellos, TRIM25, en dicho contexto. De manera interesante, de acuerdo con nuestro análisis, la expresión de TRIM25 es diferencial dependiendo del tipo de tumor maligno, lo cual podría estar asociado con el contexto celular, particularmente con los niveles de los inductores de su expresión. Por ejemplo, interferones u hormonas como los estrógenos se han reportado como estímulos que incrementan la expresión de TRIM25 en contextos celulares diferentes. Sin embargo, es necesario conocer y caracterizar a profundidad los mecanismos de modulación de la expresión de TRIM25 en contextos celulares particulares. Al respecto, es necesario además definir su función como una oncoproteína o bien supresora de tumores, considerando que solo en algunos tipos de cáncer se han efectuado estudios profundos. De esta manera, en los últimos años han surgido reportes que indican que la expresión de *TRIM25* está incre-

mentada en glioblastoma y en los datos de muestras de pacientes con este cáncer en comparación con el tejido sano. Experimentos en modelos *in vitro* e *in vivo* evidencian su actividad promotora de tumores, sugiriendo que podría ser un potencial biomarcador de glioblastoma. Por lo tanto, hasta ahora no se conoce el potencial pro-tumor de TRIM25 en todos los tipos de cáncer.

La modulación de su expresión, multifuncionalidad, y efectos de TRIM25 en cáncer parecen no ser universales, sino depender del tipo de tejido, y son un ejemplo de la complejidad molecular que se presenta en una condición de cáncer, lo que dificulta la detección y las estrategias de tratamiento. Una mayor investigación, sin embargo, podría conducir a la identificación de TRIM25 como una oncoproteína específica y diferencial de algunos tumores en particular, y estos hallazgos podrían ser útiles para la detección y tratamiento de algunos tipos de cáncer.

Conclusiones

TRIM25 es una proteína multifuncional debido a sus diferentes dominios, lo que evidencia su importancia en diversos procesos biológicos y sus implicaciones en enfermedades como el cáncer. Dada la evidencia actual, TRIM25 podría ser un potencial biomarcador y blanco molecular para terapias contra algunos tipos de cáncer como es el caso del glioblastoma, donde su expresión es incrementada en comparación con tejido saludable y presenta una actividad como oncoproteína. Los mecanismos moleculares de regulación y de acción de TRIM25 en los diversos tipos de cáncer no son conocidos completamente, por lo que son un campo abierto de estudio que demanda atención. De igual manera, otros miembros de la familia TRIM podrían tener una relevancia multifuncional en 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-2024-CON-07. Eva Guadalupe Palacios-Serrato y Karen Haidee Medina-Abreu son apoyadas con una beca del CONAHCYT para sus estudios de Maestría en el Posgrado de Ciencias Genómicas de la UACM.

Referencias

1. Vunjak M, Versteeg GA. TRIM proteins. *Curr Biol*. 2019; 29(2):42–44.
2. Hatakeyama S. TRIM Family Proteins: Roles in Autophagy, Immunity, and Carcinogenesis. *Trends Biochem Sci*. 2017;42(4):297–311.

3. Li Y, Wu H, Wu W, Zhuo W, Liu W, Zhang Y, *et al.* Structural insights into the TRIM family of ubiquitin E3 ligases. *Cell Res.* 2014;24(6):762–765.
4. Van Gent M, Sparrer KMJ, Gack MU. TRIM Proteins and Their Roles in Antiviral Host Defenses. *Annu Rev Virol.* 2018;5(1):385–405.
5. Wang L, Ning S. TRIMming Type I Interferon-Mediated Innate Immune Response in Antiviral and Antitumor Defense. *Viruses.* 2021;13(2):279.
6. Takayama K ichi, Suzuki T, Tanaka T, Fujimura T, Takahashi S, Urano T, *et al.* TRIM25 enhances cell growth and cell survival by modulating p53 signals via interaction with G3BP2 in prostate cancer. *Oncogene.* 2018; 37(16):2165–80.
7. Zhang P, Elabd S, Hammer S, Solozobova V, Yan H, Bartel F, *et al.* TRIM25 has a dual function in the p53/Mdm2 circuit. *Oncogene.* 2015; 34(46):5729–38.
8. García-Sastre A, Miorin L. Intrinsic Cellular Defenses (TRIMS) in Modulating Viral Infection and Immunity. En: *Encyclopedia of Immunobiology* [Internet]. Elsevier; 2016 [citado el 28 de enero de 2023]. p. 235–242. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123742797140044>
9. Rahimi-Tesiye M, Zaersabet M, Salehiyeh S, Jafari SZ. The role of TRIM25 in the occurrence and development of cancers and inflammatory diseases. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer.* 2023;1878(5):188954.
10. Inoue S, Orimo A, Hosoi T, Kondo S, Toyoshima H, Kondo T, *et al.* Genomic binding-site cloning reveals an estrogen-responsive gene that encodes a RING finger protein. *Proc Natl Acad Sci.* 1993;90(23):11117–21.
11. The UniProt Consortium, Bateman A, Martin MJ, Orchard S, Magrane M, Ahmad S, *et al.* UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2023. *Nucleic Acids Res.* 2023;51(D1):D523–31.
12. Zody MC, Garber M, Adams DJ, Sharpe T, Harrow J, Lupski JR, *et al.* DNA sequence of human chromosome 17 and analysis of rearrangement in the human lineage. *Nature.* 2006;440(7087):1045–9.
13. Meroni G, Desagher S. Cellular Function of TRIM E3 Ubiquitin Ligases in Health and Disease. *Cells.* 2022;11(2):250.
14. Gómez-Tortosa E, Baradaran-Heravi Y, Dillen L, Choudhury NR, Agüero Rabes P, Pérez-Pérez J, *et al.* TRIM25 mutation (p.C168*), coding for an E3 ubiquitin ligase, is a cause of early-onset autosomal dominant dementia with amyloid load and parkinsonism. *Alzheimers Dement.* 2023;19(7):2805–15.
15. Shimada N, Suzuki T, Inoue S, Kato K, Imatani A, Sekine H, *et al.* Systemic distribution of estrogen-responsive finger protein (Efp) in human tissues. *Mol Cell Endocrinol.* 2004;218(1–2):147–53.
16. Oshiumi H, Miyashita M, Matsumoto M, Seya T. A Distinct Role of Riplet-Mediated K63-Linked Polyubiquitination of the RIG-I Repressor Domain in Human Antiviral Innate Immune Responses. *Gale M, editor. PLoS Pathog.* 2013;9(8):e1003533.
17. Stevens RV, Esposito D, Rittinger K. Characterisation of class VI TRIM RING domains: linking RING activity to C-terminal domain identity. *Life Sci Alliance.* 2019;2(3):e201900295.
18. Borden KL, Freemont PS. The RING finger domain: a recent example of a sequence—structure family. *Curr Opin Struct Biol.* 1996;6(3):395–401.
19. Anthony Massiah M. Zinc-Binding B-Box Domains with RING Folds Serve Critical Roles in the Protein Ubiquitination Pathways in Plants and Animals. En: *Summers M, editor. Ubiquitin Proteasome System - Current Insights into Mechanism Cellular Regulation and Disease* [Internet]. IntechOpen; 2019 [citado el 30 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/ubiquitin-proteasome-system-current-insights-into-mechanism-cellular-regulation-and-disease/zinc-binding-b-box-domains-with-ring-folds-serve-critical-roles-in-the-protein-ubiquitination-pathway>
20. Choudhury NR, Heikel G, Trubitsyna M, Kubik P, Nowak JS, Webb S, *et al.* RNA-binding activity of TRIM25 is mediated by its PRY/SPRY domain and is required for ubiquitination. *BMC Biol.* 2017;15(1):105.
21. Koliopoulos MG, Lethier M, Van Der Veen AG, Haubrich K, Hennig J, Kowalinski E, *et al.* Molecular mechanism of influenza A NS1-mediated TRIM25 recognition and inhibition. *Nat Commun.* 2018;9(1):1820.
22. Williams FP, Haubrich K, Perez-Borrajero C, Hennig J. Emerging RNA-binding roles in the TRIM family of ubiquitin ligases. *Biol Chem.* el 26 de noviembre de 2019;400(11):1443–64.
23. Haubrich K, Augsten S, Álvarez L, Huppertz I, Simon B, Perez K, *et al.* Mechanistic insights into RNA binding and RNA-regulated RIG-I ubiquitination by TRIM25 [Internet]. *Molecular Biology*; 2020 may [citado el 29 de noviembre de 2023]. Disponible en:

<http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.04.070177>

24. Yang E, Huang S, Jami-Alahmadi Y, McInerney GM, Wohlschlegel JA, Li MMH. Elucidation of TRIM25 ubiquitination targets involved in diverse cellular and antiviral processes. Heise MT, editor. *PLOS Pathog.* 2022;18(9):e1010743.
25. Zheng X, Wang X, Tu F, Wang Q, Fan Z, Gao G. TRIM25 Is Required for the Antiviral Activity of Zinc Finger Antiviral Protein. Diamond MS, editor. *J Virol.* 2017;91(9):e00088-17.
26. Choudhury NR, Nowak JS, Zuo J, Rappsilber J, Spoel SH, Michlewski G. Trim25 Is an RNA-Specific Activator of Lin28a/TuT4-Mediated Uridylation. *Cell Rep.* 2014;9(4):1265–72.
27. Liu Y, Tao S, Liao L, Li Y, Li H, Li Z, *et al.* TRIM25 promotes the cell survival and growth of hepatocellular carcinoma through targeting Keap1-Nrf2 pathway. *Nat Commun.* 2020;11(1):348.
28. Chiang C, Dvorkin S, Chiang JJ, Potter RB, Gack MU. The Small t Antigen of JC Virus Antagonizes RIG-I-Mediated Innate Immunity by Inhibiting TRIM25's RNA Binding Ability. Horner SM, editor. *mBio.* 2021;12(2):e00620-21.
29. Sanchez JG, Chiang JJ, Sparrer KMJ, Alam SL, Chi M, Roganowicz MD, *et al.* Mechanism of TRIM25 Catalytic Activation in the Antiviral RIG-I Pathway. *Cell Rep.* 2016;16(5):1315–25.
30. Wu SF, Xia L, Shi XD, Dai YJ, Zhang WN, Zhao JM, *et al.* RIG-I regulates myeloid differentiation by promoting TRIM25-mediated ISGylation. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117(25):14395–404.
31. Gack MU, Shin YC, Joo CH, Urano T, Liang C, Sun L, *et al.* TRIM25 RING-finger E3 ubiquitin ligase is essential for RIG-I-mediated antiviral activity. *Nature.* 2007;446(7138):916–20.
32. Gupta S, Ylä-Anttila P, Callegari S, Tsai MH, Delecluse HJ, Masucci MG. Herpesvirus deconjugases inhibit the IFN response by promoting TRIM25 autoubiquitination and functional inactivation of the RIG-I signalosome. Feng P, editor. *PLOS Pathog.* 2018;14(1):e1006852.
33. Zou W, Wang J, Zhang DE. Negative regulation of ISG15 E3 ligase EFP through its autoISGylation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;354(1):321–7.
34. Zou W, Zhang DE. The Interferon-inducible Ubiquitin-protein Isopeptide Ligase (E3) EFP Also Functions as an ISG15 E3 Ligase. *J Biol Chem.* 2006;281(7):3989–94.
35. Urano T, Saito T, Tsukui T, Fujita M, Hosoi T, Muramatsu M, *et al.* Efp targets 14-3-3j for proteolysis and promotes breast tumour growth. 2002;417.
36. Klug A. The discovery of zinc fingers and their development for practical applications in gene regulation and genome manipulation. *Q Rev Biophys.* 2010;43(1):1–21.
37. Koliopoulos MG, Esposito D, Christodoulou E, Taylor IA, Rittinger K. Functional role of TRIM E3 ligase oligomerization and regulation of catalytic activity. *EMBO J.* 2016;35(11):1204–18.
38. Li F, Sun Q, Liu K, Zhang L, Lin N, You K, *et al.* OTUD5 cooperates with TRIM25 in transcriptional regulation and tumor progression via deubiquitination activity. *Nat Commun.* 2020;11(1):4184.
39. Walsh LA, Alvarez MJ, Sabio EY, Reyngold M, Makarov V, Mukherjee S, *et al.* An Integrated Systems Biology Approach Identifies TRIM25 as a Key Determinant of Breast Cancer Metastasis. *Cell Rep.* 2017;20(7):1623–40.
40. Woolfson DN. Coiled-Coil Design: Updated and Upgraded. En: Parry DAD, Squire JM, editores. *Fibrous Proteins: Structures and Mechanisms* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [citado el 25 de noviembre de 2023]. p. 35–61. (Subcellular Biochemistry; vol. 82). Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-496740_2
41. Choudhury NR, Heikel G, Michlewski G. TRIM25 and its emerging RNA-binding roles in antiviral defense. *WIREs RNA* [Internet]. julio de 2020 [citado el 28 de enero de 2023];11(4). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wrna.1588>
42. Sanchez JG, Okreglicka K, Chandrasekaran V, Welker JM, Sundquist WI, Pornillos O. The tripartite motif coiled-coil is an elongated antiparallel hairpin dimer. *Proc Natl Acad Sci.* 2014;111(7):2494–9.
43. D'Cruz AA, Kershaw NJ, Hayman TJ, Linossi EM, Chiang JJ, Wang MK, *et al.* Identification of a second binding site on the TRIM25 B30.2 domain. *Biochem J.* 2018;475(2):429–40.
44. D'Cruz AA, Babon JJ, Norton RS, Nicola NA, Nicholson SE. Structure and function of the SPRY/B30.2 domain proteins involved in innate immunity. *Protein Sci.* 2013;22(1):1–10.
45. Baltz AG, Munschauer M, Schwanhäusser B, Vasile A, Murakawa Y, Schueler M, *et al.* The mRNA-Bound Proteome and Its Global Occupancy

Profile on Protein-Coding Transcripts. *Mol Cell*. 2012;46(5):674–90.

46. Castello A, Fischer B, Eichelbaum K, Horos R, Beckmann BM, Strein C, *et al.* Insights into RNA Biology from an Atlas of Mammalian mRNA-Binding Proteins. *Cell*. 2012;149(6):1393–406.

47. Kwon SC, Yi H, Eichelbaum K, Föhr S, Fischer B, You KT, *et al.* The RNA-binding protein repertoire of embryonic stem cells. *Nat Struct Mol Biol*. 2013;20(9):1122–30.

48. D’Cruz AA, Kershaw NJ, Chiang JJ, Wang MK, Nicola NA, Babon JJ, *et al.* Crystal structure of the TRIM25 B30.2 (PRYSPRY) domain: a key component of antiviral signalling. *Biochem J*. 2013;456(2):231–40.

49. Lian H, Zang R, Wei J, Ye W, Hu MM, Chen YD, *et al.* The Zinc-Finger Protein ZCCHC3 Binds RNA and Facilitates Viral RNA Sensing and Activation of the RIG-I-like Receptors. *Immunity*. 2018;49(3):438–448.e5.

50. Sanchez JG, Sparrer KMJ, Chiang C, Reis RA, Chiang JJ, Zurenski MA, *et al.* TRIM25 Binds RNA to Modulate Cellular Anti-viral Defense. *J Mol Biol*. 2018;430(24):5280–93.

51. Nakasato N, Ikeda K, Urano T, Horie-Inoue K, Takeda S, Inoue S. A ubiquitin E3 ligase Efp is up-regulated by interferons and conjugated with ISG15. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;351(2):540–6.

52. Han Q, Cheng P, Yang H, Liang H, Lin F. Altered expression of microRNA-365 is related to the occurrence and development of non-small-cell lung cancer by inhibiting TRIM25 expression. *J Cell Physiol*. 2019;234(12):22321–30.

53. Wang Z, Tong D, Han C, Zhao Z, Wang X, Jiang T, *et al.* Blockade of miR-3614 maturation by IGF2BP3 increases TRIM25 expression and promotes breast cancer cell proliferation. *EBioMedicine*. 2019;41:357–69.

54. Wang J, Yin G, Bian H, Yang J, Zhou P, Yan K, *et al.* LncRNA XIST upregulates TRIM25 via negatively regulating miR-192 in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Mol Med*. 2021;27(1):41.

55. Zhang W, Zhu L, Yang G, Zhou B, Wang J, Qu X, *et al.* Hsa_circ_0026134 expression promoted TRIM25- and IGF2BP3-mediated hepatocellular carcinoma cell proliferation and invasion via sponging miR-127-5p. *Biosci Rep*. 2020;40(7):BSR20191418.

56. Yu L, Ren Y. Long Noncoding RNA Small Nucleolar RNA Host Gene 3 Mediates Prostate

Cancer Migration, Invasion, and Epithelial-Mesenchymal Transition by Sponging miR-487a-3p to Regulate TRIM25. *Cancer Biother Radiopharm*. 2022;37(6):451–65.

57. Lee NR, Choi JY, Yoon IH, Lee JK, Inn KS. Positive regulatory role of c-Src-mediated TRIM25 tyrosine phosphorylation on RIG-I ubiquitination and RIG-I-mediated antiviral signaling pathway. *Cell Immunol*. 2018;332:94–100.

58. Azuma K, Inoue S. Efp/TRIM25 and Its Related Protein, TRIM47, in Hormone-Dependent Cancers. *Cells*. 2022;11(15):2464.

59. GEPIA. Gene Expression Profiling Interactive Analysis [Internet]. 2023. Disponible en: <http://gepia.cancer-pku.cn/>

60. Katsura C, Ogunmwonyi I, Kankam HK, Saha S. Breast cancer: presentation, investigation and management. *Br J Hosp Med*. 2022;83(2):1–7.

61. Tecalco-Cruz AC, Abraham-Juárez MJ, Solleiro-Villavicencio H, Ramírez-Jarquín JO. TRIM25: A central factor in breast cancer. *World J Clin Oncol*. 2021;12(8):646–55.

62. Dong XY, Fu X, Fan S, Guo P, Su D, Dong JT. Oestrogen causes ATBF1 protein degradation through the oestrogen-responsive E3 ubiquitin ligase EFP. *Biochem J*. 2012;444(3):581–90.

63. Cao F, Li DP, Wang L, Li M, Zhang H, Tao M. TRIM25 promotes oncogenic activities through regulation of ZEB1 in breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2016;10(9):9751–60.

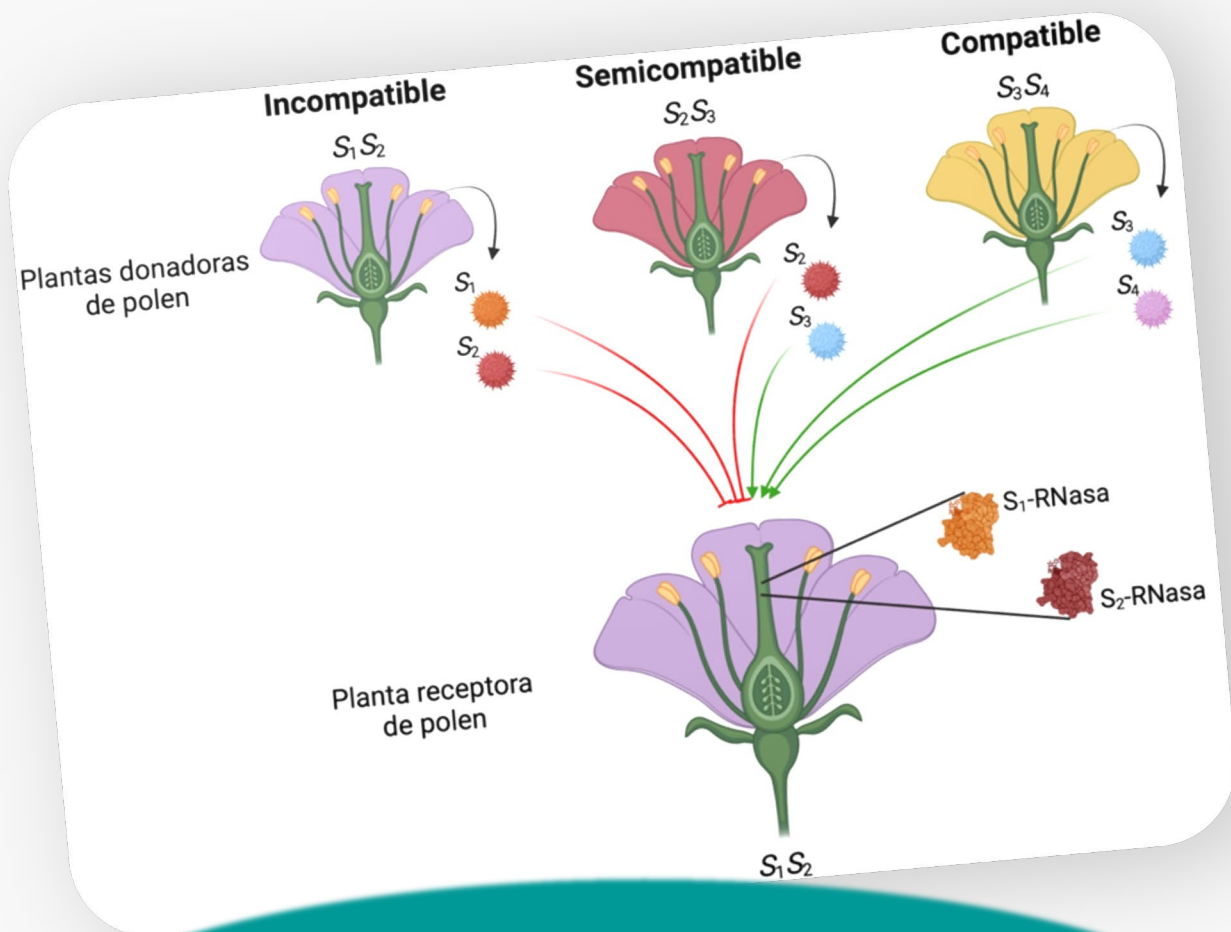
64. Qin H, Yuan Y, Yuan M, Wang H, Yang Y. Degradation of AZGP1 suppresses the progression of breast cancer cells via TRIM25. *Environ Toxicol*. 2023;tox.24016.

65. Wang Z, Jing X, Li F, Chen Y, Huang C. miR-3614-3p suppresses cell aggressiveness of human breast cancer by targeting AKT3 and HDAC1 expression. *Transl Cancer Res*. 2022;11(6):1565–75.

66. Sakuma M, Akahira J ichi, Suzuki T, Inoue S, Ito K, Moriya T, *et al.* Expression of estrogen-responsive finger protein (Efp) is associated with advanced disease in human epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;99(3):664–70.

67. Sato W, Ikeda K, Urano T, Abe Y, Nakasato N, Horie-Inoue K, *et al.* Efp promotes in vitro and in vivo growth of endometrial cancer cells along with the activation of nuclear factor-κB signaling. Ahmad A, editor. *PLOS ONE*. 2018;13(12):e0208351.

68. Wang S, Kollipara RK, Humphries CG, Ma SH, Hutchinson R, Li R, *et al.* The ubiquitin ligase TRIM25 targets ERG for degradation in prostate cancer. *Oncotarget*. 2016;7(40):64921–31.
69. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, *et al.* Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primer*. 2021;7(1):6.
70. Zang H liang, Ren S nan, Cao H, Tian X feng. The ubiquitin ligase TRIM25 inhibits hepatocellular carcinoma progression by targeting metastasis associated 1 protein: TRIM25 Inhibits Hepatocellular Carcinoma. *IUBMB Life*. 2017;69(10):795–801.
71. Yun H, Jeong H, Kim DY, You J, Lee J, Kang D, *et al.* Degradation of AZGP1 suppresses apoptosis and facilitates cholangiocarcinoma tumorigenesis via TRIM25. *J Cell Mol Med*. 2024;28(3):e18104.
72. Khwaja A, Bjorkholm M, Gale RE, Levine RL, Jordan CT, Ehninger G, *et al.* Acute myeloid leukaemia. *Nat Rev Dis Primer*. 2016;2(1):16010.
73. Wang S, Zhang BS, Yang Y, Li Y, Lv JL, Cheng Y. TRIM25 contributes to the malignancy of acute myeloid leukemia and is negatively regulated by microRNA-137. *Open Med*. 2020;16(1):095–103.
74. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, *et al.* The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2016;131(6):803–20.
75. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, *et al.* The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncol*. 2021;23(8):1231–51.
76. Ge M xu, Shi Y kang, Liu D. Tripartite motif-containing 25 facilitates immunosuppression and inhibits apoptosis of glioma via activating NF- κ B. *Exp Biol Med*. 2022;247(17):1529–41.
77. Chen Y, Xu X, Ding K, Tang T, Cai F, Zhang H, *et al.* TRIM25 promotes glioblastoma cell growth and invasion via regulation of the PRMT1/c-MYC pathway by targeting the splicing factor NONO. *J Exp Clin Cancer Res*. 2024;43(1):39.
78. Ma Q, Jiang H, Ma L, Zhao G, Xu Q, Guo D, *et al.* The moonlighting function of glycolytic enzyme enolase-1 promotes choline phospholipid metabolism and tumor cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci*. 2023;120(15):e2209435120.
79. Wei J, Wang L, Zhang Y, Sun T, Zhang C, Hu Z, *et al.* TRIM25 promotes temozolomide resistance in glioma by regulating oxidative stress and ferroptotic cell death via the ubiquitination of keap1. *Oncogene*. 2023;42(26):2103–12.
80. Yan Y, Zhou S, Chen X, Yi Q, Feng S, Zhao Z, *et al.* Suppression of ITPKB degradation by Trim25 confers TMZ resistance in glioblastoma through ROS homeostasis. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):58.
81. Pilleron S, Gower H, Janssen-Heijnen M, Signal VC, Gurney JK, Morris EJ, *et al.* Patterns of age disparities in colon and lung cancer survival: a systematic narrative literature review. *BMJ Open*. 2021;11(3):e044239.
82. Nasrullah U, Haeussler K, Biyanee A, Wittig I, Pfeilschifter J, Eberhardt W. Identification of TRIM25 as a Negative Regulator of Caspase-2 Expression Reveals a Novel Target for Sensitizing Colon Carcinoma Cells to Intrinsic Apoptosis. *Cells*. 2019;8(12):1622.
83. Nasrullah U, Stanke K, Recknagel V, Bozkurt S, Wurzel P, Gauer S, *et al.* The E3 Ligase TRIM25 Impairs Apoptotic Cell Death in Colon Carcinoma Cells via Destabilization of Caspase-7 mRNA: A Possible Role of hnRNPH1. *Cells*. 2023;12(1):201.
84. Zhou S, Peng J, Xiao L, Zhou C, Fang Y, Ou Q, *et al.* TRIM25 regulates oxaliplatin resistance in colorectal cancer by promoting EZH2 stability. *Cell Death Dis*. 2021;12(5):463.
85. Qin Y, Cui H, Zhang H. Overexpression of TRIM25 in Lung Cancer Regulates Tumor Cell Progression. *Technol Cancer Res Treat*. 2016;15(5):707–15.
86. He Y ming, Zhou X min, Jiang S yi, Zhang Z bin, Cao B yin, Liu J bao, *et al.* TRIM25 activates AKT/mTOR by inhibiting PTEN via K63-linked polyubiquitination in non-small cell lung cancer. *Acta Pharmacol Sin*. 2022;43(3):681–91.
87. Li B, Zhu L, Lu C, Wang C, Wang H, Jin H, *et al.* circNDUFB2 inhibits non-small cell lung cancer progression via destabilizing IGF2BPs and activating anti-tumor immunity. *Nat Commun*. 2021;12(1):295.



ARTÍCULO DE REVISIÓN
S-RNasas, más que solo ribonu-
cleasas en el rechazo del polen

ARTÍCULO DE REVISIÓN

LAS S-RNASAS: T2 RIBONUCLEASAS ESPECIALIZADAS EN EVITAR LA AUTOFECUNDACIÓN EN ANGIOSPERMAS USANDO MECANISMOS DIVERSOS QUE VAN MÁS ALLÁ DE SU ACTIVIDAD DE RIBONUCLEASA

Emilio García-Caffarel (1), Javier Andrés Juárez-Díaz* (1)

(1) Departamento de Biología Comparada, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad Universitaria, CDMX, México.

*Autor de correspondencia correo E: j.a.juarezdiaz@ciencias.unam.mx

Resumen

Las ribonucleasas, por definición, son enzimas con actividad hidrolítica que degradan al RNA. Existe una gran variedad de estas enzimas; en este trabajo nos centramos en la familia T2 para discutir, en particular, lo que se sabe sobre las ribonucleasas más estudiadas de este grupo: las S-RNasas. Las S-RNasas son clave para evitar la autopolinización en varias familias de angiospermas, actuando como la determinante S femenina del sistema de autoincompatibilidad conocido como “basado en S-RNasas”. Esto implica que están involucradas de manera muy precisa en el reconocimiento y discriminación del polen propio y del no propio, para rechazar al propio. Esta función de gran relevancia evolutiva, ampliamente distribuida en las angiospermas, involucra atributos enzimáticos –por su actividad de ribonucleasa– y estructurales, así como su capacidad para interactuar con otras proteínas. Por lo tanto, la función de las S-RNasas en el rechazo específico del polen propio es compleja desde el punto de vista bioquímico (estructural, enzimático y de interacción) y celular (localización y transporte). Conforme surgen evidencias al respecto, es claro que el papel biológico de las S-RNasas no solo recae en su función catalítica como ribonucleasas, sino que, en realidad, su mecanismo de acción es más complejo. La comprensión de la complejidad de este mecanismo de acción subraya la importancia de continuar investigando para desentrañar completamente su papel biológico en la reproducción y evolución de las angiospermas.

PALABRAS CLAVE

autoincompatibilidad,
polen,
pistilo,
polinización

Abstract

Ribonucleases, by definition, are enzymes with hydrolytic activity that degrade RNA. There is a wide variety of these enzymes; however, in this study, we focus on the T2 family to particularly discuss what is known about the most studied ribonucleases in this group: the S-RNases. S-RNases are essential to prevent self-pollination in several angiosperm families, acting as the female S-determinant of the “S-RNase-based” self-incompatibility system. This implies that they are involved in a very precise way in the recognition and discrimination of self and non-self-pollen, to reject self-pollen. This function of great evolutionary relevance, which is widely distributed in angiosperms, involves both enzymatic attributes due to their ribonuclease activity, structural features, and their ability to interact with other proteins. Therefore, the role of S-RNases in the self-pollen specific rejection is complex from a biochemical (structural, enzymatic, and interaction abilities) and cellular (localization and transport) standpoint. As evidence emerges, it becomes clear that the biological role of S-RNases lies not only in their catalytic function as ribonucleases but also, in a more complex mechanism of action. Understanding the complexity of this mechanism of action underscores the importance of continuing research to fully unravel its biological role in the reproduction and evolution of angiosperms.

KEYWORDS

Self-
incompatibility,
pollen,
pistil,
pollination

Las T2 RNasas

Las ribonucleasas (RNasas) se definen ampliamente como enzimas hidrolíticas que degradan el RNA (1). En esta revisión nos enfocamos en las RNasas de la familia T2 que, además de presentar una amplia distribución, —se encuentran en hongos, plantas, animales, protistas, bacterias y virus— (2,3), es a la que pertenecen las S-RNasas (4). Las T2 RNasas, denominadas así por su similitud con la RNasa T2 de *Aspergillus oryzae* (2), son endorribonucleasas que, en un paso de transfosforilación y otro de hidrólisis, cortan RNA de cadena sencilla (ssRNA) (4) y producen mono- u oligonucleótidos con un fosfato 3' terminal mediante un intermediario de fosfato cíclico 2',3' (Fig. 1). Estas enzimas se distinguen por contener dos motivos conservados en el sitio activo (CAS I y CAS II), que contienen a los aminoácidos de importancia catalítica, particularmente a las dos histidinas catalíticas —His46 e His109 en la RNasa de *Rhizopus niveus* (GenBank: BAA02042.1) (5)— (Fig. 1 y 2).

Todas las T2 RNasas presentan una estructura tipo ($\alpha + \beta$) y contienen al menos seis hélices α y siete hebras β (2) (Fig. 2). Las T2 RNasas conservan estructuralmente tres hélices α ($\alpha 2$, $\alpha 3$ y $\alpha 4$) y seis hebras β , resaltando una hoja plegada β central de cuatro hebras β antiparalelas — $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 4$ y $\beta 5$ — (3). En su centro, las T2 RNasas contienen residuos hidrofóbicos que se localizan en posiciones similares (2,6). Los motivos CAS I y CAS II se localizan, respectivamente, en la hebra $\beta 2$ y la hélice $\alpha 3$ (Fig.

2) (7,8). También están identificados dos sitios de unión al sustrato, denominados B1 y B2, que mediante interacciones hidrofóbicas unen, respectivamente, las bases nitrogenadas de los sitios 5' y 3' del enlace por romperse (4). Así mismo, es necesario mencionar que la mayoría de estas enzimas son glicoproteínas. El contenido de la fracción glicosídica es variable y pueden estar tanto N- como O-glicosiladas (9).

Otros elementos ampliamente conservados entre las T2 RNasas son los residuos de cisteína y los puentes disulfuro que forman. Aunque el número de puentes disulfuro es variable (9), dos de ellos están conservados en todas las T2 RNasas y se consideran esenciales para su estructura y función (3,8). Estos puentes se forman entre Cys63-Cys112 y Cys182-Cys213, tomando como referencia de posición la secuencia de la RNasa Rh de *R. niveus* (Fig. 2) (7).

Las T2 RNasas de plantas

En plantas, las T2 RNasas son muy diversas y, de acuerdo con los análisis filogenéticos, se dividen en las clases I, II y III. Las clases I y II tienen su origen en las algas verdes y angiospermas, respectivamente; la clase III es exclusiva del grupo de las eudicotiledóneas (10). La clase III contiene a las S-RNasas y es el grupo más estudiado; las clases I y II contienen a las tipo S-RNasas (RNasas S-like) (10-14).

En particular, las S-RNasas son ribonucleasas con una función muy específica, que es evitar la autofe-

cundación en lo que se conoce como sistema de auto-incompatibilidad (AI) (15,16). Por otro lado, las RNasas S-like participan en varios fenómenos distintos a la AI (17). Además, una distinción importante entre ambos tipos se presenta en su secuencia

de aminoácidos, donde se han identificado patrones característicos para cada grupo (18). Estudios genómicos de las T2 RNasas vegetales indican que características como un punto isoeléctrico básico (14) y la presencia de un solo intrón –con la excepción de

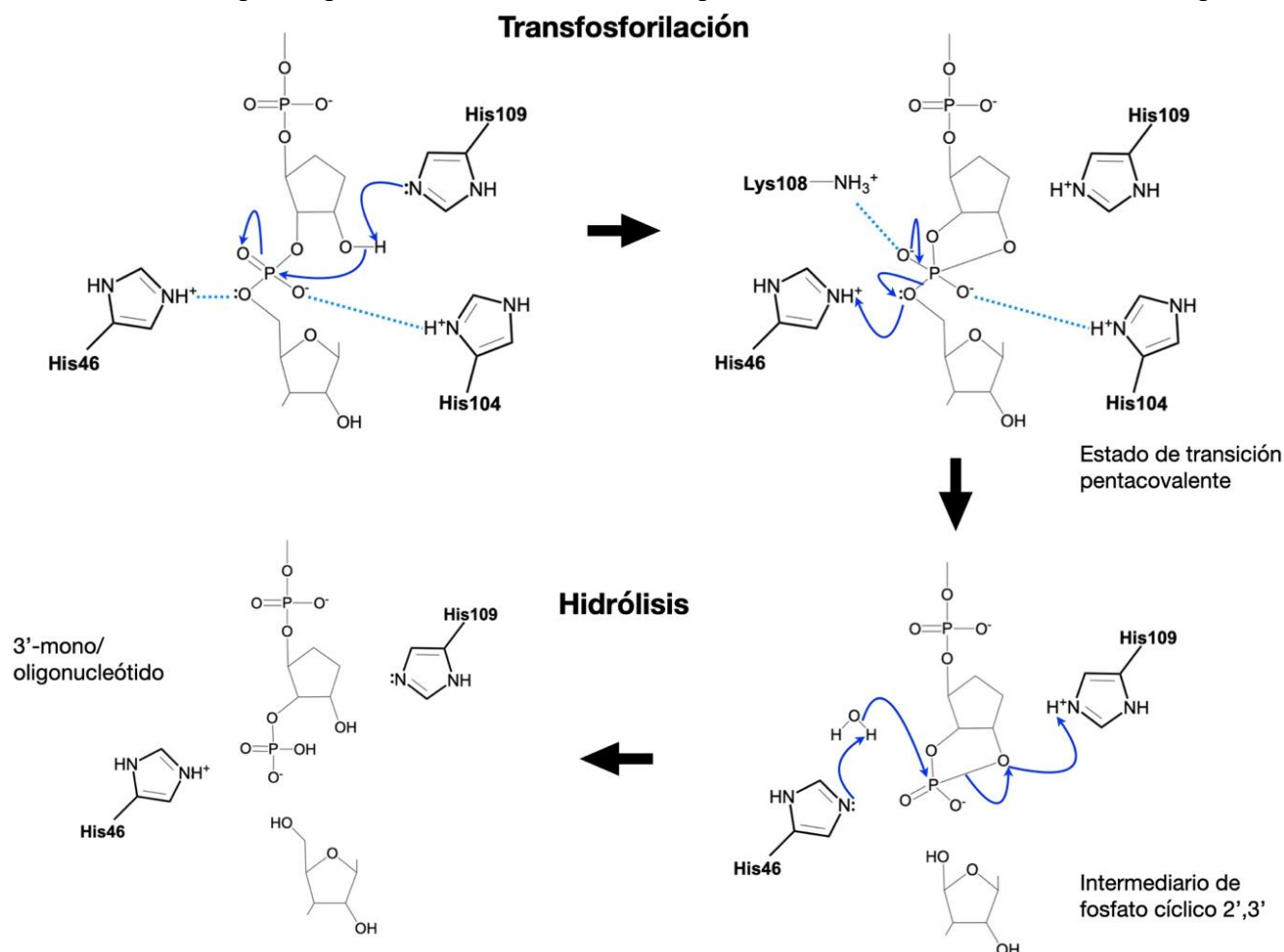


Figura 1. Mecanismo de reacción de las T2 RNasas. Estas enzimas catalizan una reacción general ácido-base, involucrando un paso de transfosforilación y otro de hidrólisis para la degradación del RNA (3,5). En el paso de transfosforilación, los residuos de histidina catalíticos, His46 e His109 de la T2 RNasa de *R. niveus*, actúan como ácido y base general, respectivamente. En el estado de transición se observa la formación de un intermediario pentacovalente, que se estabiliza por los residuos Lys108 e His104. Subsecuentemente, en la reacción de hidrólisis se invierten los papeles de las histidinas catalíticas: His46 actúa como base general e His109 como ácido general. Al finalizar la reacción, se libera un mono u oligonucleótido con un fosfato en el extremo 3'.

Prunus, que tiene dos– en una región particular de su secuencia permiten diferenciar a las S-RNasas de otras T2 RNasas vegetales (11,14).

Estructura de las S-RNasas

Las S-RNasas contienen ciertas regiones particulares en su estructura primaria; cinco regiones altamente conservadas (C1, C2, C3, C4, y C5) y dos altamente variables (HVa y HVb) (Fig. 3) (19,20). Las regiones C2 y C3 se solapan con los motivos CAS I y CAS II, respectivamente y, por lo tanto, se conservan en todas las T2 RNasas (17,18). Las

regiones C1, C4 y C5 son hidrofóbicas y en ellas se ubican los residuos que forman parte del núcleo hidrofóbico de estas proteínas (Fig. 3) (19). Por otro lado, las regiones hipervariables son altamente hidrofílicas y tridimensionalmente se encuentran contiguas y expuestas al solvente (Fig. 3) (21). Esto, como más adelante se abordará, sugiere que participan en el reconocimiento alelo S específico que se requiere en la AI (22). Es importante notar que particularmente las S-RNasas de Rosaceae no poseen una región C4 propiamente homóloga a la que se encuentra en Solanaceae, sino que poseen una región conservada (RC4) en una posición similar (23,24).

Además, poseen una sola región hipervariable RHV, que se alinea en gran medida con la región HVa de Solanaceae (24). Sin embargo, se ha observado que, a pesar de que la región RHV se encuentra expuesta al solvente (25), no es suficiente para el rechazo del polen alelo *S* específico (26).

Otro elemento que también tienen las S-RNasas, y que está ampliamente conservado en todas las T2 RNasas vegetales, es el contar con cuatro puentes disulfuro (Fig. 3) –dos de ellos estrictamente conservados en todas las T2 RNasas (Fig. 2)– (8,27). Estos puentes disulfuro se consideran esenciales estructural y funcionalmente (3).

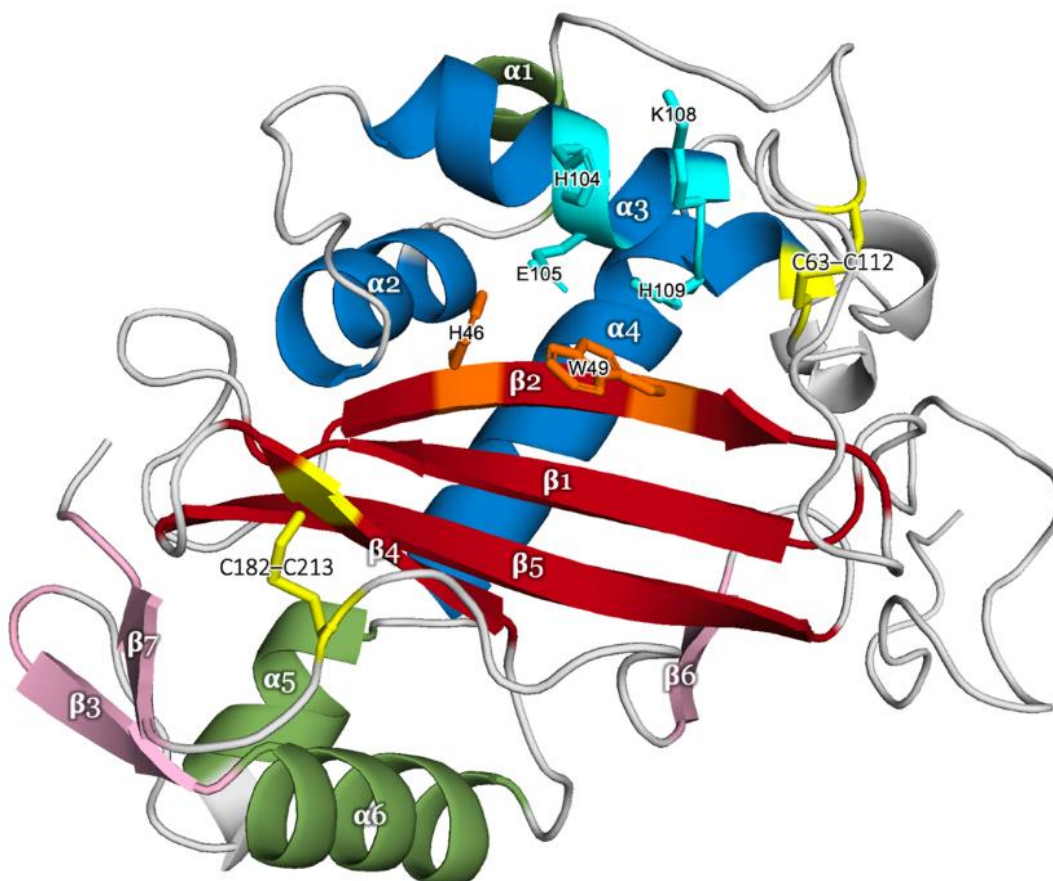


Figura 2. Estructura terciaria de la T2 RNasa de *Rhizopus niveus* (RNasa Rh). Esta enzima posee la estructura tipo ($\alpha+\beta$) característica de las T2 RNasas, presenta seis hélices α ($\alpha 1-\alpha 6$) y siete hebras β ($\beta 1-\beta 7$). La hoja plegada central conservada está conformada por las hebras $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 4$ y $\beta 5$ (rojo). Las hélices α conservadas son $\alpha 2$, $\alpha 3$ y $\alpha 4$ (azul). También se muestran los residuos de importancia catalítica de los segmentos CAS I (naranja) y CAS II (cian); así como los puentes disulfuro (amarillo) conservados entre las T2 RNasas. Esta figura se generó en PyMOL utilizando la RNasa Rh (PDB 1BOL) como molde.

El sistema de autoincompatibilidad basado en S-RNasas

El amplio estudio de las S-RNasas se debe a su participación en el fenómeno de la AI, el cual es un mecanismo genético que impide que una planta hermafrodita fértil produzca cigotos al autopolinizarse (28). Por lo tanto, éste es un sistema de discriminación y reconocimiento entre el polen propio y el no propio que, al rechazar al polen propio, evita la autofecundación y promueve la variabilidad genética en la descendencia (29). Para que esto ocurra, existe un control genético muy estricto que reside en el *locus* multialélico *S*, dentro del cual están codificadas las determinantes de especificidad alélica –las determinantes S– femenina (pistilo) y masculina (polen), las que se encuentran estrechamente ligadas (28,29).

Uno de los sistemas de AI más distribuidos en las angiospermas es el conocido como “basado en S-

RNasas” (30). Se ha identificado en Solanaceae, Rosaceae, Plantaginaceae, Rubiaceae, Rutaceae y Cactaceae (30-33). En este sistema, el *locus S* codifica una S-RNasa como la determinante S femenina (expresada en el pistilo), y a un gen o un grupo de genes que codifican proteínas con caja F (SLF) (29) como la determinante S masculina (expresada en polen). El resultado de la interacción entre ambas determinantes S da como resultado dos alternativas: (a) rechazo del polen propio (cruza incompatible); o (b) aceptación del polen no propio, permitiendo la fecundación (cruza compatible) (28,34). Otra característica importante de este sistema es que es gametofítico, lo que significa que el fenotipo de reconocimiento del polen está determinado por su propio haplotipo *S* (*i.e.* el haplotipo del gametofito masculino), y no por el genotipo *S* diploide del esporofito que lo originó (Fig. 4) (28), como ocurre en la familia Brassicaceae (29,35). Esto quiere decir que una planta *S*₁*S*₂ produce el 50% del polen con el

haplotipo S_1 y el otro 50% con S_2 (Fig. 4), que corresponde al fenotipo de reconocimiento alélico, que es haploide. En el pistilo de esta planta –órgano diploide– se expresan ambos alelos de las S-RNasas (S_1 y S_2), con una interacción de codominancia, por lo que reconocerá a ambos tipos de polen como propios y se rechazarán (Fig. 4). Una cruce compa-

tible sería $S_1S_2 \times S_3S_4$, pues ambos haplotipos de polen, S_3 y S_4 , son diferentes a los alelos presentes en la planta receptora (S_1 y S_2); una cruce $S_1S_2 \times S_2S_3$ sería semicompatible porque el polen con haplotipo S_2 será rechazado (cruce incompatible) y los S_3 será aceptado (cruce compatible) (Fig. 4).

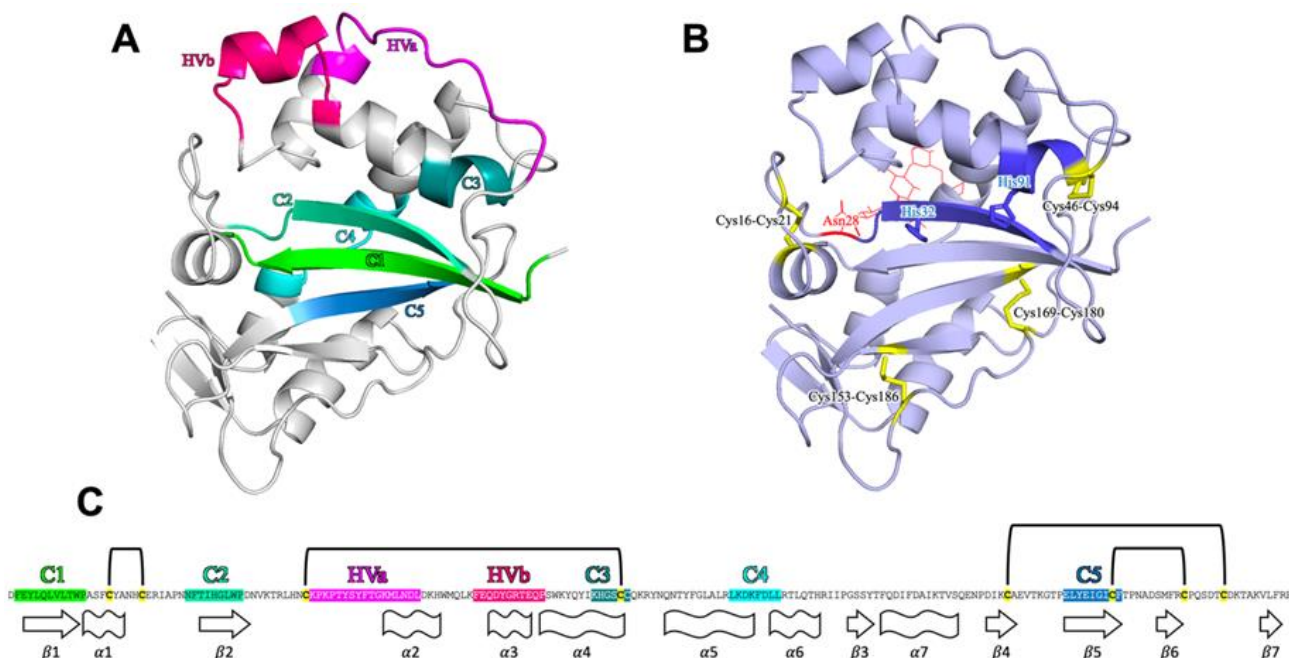


Figura 3. Estructura de las S-RNasas. **A.** Estructura terciaria de la S_{F11} -RNasa, donde se muestran las cinco regiones conservadas (C1, C2, C3, C4, y C5) y las dos regiones hipervariables (HVa y HVb) de las S-RNasas. **B.** Estructura terciaria de la S_{F11} -RNasa, donde se observan: (a) el sitio de glicosilación en Asn28 (rojo); (b) los sitios conservados CASI y CASII (azul oscuro), donde se encuentran las histidinas catalíticas His32 e His91; y (c) los ocho residuos de cisteína que forman los cuatro puentes disulfuro (amarillo) que se conservan en todas las S-RNasas. **C.** Estructura primaria de la S_{F11} -RNasa. Las regiones conservadas e hipervariables se encuentran resaltadas con el mismo código de color que en **A**. En amarillo se indica la posición de los ocho residuos de cisteína conservados; los pares de Cys involucrados en puentes disulfuro están conectados por líneas. Debajo de la secuencia también se indican las estructuras secundarias ($\beta 1$ - $\beta 7$ y $\alpha 1$ - $\alpha 7$). **A** y **B.** Figuras generadas en PyMOL utilizando la S_{F11} -RNasa (PDB 1100) como molde.

La S-RNasa actúa como citotoxina en el tubo polínico al degradar el RNA en una cruce incompatible

En especies que presentan AI basada en S-RNasas, éstas se expresan principalmente en la porción superior del estilo (Fig. 4) –llegando a su máximo en la antesis–. Se secretan a la matriz extracelular del tejido de transmisión (36), que es por donde crecen los tubos polínicos (TP) hacia el ovario (Fig. 5). Su participación en la AI se definió cuando se observó en plantas transgénicas que tanto la presencia de las S-RNasas como su actividad de ribonucleasa resultan esenciales para que ocurra el rechazo del polen alelo S específico (15,37,38). Dada su naturaleza de ribonucleasa (39), se planteó un modelo en el cual las S-RNasas actúan como

citotoxinas al degradar el RNA de los TP incompatibles, inhibiendo así su crecimiento (Fig. 5) (16).

Un reto interesante fue vislumbrar cómo es que en las cruces compatibles se evita la citotoxicidad de las S-RNasas. El modelo conocido como “modelo del receptor” postulaba que las S-RNasas sólo podrían entrar a los TP incompatibles –hipotetizándose que la determinante S masculina sería un receptor– (40). Sin embargo, experimentos subsecuentes demostraron que, sin importar el tipo de polen –compatible o incompatible–, las S-RNasas se incorporan a los TP indiscriminadamente, es decir, las S-RNasas se translocan al citoplasma tanto del polen propio como del no propio (Fig. 5) (41,42). Por lo tanto, dentro del TP debe existir un mecanismo que detoxifique/inhiba a las S-RNasas no propias. Actualmente se sabe que esta misma función la lleva a

cabo la determinante S masculina, que se expresa en el polen (43). Sin embargo, a pesar de que las S-RNasas se incorporan a TP tanto compatibles como incompatibles, no se localizan libres en el citoplasma, sino compartimentalizadas en una vacuola. De manera interesante, esta vacuola se mantiene intacta en los TP compatibles y se degrada en los incompatibles,

liberando a las S-RNasas (Fig. 5), generando como explicación al modelo de compartimentalización (42). Esto implica un control mucho más complejo en el sistema de AI, en el que se sabe que otros genes, denominados genes modificadores, están involucrados para que ocurra el rechazo del polen alelo S específico (29,44).

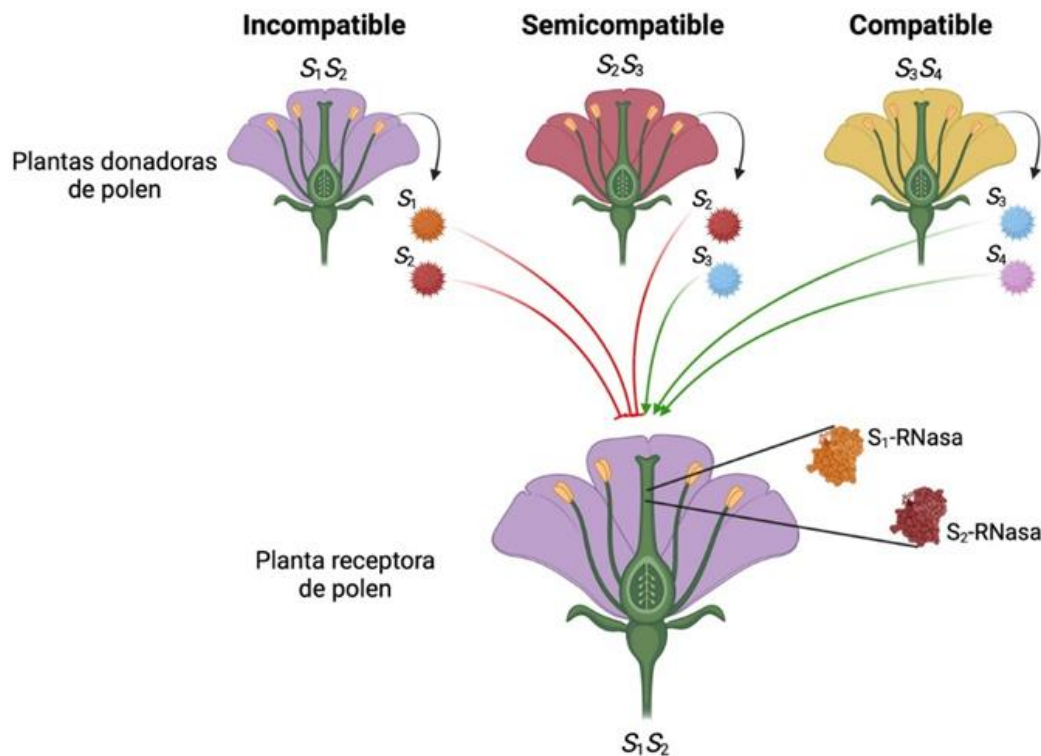


Figura 4. Tipos de cruza en plantas con el sistema de autoincompatibilidad gametofítica, como lo es el basado en S-RNasas. Una planta S_1S_2 expresa en el pistilo (conformado por células diploides) a ambos alelos de la determinante S femenina, en este caso a la S_1 - y a la S_2 -RNasa. En las anteras se producen los granos de polen, que corresponden al gametofito masculino, por lo que son haploides. Cruza incompatible: en una planta S_1S_2 , el 50% del polen tiene el haplotipo S_1 y 50% el haplotipo S_2 . Ambos haplotipos son reconocidos como propios en el pistilo de la planta S_1S_2 y son rechazados. Cruza semicompatible: en una planta S_2S_3 , el 50% del polen tiene el haplotipo S_2 y 50% el haplotipo S_3 . Al cruzarla con la planta S_1S_2 , se distingue entre el polen propio (S_2) para rechazarlo y aceptar al no propio (S_3). Cruza compatible: el genotipo de la planta donadora de polen es S_3S_4 , por lo que todos los granos de polen –tanto S_3 como S_4 – son reconocidos como no propios en una planta S_1S_2 y son aceptados. Figura creada en BioRender.

compatible: en una planta S_2S_3 , el 50% del polen tiene el haplotipo S_2 y 50% el haplotipo S_3 . Al cruzarla con la planta S_1S_2 , se distingue entre el polen propio (S_2) para rechazarlo y aceptar al no propio (S_3). Cruza compatible: el genotipo de la planta donadora de polen es S_3S_4 , por lo que todos los granos de polen –tanto S_3 como S_4 – son reconocidos como no propios en una planta S_1S_2 y son aceptados. Figura creada en BioRender.

La determinante S masculina conduce a la degradación de las S-RNasas no propias

La determinante S masculina es un conjunto de genes *SLF* (*S*-locus *F*-box protein), los cuales codifican proteínas SLF que promueven la degradación de las S-RNasas en las cruza compatibles (45-47). Esto sucede mediante un reconocimiento no propio, es decir, cada SLF reconoce y degrada a las S-RNasas no propias, sin poder reconocer a las S-RNasas propias, modelo conocido como de cooperatividad (47,48). Aunque el mecanismo es bastante complejo, a grandes rasgos, lo que sucede es que SLF forma parte del complejo SCF-ubiquitina ligasa, encargado de poliubiquitinar a las S-RNasas no propias para dirigir su degradación por la vía del proteosoma 26S (Fig. 5) (49-51).

Es interesante que en *Prunus*, la determinante S masculina está determinada por un solo gen (*SFB*)

(52,53), pero en este caso reconoce a las S-RNasas propias y las protege de la degradación. Por lo tanto, la hipótesis es que existe un factor que, de alguna manera, induce la degradación de las S-RNasas no propias, ya que no son protegidas por SFB (53).

Mecanismos de acción de las S-RNasas que implican funciones adicionales a su actividad de ribonucleasa

Además de que las S-RNasas propias actúan como citotoxinas sobre los TP incompatibles debido al simple hecho de ser ribonucleasas, a partir de diversas evidencias provenientes de distintas especies, se sugiere que participan en mecanismos de acción adicionales, haciendo su función más compleja de lo esperado (Fig. 6). Un ejemplo de ello proviene de observaciones de cruza compatibles e incompatibles en *Nicotiana glauca*. En esta especie, al incorporarse las S-RNasas a los TP, se localizan, en una

etapa temprana, en compartimentos vacuolares en ambos tipos de cruza (Fig. 5) (42). Más tarde, en cruza incompatibles se degradan estos compartimentos, liberando las S-RNasas al citosol; mientras que en cruza compatibles los compartimentos permanecen y las S-RNasas continúan secuestradas –aunque estables– (Fig. 5) (42). A partir de estas observaciones, el modelo de compartimentalización

de la AI postula que la citotoxicidad de las S-RNasas se evita en cruza compatibles mediante su alojamiento en vacuolas y que alguna pequeña fracción de las S-RNasas se dirige al citosol mediante un transporte retrógrado para interaccionar con SLF (42). Esto evidentemente sería distinto a lo que se propone con el modelo de cooperatividad, en el cual la citotoxicidad de las S-RNasas se evita totalmente mediante su degradación.

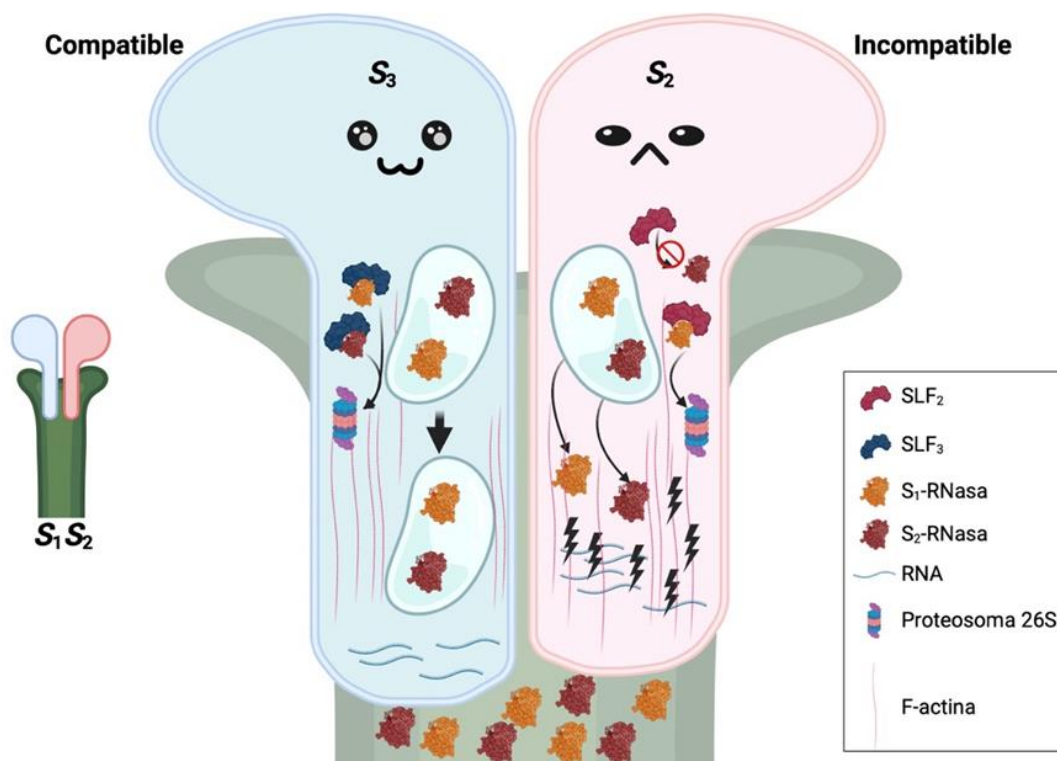


Figura 5. Esquema de algunos de los mecanismos de acción de las S-RNasas en cruza compatibles e incompatibles. La planta receptora S_1S_2 expresa ambas variantes alélicas de la S-RNasa, las cuales se incorporarán tanto a tubos polínicos con haplotipo S_3 (compatible) como S_2 (incompatible). En ambos casos, en etapas tempranas de la polinización, las S-RNasas se mantienen compartimentalizadas en una vacuola. Una fracción de las S-RNasas en el citosol interacciona con SLF. En el caso de una cruza compatible (polen S_3), SLF₃ reconoce

como no propias a ambas S-RNasas y dirige su degradación vía el proteosoma 26S; de manera paralela, o como se evidencia en el modelo de compartimentalización, la vacuola se mantiene intacta, conteniendo a las S-RNasas. En una cruza incompatible (polen S_2), SLF₂ reconoce como no propia a la S_1 -RNasa, y dirige su degradación, pero no reconoce a la S_2 -RNasa, por lo que no hay interacción y no se degrada; en consecuencia, sería capaz de interaccionar y promover la despolimerización de los filamentos de actina. Adicionalmente, la vacuola se degrada y se liberan las S-RNasas al citosol. Las S-RNasas sin degradar más las liberadas en el citosol llevan a cabo su efecto citotóxico sobre el tubo polínico incompatible degradando el RNA. Figura creada en BioRender.

Otro mecanismo de acción adicional de las S-RNasas proviene de la identificación, también en *N. alata*, de una interacción entre la S-RNasa y la tiorredoxina NaTrxh (54). La NaTrxh, codificada por un gen modificador de este sistema de AI, interacciona fuertemente con la S-RNasa *in vitro* y además es capaz de reducirla (54). Esta reducción ocurre únicamente sobre un puente disulfuro de la S-RNasa (Cys155-Cys185 de la S_{C10} -RNasa de *N. alata*) y resulta en un aumento de su actividad de ribonucleasa (55). Es interesante que la actividad de oxidorreductasa de la NaTrxh es esencial para la AI, lo cual indica que el aumento de actividad de ribonucleasa en las S-RNasas también es necesario para

que ocurra el rechazo del polen en cruza incompatibles (Fig. 6) (55). Además, como el puente disulfuro reducido por la NaTrxh está absolutamente conservado entre todas las S-/T2 RNasas (8,55), podría estar funcionando como interruptor de actividad en las S-RNasas durante el fenómeno de AI.

La función de los puentes disulfuro como interruptores –algunos facilitados por tiorredoxinas– ya se ha observado en otras proteínas, como CD4 (56). Es peculiar el caso de la RNASET2 de humanos, donde una mutación que impide la formación del puente disulfuro homólogo al reducido en la S-RNasa por la NaTrxh produce leucoencefalopatía quística (57).

En diversos trabajos se propone que, además de su actividad de ribonucleasa, las S-RNasas presentan una función de despolimerización sobre el citoesqueleto, en particular sobre los filamentos de actina (Fig. 5 y 6) (58-61), cuya integridad es esencial para el crecimiento apical del TP (Fig. 6) (62). La alteración del citoesqueleto de actina se ha observado *in vivo* durante el rechazo del polen propio en varias especies, sobre todo la evidencia es clara en *Papaver rhoeas*, que presenta un sistema de AI diferente al basado en S-RNasas, pero en el que la despolimerización y rearreglo de la actina es un paso crucial en la cascada de señales que resulta en la muerte celular programada del polen incompatible (29,63). La disrupción de la F-actina ocurre en cruza incompatibles, mas no en compatibles en *N. alata*, y precede a la degradación de la vacuola (Fig. 6) (59).

En los TP de *Pyrus bretschneideri*, las S-RNasas interactúan con la actina independientemente de la variante alélica y también generan la despolimerización del citoesqueleto de actina (Fig. 6) (61). En *P. bretschneideri* también se elucidó la importancia de una prolina conservada durante la interacción S-RNasa-actina, así como una vía que retrasa la señalización de AI hasta que se alcanza un punto de no retorno (61). En *Solanum chacoense* se observó que la interacción entre las S-RNasas y la actina depende del factor de elongación de la traducción eEF1A como intermediario (60). En el mismo estudio se sugiere que la captura de las S-RNasas por eEF1A –hasta su saturación– podría explicar la existencia de un umbral en la cantidad de S-RNasas necesarias para que haya una respuesta de AI. Otra interacción indirecta entre las S-RNasas y la actina se observó durante etapas tempranas de la AI de *Malus domestica*. En este caso se observó que las S-RNasas son capaces de unirse a la proteína de unión a actina, MdMVG, inhibiendo su actividad de corte de actina; esta actividad es necesaria para el crecimiento del TP (Fig. 6) (64).

También se han reportado otros mecanismos de acción distintos o adicionales a los efectos degradativos del RNA que tienen las S-RNasas. En los TP de *Pyrus*, la exposición a S-RNasas genera afectaciones mitocondriales (Fig. 6), colapsando su potencial de membrana, dando como resultado la liberación de citocromo *c* al citosol (65). Además, se observó que las S-RNasas interrumpen la formación de especies reactivas de oxígeno y la localización apical de las mismas, lo cual afecta negativamente el crecimiento del TP mediante la disminución de las corrientes de Ca^{2+} (Fig. 6), la despolimerización de F-actina (Fig. 6) y la degradación del DNA nuclear (65,66). Adicionalmente, en *Pyrus*, se ha

reportado que las S-RNasas inducen la acidificación del citoplasma, lo que resulta en la reducción de la diacilglicerol cinasa 4 (DGK4) y en cambios morfológicos en la vacuola (67). En resumen, todos estos trabajos apoyan la conclusión de que, en última instancia, se desencadena la muerte celular programada de los TP incompatibles y de que las S-RNasas no solo actúan como ribonucleasas en este sistema (61,65,66).

También en *Pyrus* se ha visto que las S-RNasas propias inhiben el crecimiento de los TP al reprimir la cascada de señalización PbABF.D.2-PbLRXA2.1/PbLRXA2.2, la cual estimula el crecimiento de los TP y atenúa el efecto inhibitorio de las S-RNasas estabilizando el citoesqueleto y promoviendo la integridad de la pared celular (68). De manera similar, durante cruza incompatibles, las S-RNasas también reprimen la expresión de genes *COBRA*, involucrados en el crecimiento del TP (Fig. 6), mediante la alteración de la expresión/actividad de factores río arriba (69). Las S-RNasas también suprimen, aunque indirectamente, la expresión de pectin metilesterasas (PME), las cuales a su vez son esenciales en la elongación e integridad de los TP (Fig. 6) (70). La disminución en PME lleva a un incremento en la cantidad de pectinas metil-esterificadas, lo cual induce el hinchamiento de la punta del TP, una característica que presentan durante la respuesta de AI (70).

Otro mecanismo de acción, reportado en *M. domestica*, involucra la unión de la S-RNasa con la pirofosfatasa inorgánica del manzano (MdPPa). Esta interacción genera, mediante una inhibición no competitiva, que se inhiba la actividad de la MdPPa, lo que genera una reducción en el crecimiento del TP al disminuir el fosfato disponible a partir de la ruptura del pirofosfato (Fig. 6); además de que también se inhibe la aminoacilación del tRNA, lo cual interfiere con la traducción de proteínas (71). Así mismo, una investigación reciente propone un mecanismo de acción en el cual las S-RNasas forman condensados (SRC, de *S-RNase condensates*) que son esenciales para la respuesta de AI en *Petunia hybrida* (70). Se postula que en el extremo carboxilo de las S-RNasas, existe un dominio intrínsecamente desordenado, el cual es necesario para la formación de los SRC y es sensible al estado redox (Fig. 6). Los SRC se forman únicamente en cruza incompatibles, ya que las S-RNasas no son degradadas, y su formación es favorecida por un ambiente reductor, así como por los genes modificadores *PhHT-B* y *PhTrxh*. Finalmente, los SRC actúan secuestrando proteínas de unión a actina, lo cual genera la despolimerización del citoesqueleto de actina (Fig. 6) (72).

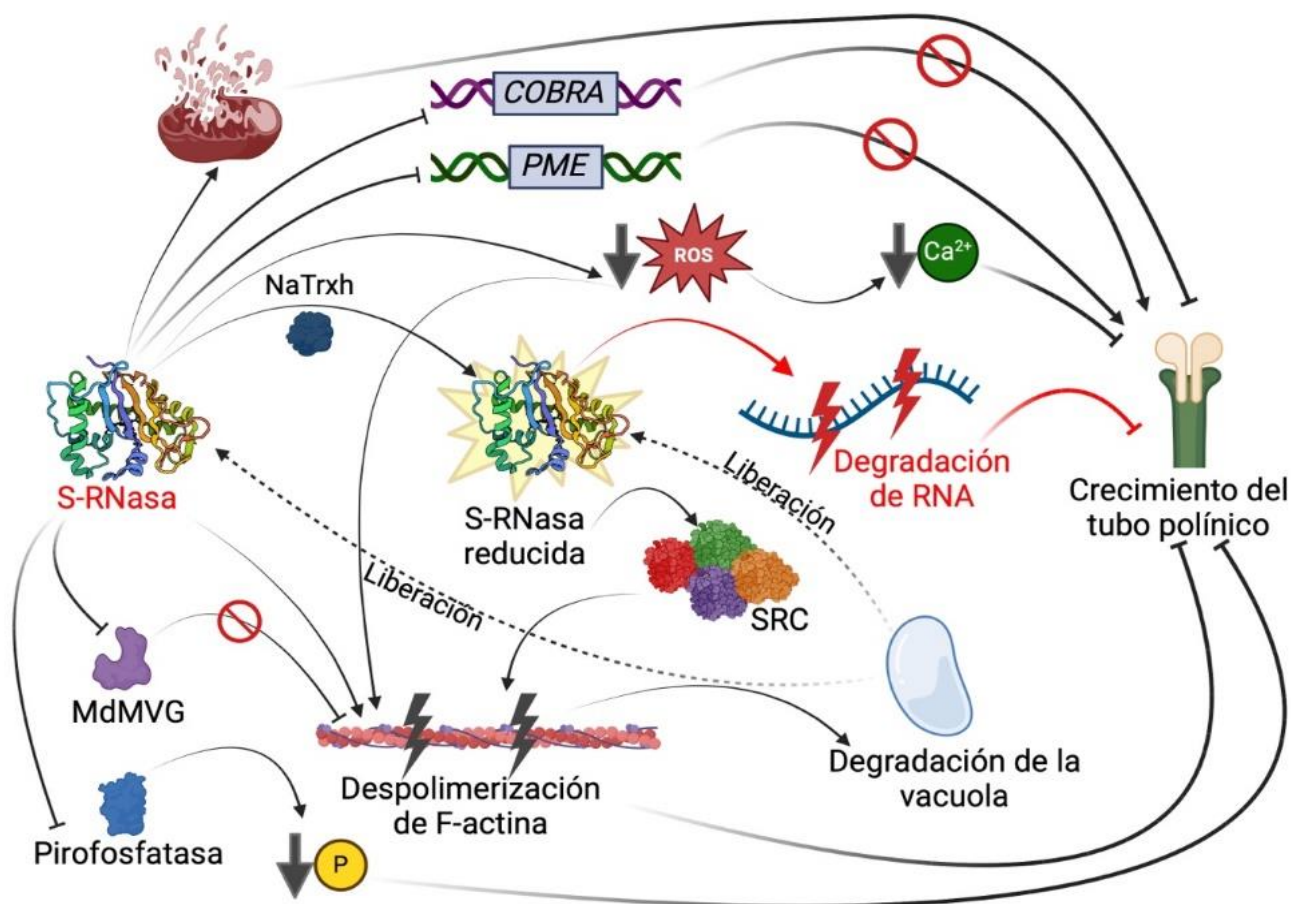


Figura 6. Mecanismos por los cuales las S-RNasas actúan en el rechazo del polen alelo S específico en el sistema de AI basado en S-RNasas. La actividad de ribonucleasa de las S-RNasas es esencial para la inhibición del tubo polínico (flechas rojas). Sin embargo, para que la actividad de ribonucleasa de la S-RNasa sea suficiente para inhibir el crecimiento del TP incompatible, debe reducirse por la NaTrxh (en *N. alata*; posiblemente también ocurra con la PhTrxh de *P. hybrida*). Este ambiente reductor, a su vez, promueve la formación de los condensados de S-RNasa (SRC), los cuales provocan la despolimerización del citoesqueleto de actina. La integridad de los filamentos de actina es fundamental para el crecimiento apical del tubo polínico. Las S-RNasas pueden, de manera directa, despolimerizar estos filamentos; y de manera indirecta, lo provocan al interactuar e inhibir a MdMVG (proteína de unión a actina). La despolimerización de la actina, además, precede –y es posible que provoque– la degradación de la vacuola, liberando a las S-RNasas (no es claro si se liberan reducidas o no; flechas punteadas) y así ejercer el efecto citotóxico sobre el tubo polínico. Por otro lado, las S-RNasas generan el colapso del potencial membranar de la mitocondria, así como la interrupción de la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), afectando las corrientes de Ca²⁺, así como provocando la despolimerización de los filamentos de actina. Los genes *COBRA* están involucrados en el crecimiento del TP y las S-RNasas reprimen su expresión, al igual que los genes *PME* (pectin metil esterases) –aunque de manera indirecta–. En ambos casos se ve afectado el crecimiento del TP. Finalmente, la unión e inhibición por la S-RNasa sobre la pirofosfatasa (MdPPa de manzano) disminuye la disponibilidad de fosfato, lo que afecta negativamente el crecimiento del TP. Figura creada en BioRender.

Es necesario mencionar que falta información con respecto a la participación de genes modificadores en varios de los mecanismos recién mencionados. Otra cuestión importante por resaltar es la existencia de distintos mecanismos moleculares de la AI basada en S-RNasas. Un ejemplo de esto son los dos mecanismos de AI que se han observado en la familia Rosaceae. Por un lado, en *Prunus* se presenta un reconocimiento propio y hay un solo gen que codifica la determinante S masculina que promueve la citotoxicidad de las S-RNasas propias;

mientras que en *Malus/Pyrus/Sorbus* el reconocimiento es no propio y hay varios genes de la determinante S masculina –como ocurre en Solanaceae– que detoxifican las S-RNasas no propias (73).

Conclusiones

La S-RNasas pertenecen a la familia de las ribonucleasas T2 y se agrupan particularmente en la clase III de las T2 RNAs de plantas. Con respecto

a su estructura terciaria, las S-RNasas son muy similares: conformación tipo ($\alpha+\beta$), con ocho hélices α y siete hebras β . En su estructura primaria se encuentran cinco regiones conservadas y dos hipervariables; aunque esto varía ligeramente en las S-RNasas de Rosaceae. Las S-RNasas funcionan como la determinante S femenina en el sistema de AI basado en S-RNasas. Se expresan en el pistilo y, al ser ribonucleasas, funcionan como citotoxinas dentro de los TP en cruza incompatibles, ya sea porque no son reconocidas por SLF o porque se liberan de la vacuola. En cruza compatibles, dentro de los TP, se evita la citotoxicidad de las S-RNasas al mantenerse compartamentalizadas en una vacuola y/o se detoxifican gracias a las proteínas SLF/SFB, que participan en el reconocimiento de las S-RNasas no propias para promover su degradación por la vía del proteosoma 26S.

Diversos estudios evidencian la posibilidad de que la AI basada en S-RNasas consiste en varias formas de AI en las que la S-RNasa es esencial, pero cuyo mecanismo de acción es variable entre distintas

especies. Estos mecanismos de acción incluyen la compartimentalización vacuolar, la activación por medio de la reducción, la inducción de la despolimerización de F-actina, la formación de condensados, la alteración de la localización apical de las especies reactivas de oxígeno y la represión de la expresión de genes involucrados en el crecimiento del TP. Por lo tanto, estas enzimas, cuya característica distintiva es la actividad hidrolítica sobre el RNA, en realidad también cuentan con otras propiedades que les proveen la capacidad de participar en mecanismos tan complejos y específicos como la reproducción sexual, siendo clave en la distinción y rechazo del polen propio en el sistema de AI en las angiospermas. 

Agradecimientos

El presente trabajo forma parte de la Tesis de Licenciatura (Biología) de EGC con financiamiento PAPIIT-UNAM IN207823 (JAJD), así como apoyo por parte de la Facultad de Ciencias, UNAM.

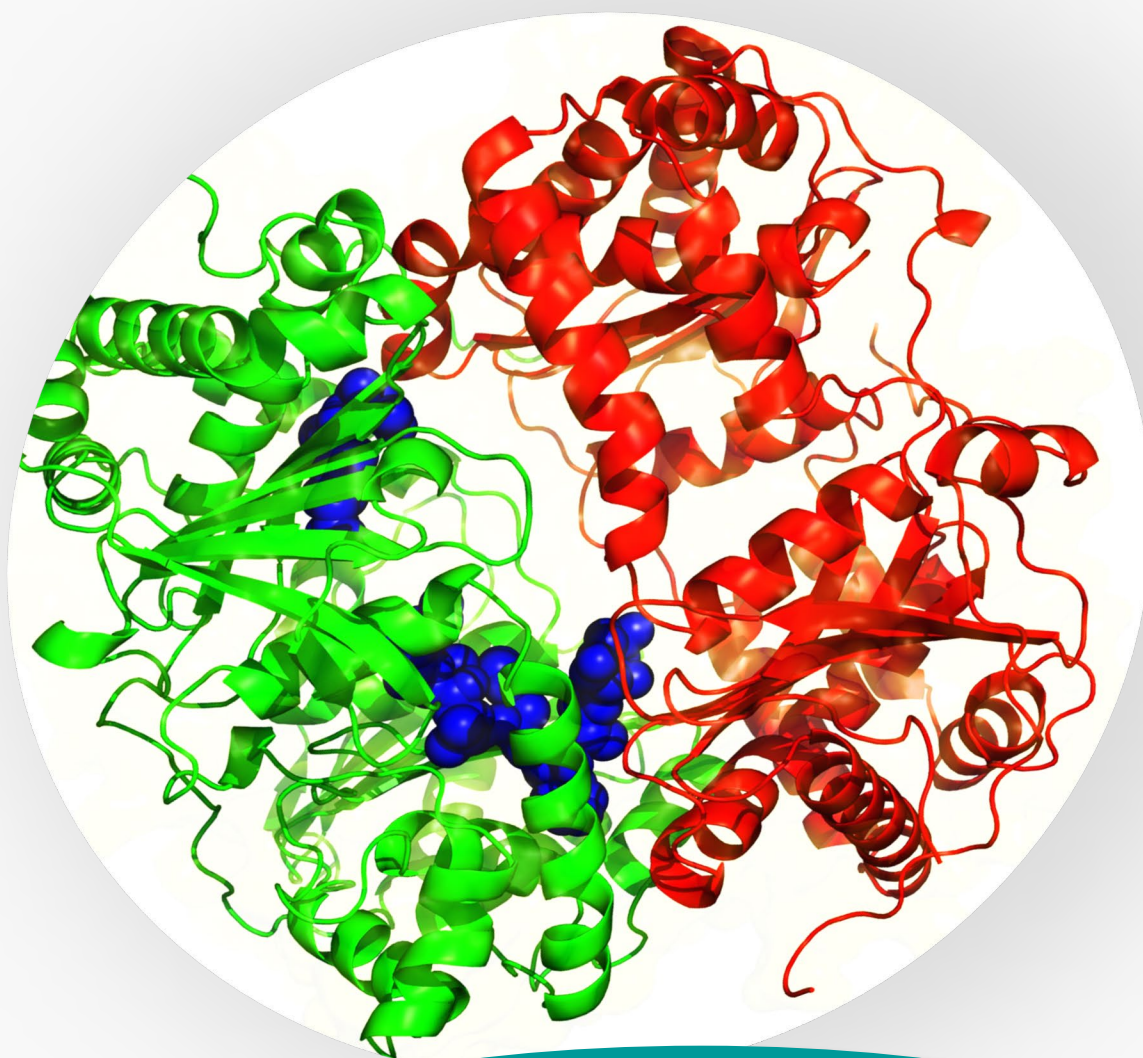
Referencias

1. Egami F, Nakamura K. Classification of Enzymes Attacking RNA. En: Microbial Ribonucleases. Molecular Biology Biochemistry and Biophysics, vol 6. Editores: Egami F, Nakamura K. Springer-Verlag New York; 1969. p. 3-6.
2. Deshpande RA, Shankar V. Ribonucleases from T2 family. Crit Rev Microbiol. 2002; 28(2):79-122.
3. Irie M. Structure-function relationships of acid ribonucleases: lysosomal, vacuolar, and periplasmic enzymes. Pharmacol Ther. 1999; 81(2):77-89.
4. Luhtala N, Parker R. T2 Family ribonucleases: ancient enzymes with diverse roles. Trends Biochem Sci. 2010; 35(5):253-259.
5. Irie M, Ohgi K, Iwama M, Koizumi M, Sasayama E, Harada K, Yano Y, Udagawa J, Kawasaki M. Role of histidine 46 in the hydrolysis and the reverse transphosphorylation reaction of RNase Rh from *Rhizopus niveus*. J Biochem. 1997; 121(5):849-853.
6. Rodriguez SM, Panjikar S, Van Belle K, Wyns L, Messens J, Loris R. Nonspecific base recognition mediated by water bridges and hydrophobic stacking in ribonuclease I from *Escherichia coli*. Protein Sci. 2008; 17(4):681-690.
7. Kurihara H, Nonaka T, Mitsui Y, Ohgi K, Irie M, Nakamura KT. The crystal structure of ribonuclease Rh from *Rhizopus niveus* at 2.0 Å resolution. J Mol Biol. 1996; 255(2):310-320.
8. Tanaka N, Arai J, Inokuchi N, Koyama T, Ohgi K, Irie M, Nakamura KT. Crystal structure of a plant ribonuclease, RNase LE. J Mol Biol. 2000; 298(5):859-873.
9. MacIntosh GC. RNase T2 family: enzymatic properties, functional diversity, and evolution of ancient ribonucleases. En: Nicholson A, editor. Ribonucleases. Nucleic Acids and Molecular Biology. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011. p. 89-114.
10. Lv S, Qiao X, Zhang W, Li Q, Wang P, Zhang S, Wu J. The origin and evolution of RNase T2 family and gametophytic self-incompatibility system in plants. Genome Biol Evol. 2022; 14(7):evac093.

11. Igic B, Kohn JR. Evolutionary relationships among self-incompatibility RNases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98(23):13167-13171.
12. Hillwig MS, Liu X, Liu G, Thornburg RW, MacIntosh GC. *Petunia* nectar proteins have ribonuclease activity. *J Exp Bot*. 2010; 61(11):2951-2965.
13. MacIntosh GC, Hillwig MS, Meyer A, Flagel L. RNase T2 genes from rice and the evolution of secretory ribonucleases in plants. *Mol Genet Genomics*. 2010; 283(4):381-396.
14. Ramanauskas K, Igić B. The evolutionary history of plant T2/S-type ribonucleases. *PeerJ*. 2017; 5:e3790.
15. Murfett J, Atherton TL, Mou B, Gassert CS, McClure BA. S-RNase expressed in transgenic *Nicotiana* causes S-allele-specific pollen rejection. *Nature*. 1994; 367(6463):563-566.
16. McClure BA, Gray JE, Anderson MA, Clarke AE. Self-incompatibility in *Nicotiana glauca* involves degradation of pollen rRNA. *Nature*. 1990; 347(6295):757-760.
17. Green PJ. The ribonucleases of higher plants. *Annu Rev Plant Biol*. 1994; 45(1):421-445.
18. Vieira J, Fonseca NA, Vieira CP. An S-RNase-based gametophytic self-incompatibility system evolved only once in eudicots. *J Mol Evol*. 2008; 67(2):179-190.
19. Ioerger TR, Gohlke JR, Xu B, Kao TH. Primary structural features of the self-incompatibility protein in Solanaceae. *Sex Plant Reprod*. 1991; 4(2):81-87.
20. Tsai DS, Lee HS, Post LC, Kreiling KM, Kao TH. Sequence of an S-protein of *Lycopersicon peruvianum* and comparison with other solanaceous S-proteins. *Sex Plant Reprod*. 1992; 5(4):256-263.
21. Ida K, Norioka S, Yamamoto M, Kumasaka T, Yamashita E, Newbiggin ED, Clarke AE, Sakiyama F, Sato M. The 1.55 Å resolution structure of *Nicotiana glauca* S_{FI1}-RNase associated with gametophytic self-incompatibility. *J Mol Biol*. 2001; 314(1):103-112.
22. Matton DP, Maes O, Laublin G, Xike Q, Bertrand C, Morse D, Cappadocia M. Hypervariable domains of self-incompatibility RNases mediate allele-specific pollen recognition. *Plant Cell*. 1997; 9(10):1757-1766.
23. Sassa H, Nishio T, Kowiyama Y, Hirano H, Koba T, Ikehashi H. Self-incompatibility (S) alleles of the Rosaceae encode members of a distinct class of the T2/S ribonuclease superfamily. *Mol Gen Genet*. 1996; 250(5):547-557.
24. Ushijima K, Sassa H, Tao R, Yamane H, Dandekar AM, Gradziel TM, Hirano H. Cloning and characterization of cDNAs encoding S-RNases from almond (*Prunus dulcis*): primary structural features and sequence diversity of the S-RNases in Rosaceae. *Mol Gen Genet*. 1998; 260(2):261-268.
25. Matsuura T, Sakai H, Unno M, Ida K, Sato M, Sakiyama F, Norioka S. Crystal structure at 1.5-Å resolution of *Pyrus pyrifolia* pistil ribonuclease responsible for gametophytic self-incompatibility. *J Biol Chem*. 2001; 276(48):45261-45269.
26. Zisovich AH, Stern RA, Sapir G, Shafir S, Goldway M. The RHV region of S-RNase in the European pear (*Pyrus communis*) is not required for the determination of specific pollen rejection. *Sex Plant Reprod*. 2004; 17(13):151-156.
27. Ishimizu T, Norioka S, Kanai M, Clarke AE, Sakiyama F. Location of cysteine and cystine residues in S-ribonucleases associated with gametophytic self-incompatibility. *Eur J Biochem*. 1996; 242(3):627-635.
28. de Nettancourt D. (1977). *Incompatibility in Angiosperms*. Springer-Verlag. Berlin. 230 pp.
29. Goring D, Cruz-Garcia F, Franklin-Tong V. Self-incompatibility. *eLS*. 2022; 3(3):1-12.
30. Kao TH, Tsukamoto T. The molecular and genetic bases of S-RNase-based self-incompatibility. *Plant Cell*. 2004; 16(Suppl. 1):S72-S83.
31. Asquini E, Gerdol M, Gasperini D, Igic B, Graziosi G, Pallavicini A. S-RNase-like sequences in styles of Coffea (Rubiaceae). Evidence for S-RNase based gametophytic self-incompatibility? *Trop Plant Biol*. 2011; 4(4):237-249.
32. Liang M, Cao Z, Zhu A, Liu Y, Tao M, Yang H, Xu Q Jr, Wang S, Liu J, Li Y, Chen C, Xie Z, Deng C, Ye J, Guo W, Xu Q, Xia R, Larkin RM, Deng M, Bosch M, Franklin-Tong VE, Chai L. Evolution of self-compatibility by a mutant S_m-RNase in citrus. *Nat Plants*. 2020; 6(2):131-142.
33. Ramanauskas K, Igić B. RNase-based self-incompatibility in cacti. *New Phytol*. 2021; 231(5):2039-2049.
34. de Nettancourt, D. (2001). *Incompatibility and incongruity in wild and cultivated plants* (Vol. 3). Springer-Verlag. Berlin. 322 pp.

35. Takayama S, Isogai A. Self-incompatibility in plants. *Annu Rev Plant Biol.* 2005; 56(1): 467-489.
36. Anderson MA, Cornish EC, Mau SL, Williams EG, Hoggart R, Atkinson A, Bonig I, Grego B, Simpson R, Roche PJ, Haley JD, Penschow JD, Niall HD, Tregear GW, Coghlan JP, Crawford RJ, Clarke AE. Cloning of cDNA for a stylar glycoprotein associated with expression of self-incompatibility in *Nicotiana glauca*. *Nature.* 1986; 321(6065):38-44.
37. Lee HS, Huang S, Kao TH. S proteins control rejection of incompatible pollen in *Petunia inflata*. *Nature.* 1994; 367(6463):560-563.
38. Huang S, Lee HS, Karunanandaa B, Kao TH. Ribonuclease activity of *Petunia inflata* S proteins is essential for rejection of self-pollen. *Plant Cell.* 1994; 6(7):1021-1028.
39. McClure BA, Haring V, Ebert PR, Anderson MA, Simpson RJ, Sakiyama F, Clarke, AE. Style self-incompatibility gene products of *Nicotiana glauca* are ribonucleases. *Nature.* 1989; 342(6252):955-957.
40. Kao TH, McCubbin AG. How flowering plants discriminate between self and non-self pollen to prevent inbreeding. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93(22):12059-12065.
41. Luu DT, Qin X, Morse D, Cappadocia M. S-RNase uptake by compatible pollen tubes in gametophytic self-incompatibility. *Nature.* 2000; 407(6804):649-651.
42. Goldraij A, Kondo K, Lee CB, Hancock CN, Sivaguru M, Vazquez-Santana S, Kim S, Phillips TE, Cruz-García F, McClure B. Compartmentalization of S-RNase and HT-B degradation in self-incompatible *Nicotiana*. *Nature.* 2006; 439(7078):805-810.
43. Fujii S, Kubo KI, Takayama S. Non-self-and self-recognition models in plant self-incompatibility. *Nat Plants.* 2016; 2(9):16130.
44. McClure B, Cruz-García F, Romero C. Compatibility and incompatibility in S-RNase-based systems. *Ann. Bot.* 2011; 108(4):647-658.
45. Qiao H, Wang H, Zhao L, Zhou J, Huang J, Zhang Y, Xue Y. The F-box protein AhSLF-S2 physically interacts with S-RNases that may be inhibited by the ubiquitin/26S proteasome pathway of protein degradation during compatible pollination in *Antirrhinum*. *Plant Cell.* 2004; 16(3):582-595.
46. Hua Z, Kao TH. Identification and characterization of components of a putative *Petunia* S-locus F-box-containing E3 ligase complex involved in S-RNase-based self-incompatibility. *Plant Cell.* 2006; 18(10):2531-2553.
47. Kubo KI, Entani T, Takara A, Wang N, Fields AM, Hua Z, Toyoda M, Kawashima SH, Ando T, Isogai A, Kao TH, Takayama S. Collaborative non-self recognition system in S-RNase-based self-incompatibility. *Science.* 2010; 330(6005):796-799.
48. Sun L, Williams JS, Li S, Wu L, Khatri WA, Stone PG, Keebaugh MD, Kao TH. S-locus F-box proteins are solely responsible for S-RNase-based self-incompatibility of *Petunia* pollen. *Plant Cell.* 2018; 30(12):2959-2972.
49. Bai C, Sen P, Hofmann K, Ma L, Goebel M, Harper JW, Elledge SJ. SKP1 connects cell cycle regulators to the ubiquitin proteolysis machinery through a novel motif, the F-box. *Cell.* 1996; 86(2):263-274.
50. Entani T, Kubo KI, Isogai S, Fukao Y, Shirakawa M, Isogai A, Takayama S. Ubiquitin-proteasome-mediated degradation of S-RNase in a solanaceous cross-compatibility reaction. *Plant J.* 2014; 78(6):1014-1021.
51. Liu W, Fan J, Li J, Song Y, Li Q, Zhang YE, Xue Y. SCF(SLF)-mediated cytosolic degradation of S-RNase is required for cross-pollen compatibility in S-RNase-based self-incompatibility in *Petunia hybrida*. *Front Genet.* 2014; 5:228.
52. Ushijima K, Sassa H, Dandekar AM, Gradziel TM, Tao R, Hirano H. Structural and transcriptional analysis of the self-incompatibility locus of almond: identification of a pollen-expressed F-box gene with haplotype-specific polymorphism. *Plant Cell.* 2003; 15(3):771-781.
53. Sonneveld T, Tobutt, KR, Vaughan SP, Robbins TP. Loss of pollen-S function in two self-compatible selections of *Prunus avium* is associated with deletion/mutation of an S haplotype-specific F-Box gene. *Plant Cell.* 2005; 17(1):37-51.
54. Juárez-Díaz JA, McClure B, Vázquez-Santana S, Guevara-García A, León-Mejía P, Márquez-Guzmán J, Cruz-García F. A novel thioredoxin *h* is secreted in *Nicotiana glauca* and reduces S-RNase *in vitro*. *J Biol Chem.* 2006; 281(6):3418-3424.
55. Torres-Rodríguez MD, Cruz-Zamora Y, Juárez-Díaz JA, Mooney B, McClure BA, Cruz-García F. NaTrxh is an essential protein for pollen rejection in *Nicotiana* by increasing S-RNase activity. *Plant J.* 2020; 103(4):1304-1317.

56. Hogg PJ. Disulfide bonds as switches for protein function. *Trends Biochem Sci.* 2003; 28(4):210-214.
57. Henneke M, Diekmann S, Ohlenbusch A, Kaiser J, Engelbrecht V, Kohlschütter A, Krätzner R, Madruga-Garrido M, Mayer M, Opitz L, Rodriguez D, Rüschendorf F, Schumacher J, Thiele H, Thoms S, Steinfeld R, Nürnberg P, Gärtner J. RNASET2-deficient cystic leukoencephalopathy resembles congenital cytomegalovirus brain infection. *Nat Genet.* 2009; 41(7):773-775.
58. Liu ZQ, Xu GH, Zhang SL. *Pyrus pyrifolia* stylar S-RNase induces alterations in the actin cytoskeleton in self-pollen and tubes in vitro. *Protoplasma.* 2007; 232(1-2):61-67.
59. Roldán JA, Rojas HJ, Goldraij A. Disorganization of F-actin cytoskeleton precedes vacuolar disruption in pollen tubes during the in vivo self-incompatibility response in *Nicotiana glauca*. *Ann Bot.* 2012; 110(4):787-795.
60. Soullard J, Boivin N, Morse D, Cappadocia, M. (2014). eEF1A is an S-RNase binding factor in self-incompatible *Solanum chacoense*. *PLoS One.* 2014; 9(2):e90206.
61. Chen J, Wang P, De Graaf BH, Zhang H, Jiao H, Tang C, Zhang S, Wu J. Phosphatidic acid counteracts S-RNase signaling in pollen by stabilizing the actin cytoskeleton. *Plant Cell.* 2018; 30(5):1023-1039.
62. Chebli Y, Geitmann A. Mechanical principles governing pollen tube growth. *Funct Plant Sci Biotechnol.* 2007; 1(2):232-245.
63. Poulter NS, Staiger CJ, Rappoport JZ, Franklin-Tong VE. Actin-binding proteins implicated in the formation of the punctate actin foci stimulated by the self-incompatibility response in *Papaver*. *Plant Physiol.* 2010; 152(3):1274-1283.
64. Yang Q, Meng D, Gu Z, Li W, Chen Q, Li Y, Yuan H, Yu J, Liu C, Li T. Apple S-RNase interacts with an actin-binding protein, MdMVG, to reduce pollen tube growth by inhibiting its actin-severing activity at the early stage of self-pollination induction. *Plant J.* 2018; 95(1):41-56.
65. Wang CL, Xu GH, Jiang XT, Chen G, Wu J, Wu HQ, Zhang SL. S-RNase triggers mitochondrial alteration and DNA degradation in the incompatible pollen tube of *Pyrus pyrifolia* in vitro. *Plant J.* 2009; 57(2):220-229.
66. Wang CL, Wu J, Xu GH, Gao YB, Chen G, Wu JY, Wu HQ, Zhang SL. S-RNase disrupts tip-localized reactive oxygen species and induces nuclear DNA degradation in incompatible pollen tubes of *Pyrus pyrifolia*. *J Cell Sci.* 2010; 123(24):4301-4309.
67. Kong XX, Mei JW, Zhang J, Liu X, Wu JY, Wang CL. Turnover of diacylglycerol kinase 4 by cytoplasmic acidification induces vacuole morphological change and nuclear DNA degradation in the early stage of pear self-incompatibility response. *J Integr Plant Biol.* 2021; 63(12): 2123-2135.
68. Wu L, Liu X, Zhang MY, Qi KJ, Jiang XT, Yao JL, Zhang SL, Gu C. Self S-RNase inhibits ABF-LRX signaling to arrest pollen tube growth to achieve self-incompatibility in pear. *Plant J.* 2023; 113(3):595-609.
69. Wu L, Xu Y, Qi K, Jiang X, He M, Cui Y, Bao J, Gu C, Zhang S. Self S-RNase reduces the expression of two pollen-specific COBRA genes to inhibit pollen tube growth in pear. *Mol Hortic.* 2023; 3(1):26.
70. Tang C, Wang P, Zhu X, Qi K, Xie Z, Zhang H, Li X, Gao H, Gu T, Gu C, Li S, de Graaf BHJ, Zhang S, Wu J. Acetylation of inorganic pyrophosphatase by S-RNase signaling induces pollen tube tip swelling by repressing pectin methylesterase. *Plant Cell.* 2023; 35(9), 3544–3565
71. Li W, Meng D, Gu Z, Yang Q, Yuan H, Li Y, Chen Q, Yu J, Liu C, Li, T. Apple S-RNase triggers inhibition of tRNA aminoacylation by interacting with a soluble inorganic pyrophosphatase in growing self-pollen tubes in vitro. *New Phytol.* 2018; 218(2):579-593.
72. Tian H, Zhang H, Huang H, Zhang YE, Xue Y. Phase separation of S-RNase promotes self-incompatibility in *Petunia hybrida*. *J Integr Plant Biol.* 2024; 66(5):986-1006.
73. Matsumoto D, Tao R. Distinct self-recognition in the *Prunus* S-RNase-based gametophytic self-incompatibility system. *Hort J.* 2016; 85(4):289-305.

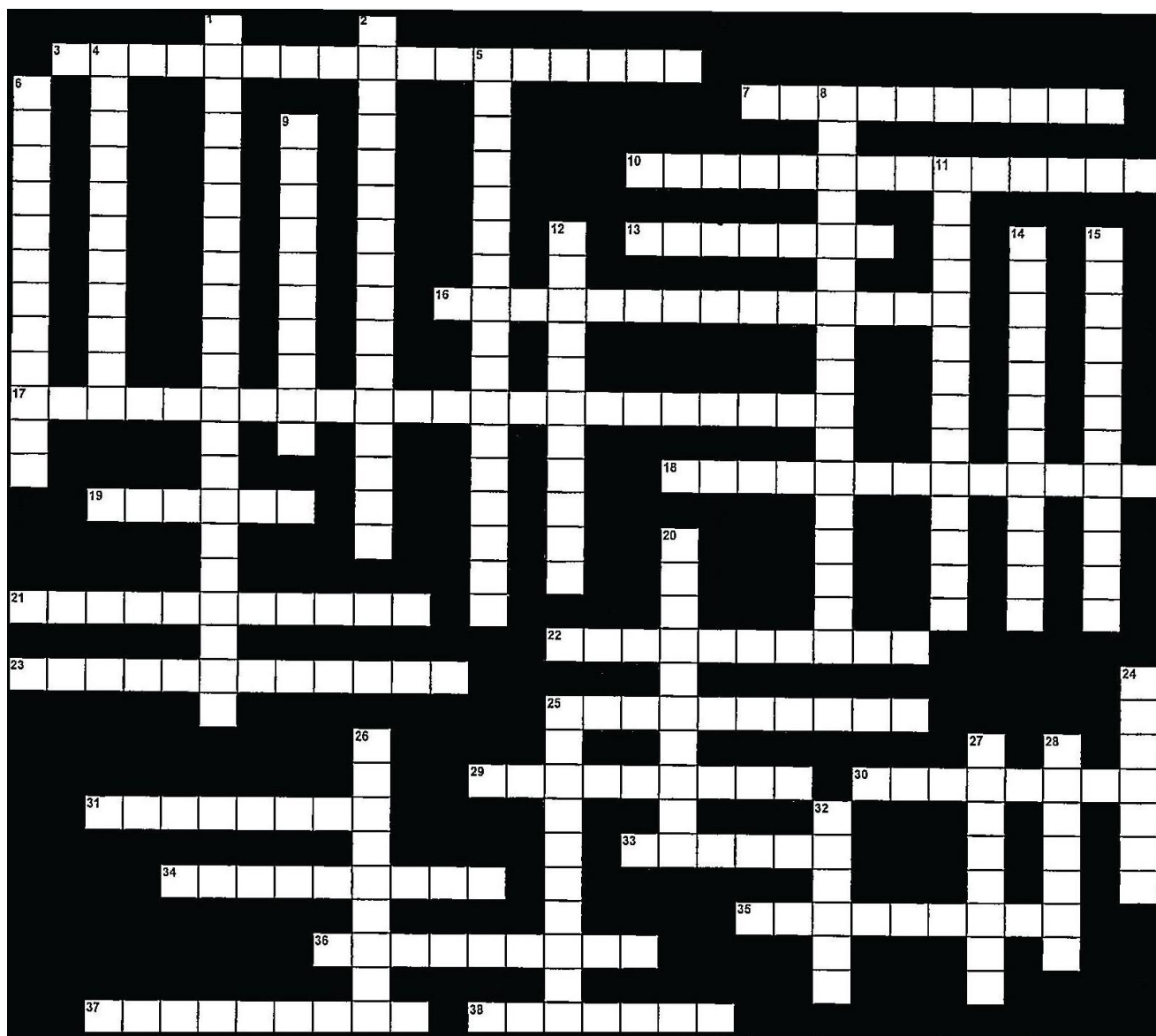


CRUCIOBIOQ
Papel metabólico de las Enzimas

CRUCIBIOQ[®]

PAPEL METABÓLICO DE LAS ENZIMAS

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



HORIZONTALES

3. Es la enzima que transfiere al glicerol-3-fosfato uno a uno, dos residuos de ácido graso para dar lugar al ácido fosfatídico.
7. Proteínas con grupo hemo, son transportadores electrónicos que participan en la respiración, en la fotosíntesis y en otras reacciones de óxido-reducción.
10. Esta enzima permite la reacción entre el glutamato y el derivado de ácido acético activado con coenzima A, para formar un compuesto intermedio que está en la vía de síntesis de la arginina.
13. Rompe las uniones α -1,4 en múltiples sitios del interior de las cadenas poliglucosídicas generando dextrinas y maltosa.
16. Este tipo de enzimas emplean a la proteína citocromo P-450; catalizan la incorporación de sólo un átomo de oxígeno al sustrato, entre otras, están las que ayudan a la detoxificación de los barbitúricos y otros xenobióticos ya que al hidroxilarse, facilitan su excreción.
17. Sustrato de 5 átomos de carbono y un pirofosfato, participa en la vía de síntesis del colesterol, por acción de la enzima específica se isomeriza en dimetilalilpirofosfato, las dos moléculas darán lugar al geranilpirofosfato.
18. Son enzimas que eliminan una molécula de agua ocasionando la formación de una doble ligadura, como sucede con la serina que por la acción de la enzima específica (EC 4.2.1.13), forma deshidroserina y posteriormente por desaminación produce ácido pirúvico.
19. Enzima presente en los invertebrados marinos que al introducir agua rompe $\text{NH}_2\text{-CO-NH}_2$ y da lugar a 2NH_3 y CO_2 .
21. Es el precursor de una proteína que gracias a una serina-proteasa forma una red insoluble que atrapa a células sanguíneas cuando se daña un vaso sanguíneo y se forma el coágulo.
22. El par de hidrógenos que se desprenden de esta vía cuando es aeróbica, reducen al NAD^+ y posteriormente a través de la cadena transportadora de electrones generan el ambiente propicio para que se sintetice ATP.
23. Proceso que se lleva a cabo en las levaduras y en algunas especies bacterianas; la descarboxilación de piruvato genera acetaldehído, que en presencia de $\text{NADH} + \text{H}^+$ y la enzima específica da lugar al etanol.
25. Constituyen del 1 al 5% del contenido del genoma, estas enzimas están implicadas en una multitud de reacciones fisiológicas desde la simple digestión de las proteínas de los alimentos hasta procesos altamente regulados como por ejemplo la cascada de la coagulación sanguínea o el sistema del complemento.
29. La _____ específica se define como el número de unidades de enzima por miligramo de proteína ($\mu\text{mol/min/mg}$ de proteína o U/mg de proteína).
30. Cataliza la hidrólisis de las uniones β 1,4 de N-acetilmurámico y N-acetil-D-glucosamina en el peptidoglicano; se encuentra en las secreciones (saliva, lágrimas y moco) en donde actúa como una barrera frente a las infecciones; su deficiencia se ha asociada a displasias esqueléticas y a un aumento de la propensión a las infecciones.
31. La vía llamada con este nombre produce principalmente NADPH, un agente reductor necesario para varios procesos anabólicos, y ribosa-5-fosfato que participa en la síntesis de nucleótidos y ácidos nucleicos.
33. El producto que se obtiene después de la participación de esta deshidrogenasa, es uno de los sustratos que intervienen en la reacción de condensación que ocasiona la formación de citrato en el ciclo de Krebs.
34. El ácido hidroxycítrico presente en la planta *Garcinia cambogia* es un _____ competitivo de la ATP-citrato liasa que cataliza en el citosol la conversión de citrato y CoA en oxalacetato y acetil-CoA, esta reacción reduce los depósitos de acetil-CoA lo que produce una disminución en la concentración de malonil-CoA y de ahí una disminución en la lipogénesis.
35. La β _____ es el proceso en el que los ácidos grasos se degradan generando residuos de dos átomos de carbono y equivalentes reductores que van a ser responsables de la formación de moléculas de ATP.
36. Es un potente vasodilatador, formado por la descarboxilación de un aminoácido básico, su liberación en grandes cantidades forma parte de la respuesta alérgica, además de que estimula la secreción ácida del estómago.
37. El fosfato de _____ es el grupo prostético común de las aminotransferasas y funciona como un portador intermedio de grupos amino.
38. El pirofosfato de _____ es la coenzima de la transcetolasa que participa en la vía de los fosfatos de hexosa que cataliza la transferencia de dos átomos de carbono.

VERTICALES

1. La descarboxilasa de este compuesto -cuyas siglas son DOPA- es una enzima que por la pérdida de un CO_2 da lugar a dopamina; a la producción deficiente de este último metabolito se le ha asociado con la enfermedad de Parkinson.

2. Enzima secretada por el páncreas de los mamíferos; de este grupo por lo menos hay 3 formas diferentes: la A que separa los aminoácidos terminales hasta encontrarse arginina, lisina y prolina; la B que actúa sobre las argininas y lisinas terminales y la C que separa los aminoácidos C-terminales hasta encontrarse a una prolina.

4. Es la parte del metabolismo mediante la cual las moléculas complejas como carbohidratos, lípidos y proteínas se degradan, generalmente con la participación de coenzimas oxidadas que se reducen y éstas van a contribuir para que se den las condiciones propicias para que se sintetice el ATP.

5. Molécula de la vía glucolítica, tiene un alto contenido energético; la cinasa que cataliza esta reacción transfiere un grupo fosforilo al ADP para sintetizar ATP.

6. Es el sustrato de la acetil-colinesterasa, enzima que se encuentra en la placa motora de los músculos y en las sinapsis de los nervios colinérgicos, la participación de esta enzima conduce a una disminución de la transmisión del impulso nervioso.

8. A este grupo pertenece la enzima que sintetiza al primer metabolito que conduce a la síntesis de ácidos grasos de cadena larga, la reacción se realiza cuando la acetil-CoA en presencia del ion bicarbonato, ATP, Mg^{2+} y biotina forman malonil-CoA, ADP y Pi.

9. Son componentes no proteicos de las enzimas, algunos son aceptores o donadores de grupos funcionales, otros son iones metálicos que están fuertemente unidos a la proteína.

11. Reacción enzimática en la que un α -aminoácido y un α -cetoácido intercambian los grupos funcionales α -amino y α -cetona.

12. La enzima _____ 1-fosfato sintasa (EC 5.5.1.4) llamada también cicloaldolasa, cataliza

la formación de inositol-1-fosfato a partir de glucosa-6-fosfato en presencia de NAD^+ .

14. Vitamina que forma parte del NAD^+ y del NADP^+ ; su presencia previene o alivia la pelagra, enfermedad caracterizada por diarrea, dermatitis y demencia.

15. Este proceso se realiza en las reacciones en las que se producen mezclas de isómeros D y L de aminoácidos, catalizados por las racemasas específicas como por ejemplo la que transforma a la D-alanina en L-alanina y viceversa.

20. La reacción en la que participa esta deshidrogenasa y que se lleva a cabo en la vía de los ácidos tricarboxílicos, es una descarboxilación oxidativa en donde la coenzima es NAD^+ , el cofactor es Mn^{2+} y el producto final es α -cetoglutarato.

24. Son las enzimas que catalizan la transferencia de un grupo funcional de una a otra posición en la misma molécula.

25. Es la butano-1,4-diamina ($\text{NH}_2(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$) y es el producto de la descarboxilación de la ornitina; se produce en tejidos de mamíferos como páncreas, pulmones, hígado y semen, independientemente de que se sintetiza *post mortem* debido a la fermentación bacteriana de las proteínas.

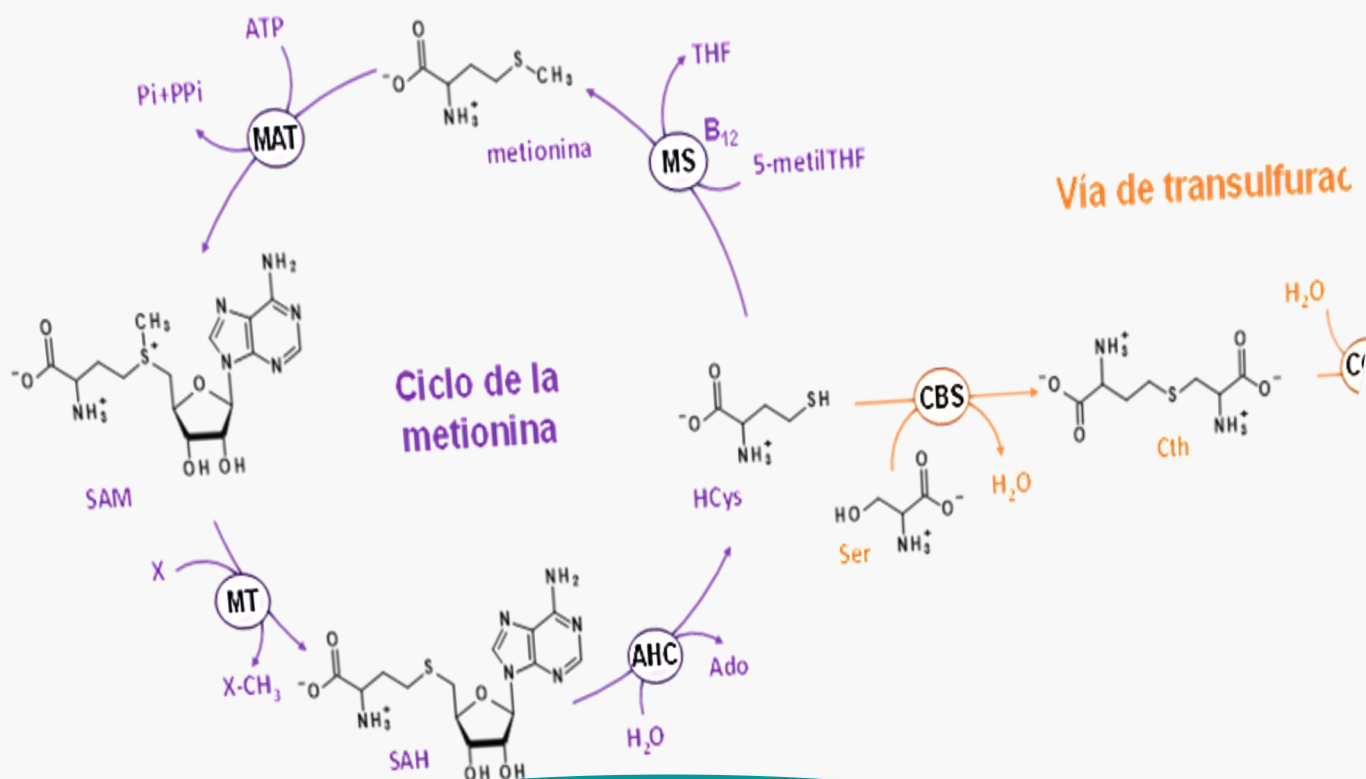
26. La histidinemia es una enfermedad metabólica hereditaria rara, caracterizada por una deficiencia de la enzima histidasa, necesaria para la eliminación de NH_3 del aminoácido _____ que después de varios pasos metabólicos forma ácido glutámico; la concentración del sustrato se eleva en la sangre y se excretan cantidades excesivas por orina; la enfermedad puede, en ocasiones, producir retraso mental y un defecto del habla.

27. Función que desempeña en la holoenzima el NAD^+ , cuando en presencia de una deshidrogenasa recibe del sustrato un hidruro (un protón y dos electrones) y se transforma en NADH .

28. La carboxilación del piruvato se realiza en dos pasos, en primer lugar, un CO_2 se une a esta vitamina que es el cofactor de la piruvato carboxilasa y en el segundo paso el CO_2 se une al piruvato y forma oxalacetato.

32. La velocidad _____ es aquella que se obtiene cuando se satura a la enzima por el sustrato en condiciones determinadas de pH, temperatura y fuerza iónica.





PROBLEMA BIOQUÍMICO

Producción de H₂S por cistationina β-sintasa

PROBLEMA BIOQUÍMICO

CINÉTICA DE PRODUCCIÓN DE H₂S POR LA CISTATIONINA β-SINTASA DE *TRYPANOSOMA CRUZI*

Jerónimo Gonce (1), César Pastrana-Pineda (1), Noé López (1), Rusely Encalada (1),
Josué Arturo Velázquez-Moyado (2), Javier A. Belmont-Díaz*(1)

(1) Departamento de Bioquímica, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez,
Ciudad de México, Ciudad de México, México.

(2) Departamento de Farmacia, Facultad de Química (Conjunto E),
Universidad Nacional Autónoma de México

*Autor de correspondencia E: javier.belmont@cardiologia.org.mx; belmont81@hotmail.com

RESUMEN

La reacción canónica de la cistationina β-sintasa (CBS) consiste en una sustitución β donde el grupo tiol de la homocisteína reemplaza al grupo hidroxilo de la serina para producir cistationina. Esta reacción constituye el primer paso para la síntesis de cisteína a través la vía de transulfuración inversa. Además de su reacción canónica, la CBS puede catalizar otras reacciones de sustitución β, las cuales desempeñan un papel importante en la fisiología celular. Una de las reacciones no canónicas de CBS que tiene mayor relevancia es la producción de sulfuro (H₂S) a partir de la condensación de dos moléculas de cisteína. En el presente trabajo profundizamos en las razones que explican la promiscuidad de sustratos que posee CBS y comparamos la cinética de la reacción canónica con la cinética de producción de H₂S en la CBS recombinante de *Trypanosoma cruzi*.

PALABRAS CLAVE

cistationina
β-sintasa,
cinética
enzimática,
Trypanosoma cruzi

ABSTRACT

The canonical cystathionine β-synthase (CBS) reaction consists of a β-substitution where the thiol group of homocysteine replaces the hydroxyl group of serine to produce cystathionine. This reaction constitutes the first step in the synthesis of cysteine through the reverse transsulfuration pathway. In addition to its canonical reaction, CBS can catalyze other β-substitution reactions, which may play an important role in cellular physiology. One of the most relevant non-canonical CBS reactions is the production of sulfide (H₂S) from the condensation of two cysteine molecules. In the present work we delve into the reasons that explain the promiscuity of the CBS substrates and compares the kinetics of the canonical reaction with the kinetics of the production of H₂S in the recombinant CBS of *Trypanosoma cruzi*.

KEYWORDS

Cystathionine
β-synthase,
enzyme kinetics,
Trypanosoma cruzi

Introducción

La cistationina β -sintasa (CBS) cataliza la reacción de sustitución β donde el grupo tiol de la homocisteína (HCys) reemplaza al grupo hidroxilo de la L-serina (Ser) (Fig. 1) (1). Esta reacción es el primer paso de la vía de transulfuración, la cual es una ramificación del ciclo de la metionina que culmina con la síntesis de cisteína (Cys) (Fig. 1) (2). En humanos, se han detectado mutaciones en CBS que provocan una disminución en la actividad de la enzima y una acumulación de HCys en plasma (3). A la condición donde la concentración de HCys en plasma es mayor a la normal ($>15\mu\text{mol/L}$) se le conoce como hiperhomocisteinemia y está asociada a enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y a eventos tromboembólicos (4).

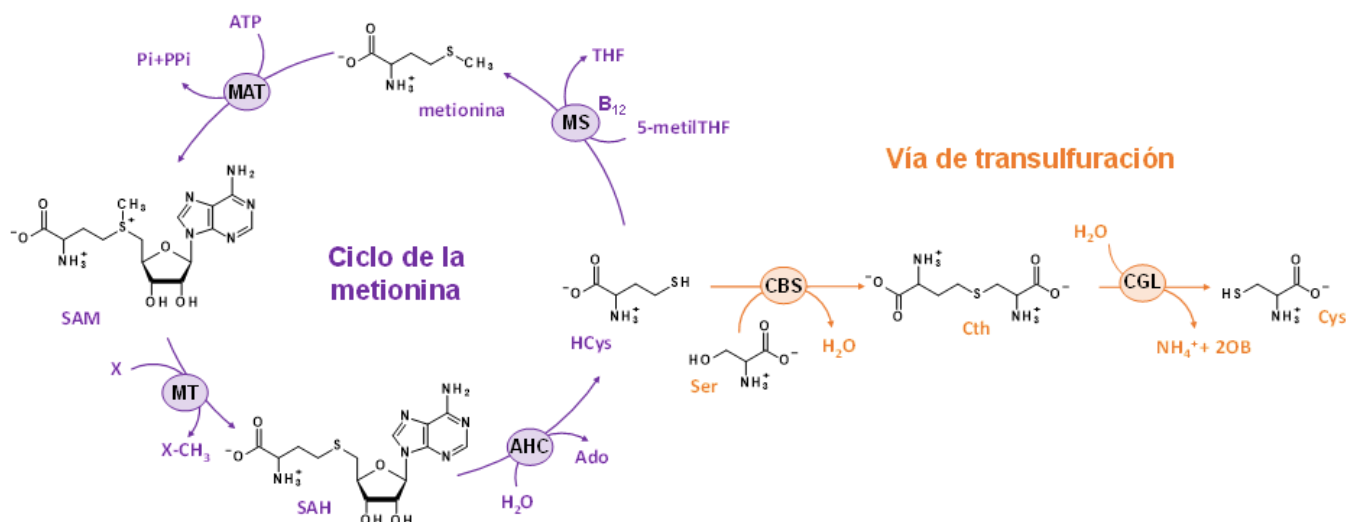


Figura 1. La vía de transulfuración forma parte del metabolismo de la metionina. Esta vía inicia con la condensación de la homocisteína (HCys) con la serina (Ser) para producir cistationina (Cth) en una reacción catalizada por la cistationina β -sintasa (CBS). Finalmente, la Cth es hidrolizada por acción de la cistationina γ -liasa (CGL) para producir cisteína (Cys), 2-oxobutirato (2OB) y amonio (NH_4^+). Abreviaturas: adenosina (Ado), metiltransferasa (MT), metionina adenosiltransferasa (MAT), metionina sintasa (MS), S-adenosil homocisteína (SAH), S-adenosil metionina (SAM), tetrahidrofolato (THF), vitamina B12 (B_{12}).

La actividad de CBS es dependiente de piridoxal 5-fosfato (PLP) el cual actúa como grupo prostético en la enzima (1). Los estudios cinéticos en CBS son consistentes con un mecanismo ping-pong (5), donde la Ser se une al PLP de la CBS y se pierde el grupo -OH de la Ser formándose un intermediario aminoacrilato. Posteriormente el grupo tiol de la HCys se une al aminoacrilato y da lugar a la formación de cistationina (Cth) (Fig. 2) (5).

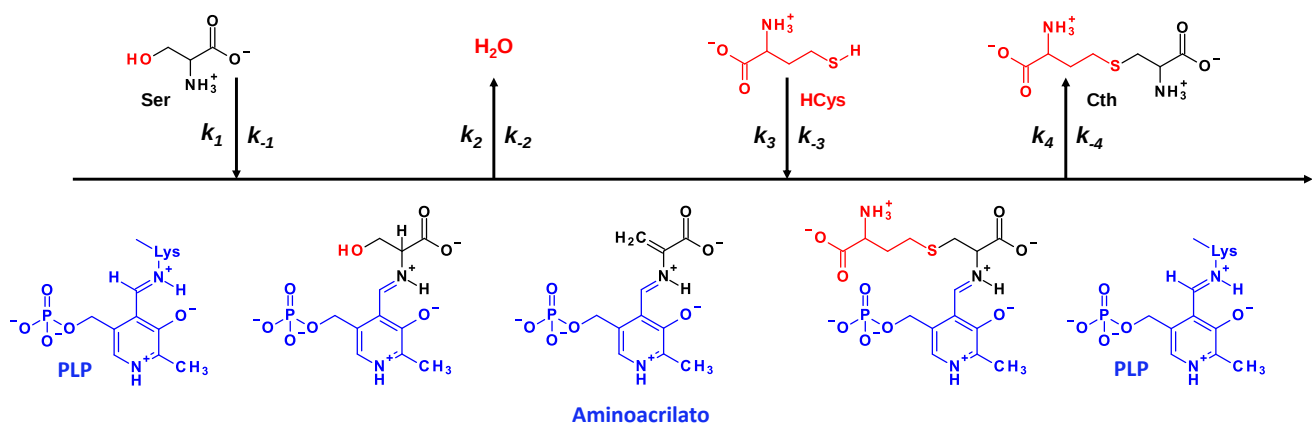


Figura 2. La CBS es una enzima birreactante que tiene un mecanismo catalítico ordenado de tipo Ping-Pong en el cual la serina (Ser) se une al grupo prostético piridoxal 5-fosfato (PLP) y pierde el grupo hidroxilo (OH) del carbono β , formando un intermediario aminoacrilato. El grupo tiol de la homocisteína (HCys) realiza un ataque nucleofílico al aminoacrilato y forma cistationina (Cth).

Además de la reacción entre Ser y HCys, la CBS puede catalizar otras reacciones de sustitución β (1, 5). Para llevar a cabo estas reacciones, se requieren dos condiciones: en primer lugar, el sustrato inicial deberá ser un aminoácido que tenga un buen grupo saliente (-OH, -SH, -OOCCH₃) en el carbono β; este grupo se separará de la estructura inicial y dará lugar a un intermediario aminoacrilato (Fig. 3). La segunda condición es que el segundo sustrato posea un grupo nucleofílico (-OH, -SH) que ataque al intermediario aminoacrilato y dé lugar a la formación de un nuevo producto (Fig. 3). Una de las reacciones no canónicas más importantes es la formación de sulfuro de hidrógeno (H₂S) a partir de la condensación de dos moléculas de Cys; esto se debe a que el H₂S es una molécula importante para la señalización celular (6).

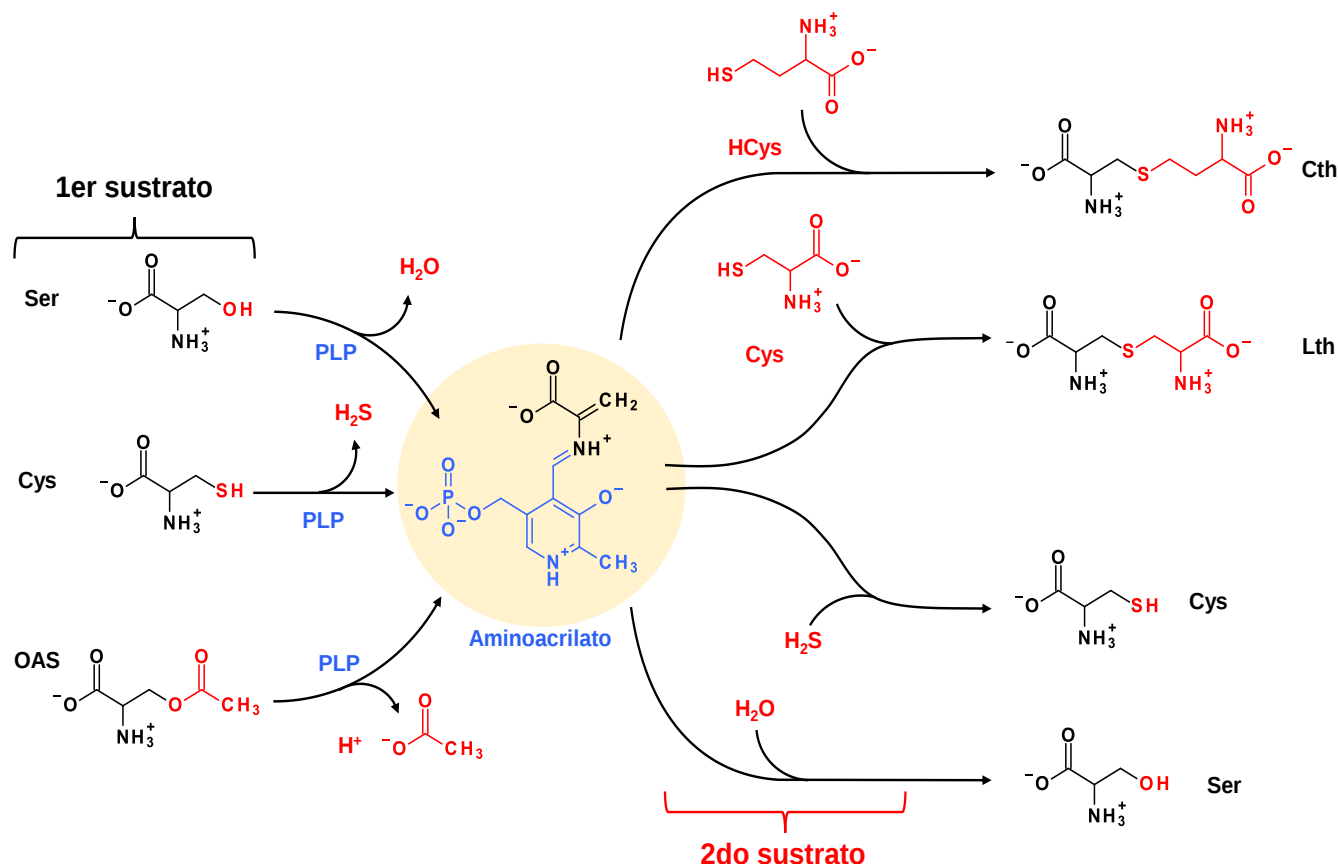


Figura 3. Reacciones no canónicas de CBS. La CBS puede llevar a cabo múltiples reacciones de sustitución β; para realizar estas reacciones se requiere que el primer sustrato sea un aminoácido con un buen grupo “saliente” (Ej. -OH, -SH, -OOCCH₃) en el carbono β del aminoácido. Una vez que el aminoácido pierde el grupo del carbono β, se forma un intermediario aminoacrilato que es común a todos los sustratos iniciales. El segundo sustrato debe ser una molécula nucleofílica (Ej. HCys, Cys, H₂S, H₂O) la cuál ataca al aminoacrilato y da lugar a nuevos aminoácidos. Abreviaturas: cisteína (Cys), homocisteína (HCys), lantionina (Lth), O-acetilserina (OAS), piridoxal 5-fosfato (PLP), serina (Ser).

Problema

La vía de transulfuración ha sido estudiada en *Trypanosoma cruzi* con la finalidad de buscar blancos farmacológicos contra este parásito y desarrollar terapias contra la enfermedad de Chagas (7). A pesar de que la actividad canónica de CBS ha sido caracterizada en *T. cruzi*, se tienen pocos datos acerca de las reacciones no canónicas de esta enzima (8).

En la tabla 1 se muestran los valores de velocidad específica de la CBS recombinante de *T. cruzi* correspondientes a la reacción canónica y a la reacción no canónica de la condensación de dos moléculas de Cys para formar lantionina (LTH). Calcula las constantes cinéticas (V_m, K_m y V_m/K_m) para ambas reacciones

utilizando el método de Lineweaver-Burk o de doble recíproco y si tienes las herramientas tecnológicas, realiza los cálculos utilizando ajustes no lineales a la ecuación de Henri-Michaelis-Menten.

Tabla 1. Datos cinéticos

^a Reacción: Cys + Cys $\Rightarrow$ Lth + H ₂ S		^b Reacción: Ser + HCys $\Rightarrow$ Cth + H ₂ O			
[Cys] (mM)	v (U mg ⁻¹)	[HCys] (mM)	v (U mg ⁻¹)	[Ser] (mM)	v (U mg ⁻¹)
0	0.0	0	0.0	0	0.0
0.5	5.0	0.5	0.9	1	1.2
1	9.6	1	2.4	2	1.6
2	13.9	2	3.4	5	2.5
5	14.2	5	4.5	10	3.2
10	17.2	10	4.6	20	3.9
^a Reacción no canónica		^b Reacción canónica		U = 1 μmol min ⁻¹	



*ALGO MÁS QUE CIENCIA
OPPENHEIMER,
¿UN NUEVO PROMETEO?*

¿UN NUEVO PROMETEO?

[Esta foto](#) de Autor desconocido está bajo licencia [CC BY-NC-ND](#)

ALGO MÁS QUE CIENCIA

OPPENHEIMER, ¿UN NUEVO PROMETEO?

“La vida ha de ser vivida mirando hacia delante, pero sólo puede ser entendida mirando hacia atrás.”

—Soren Kierkegaard

Cuando se escucha el nombre de Prometeo inevitablemente vienen a la mente dos ideas: el atrevimiento del Titán y su castigo. La vida del célebre físico J. R. Oppenheimer también puede ser referida en estos parámetros, aunque las razones de su atrevimiento y posterior castigo sean un tanto diferentes. El mítico Prometeo robó el fuego para regresarlo a los humanos porque le pareció que Zeus había sido injusto al quitárselos y Prometeo amaba a la humanidad igual que un padre ama a sus hijos, por eso, se atrevió a desobedecer a Zeus y éste lo castigó *casi* eternamente. Oppenheimer no robó el fuego a los dioses, la historia nos dice que el uso de la fuerza del átomo en un arma de destrucción masiva se hubiera producido con Oppenheimer o sin él, desarrollar el arma no era el predicamento del científico y sus colegas, la verdadera pregunta era quién debería tener esa arma primero: ¿los Estados Unidos y sus aliados... Alemania... Rusia? Y en su situación y las circunstancias del momento, él decidió que su deber era hacer lo que estuviera a su alcance para que Estados Unidos tuviera el arma antes que nadie. Y, al igual que Prometeo desafió a los dioses y fue castigado, pero la razón de su desafío fue distinta: después del horror de Hiroshima y Nagasaki, Oppenheimer trató de garantizar, por todos los medios a su alcance, que nunca más se usara el poder del átomo para destruir la vida, y se negó a seguir colaborando con quienes sólo querían tener más armas, cada vez más poderosas, con el fin de mantener la supremacía de su país sobre otras naciones. Y por eso fue castigado *casi* eternamente.

En 2023, Christopher Nolan escribió el guion y dirigió la película *Oppenheimer*, cinta que muestra un periodo por demás intenso en la historia de la humanidad y en la vida del célebre físico teórico estadounidense Julius Robert Oppenheimer (1904-1967). En esta obra, basada en *American Prometheus, The Triumph and Tragedy of J. Robert Oppenheimer* de Kai Bird y Martin J. Sherwin, a manera de *thriller* y mediante un impresionante caleidoscopio de imágenes deslum-

brantes y diálogos muy bien desarrollados, Nolan presenta aspectos relevantes de la vida del científico, recrea el contexto por demás complejo en que asumió retos y responsabilidades únicas, y la consecuencia de estas decisiones tanto para la humanidad como en su vida personal y profesional.

La obra de Nolan tiene un hilo conductor doble: en primer plano sigue la ominosa audiencia a la que Oppenheimer fue sometido en abril de 1954. Esta audiencia fue convocada por el consejo de seguridad de la Comisión de Energía Atómica (AEC por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos para renovar o revocar el certificado de seguridad del científico. En segundo plano sigue la comparecencia del Almirante Lewis L. Strauss ante la comisión del Senado de los Estados Unidos a finales de 1958. El propósito de esta comparecencia era obtener la aprobación del Senado para que Strauss ocupara el cargo de Secretario de Comercio en el gabinete del Presidente Eisenhower. Poco a poco, Nolan va dejando ver cómo se relacionaron las vidas de estos dos hombres.

La audiencia de Oppenheimer tuvo lugar durante la paranoia conocida como macartismo, época en la que en Estados Unidos se desató una cacería de brujas contra personas de cierta notoriedad política, económica o intelectual sospechosas de tener o haber tenido vínculos con el comunismo. En ese momento, entre otras ocupaciones, Oppenheimer era asesor de la AEC y por la naturaleza de su trabajo, requería tener privilegios de seguridad pues tenía acceso a materiales muy sensibles para la seguridad nacional.

La película inicia con Oppenheimer siendo interrogado durante su audiencia ante la AEC y a partir de ahí, y conectando con los cuestionamientos y testimonios vertidos durante esta audiencia y la comparecencia de Strauss, Nolan recrea episodios significativos de la vida del científico. Así nos enteramos que Oppenheimer no siempre fue elocuente y extrovertido; que incluso durante su estancia en Cambridge, tuvo que recurrir al psicoanálisis para controlar su depre-

sión y ansiedad; que no era hábil en el trabajo de laboratorio –carencia que no pudo superar–; que no temía incomodar a los expertos con sus preguntas; que carecía de tacto y en ocasiones podía ser arrogante e insolente; que durante su estancia en Göttingen, Alemania, adquirió seguridad en sí mismo y desarrolló una gran elocuencia y carisma; que, además de la física, le interesaban la filosofía y la literatura; que amaba montar a caballo y pasar tiempo en su rancho en Nuevo México; que disfrutaba el intercambio intelectual con sus amigos y colegas; que tenía un poder de convocatoria sorprendente; que amaba profundamente a su país y que genuinamente creía que en él se vivía con libertad, en especial con libertad de pensamiento.

En una vertiginosa sucesión de escenas, sabemos que después de un tiempo en Cambridge, Oppenheimer fue a estudiar a Göttingen, en Alemania, el lugar ideal para aprender más sobre física cuántica; que ahí pudo desarrollar su talento y adquirió reconocimiento y respeto entre los más grandes expertos del momento. Luego regresó a los Estados Unidos para enseñar en Caltech y Berkeley. En Berkeley inició la cátedra sobre teoría cuántica y tuvo una intensa colaboración con sus colegas del Laboratorio de Radiación, quienes, bajo la dirección de Ernest Lawrence, en ese momento trabajaban en crear un acelerador de partículas.

Pero a pesar de la cordialidad y abierta colaboración entre este grupo y el suyo, había un círculo de trabajo al que Oppenheimer no era invitado, porque para el gobierno de los Estados Unidos no eran aceptables ni su activismo político en favor de causas como la guerra civil española; ni su abierta preocupación y consecuente rechazo a la política antisemita que se vivía en Europa; ni su relación con científicos e intelectuales de "izquierda", algunos abiertamente procomunistas, –entre éstos estaba su hermano, Frank Oppenheimer, también un físico notable–; ni su franca simpatía por la creación de un sindicato de profesores; entre otros. La Segunda Guerra Mundial no se había iniciado formalmente, pero la situación en Europa era muy volátil, y para alguien de los talentos de Oppenheimer no era difícil concluir que el grupo al que no era invitado trabajaba en el desarrollo de una bomba. Para ser aceptado, tuvo que renunciar a su activismo y someterse a los cuestionamientos y protocolos de seguridad del gobierno. Desde ese entonces ya era vigilado muy de cerca por el gobierno (el FBI) y continuaría así hasta el final de su vida.

El 29 de enero de 1939 se supo que científicos alemanes habían demostrado que el núcleo de uranio podía ser dividido. La primera reacción de Oppenheimer fue de incredulidad y de inmediato inició la verificación matemática de este hecho; al mismo tiempo, Álvarez, un estudiante de Lawrence logró replicar, con éxito, el experimento en el laboratorio. Oppen-

heimer fue invitado a verificar el resultado experimental y rápidamente, aún en medio de su asombro, pudo elaborar una hipótesis que explicaba el hecho que parecía imposible y comentó que ese descubrimiento podría ser usado para crear una bomba, *la bomba*, conclusión a la que seguramente también habrían llegado los científicos alemanes. En septiembre del mismo año, Alemania invadió Polonia, hecho que dio inicio formal a la Segunda Guerra Mundial. Nolan recrea hábilmente la atmósfera de urgencia que se vivía por obtener una bomba atómica antes de que Alemania lo hiciera.

Desde finales de 1939, científicos provenientes de diferentes países e instituciones trabajaban en los diferentes componentes de tal bomba, pero, debido a la complejidad del proyecto, era necesario que alguien coordinara estos trabajos. Así, a principios de agosto de 1941, surgió el Proyecto Manhattan, nombre clave para el conjunto de esfuerzos encaminados a la producción de una *bomba atómica*, pero el proyecto no avanzaba con la rapidez deseada. Entonces, en 1942 se designó al Coronel Leslie Groves para coordinar todo el trabajo y él ofreció a Oppenheimer la dirección de la parte científica del proyecto. De inmediato, Oppenheimer delineó un curso de acción que implicaba la conexión entre los diferentes laboratorios y la comunicación abierta y frecuente entre los científicos a cargo de cada fase del proyecto. Esto último no agradó al ahora General Groves por razones de seguridad, pero aceptó tener cierta "flexibilidad" para hacer más eficiente el trabajo. Oppenheimer propuso Los Álamos, Nuevo México como sede del laboratorio secreto donde todo convergería; también insistió en que se construyera un pueblo que tuviera todos los servicios, escuelas, biblioteca, hospital, etc. para que los científicos y sus familias vivieran ahí durante el tiempo que fuera necesario.

La película da testimonio de la habilidad de Oppenheimer para coordinar esfuerzos; lidiar con los egos y susceptibilidades de los muchos e importantes científicos que participaron en el proyecto; lograr que el alto mando militar accediera a sus peticiones o las de sus colegas; fomentar e implementar, aún en contra de las indicaciones del Gral. Groves, las discusiones de trabajo con los diferentes grupos involucrados; su enorme compromiso con todos y cada uno de los aspectos de esta empresa; su férrea determinación a lograr el éxito, a pesar de todo.

La cinta llama la atención sobre el hecho de que se estaba trabajando en un campo nuevo y por lo tanto desconocido de la ciencia, que había más preguntas que respuestas, que sin hacer una prueba no se podía saber la fuerza real del arma que se estaba diseñando, y que no había certeza de poder controlar la reacción en cadena una vez detonada la bomba. Todo esto

provocaba gran tensión entre los involucrados en el proyecto, en especial en Oppenheimer, pues él era el responsable final del aspecto técnico y científico de la empresa. Y la prueba fue un éxito. La bomba resultó mucho más poderosa de lo esperado y la reacción en cadena fue controlada satisfactoriamente. Pero al ver el poder de esta arma, surgió otra fuente de preocupación para muchos científicos, Oppenheimer incluido: los daños "colaterales" que un arma tan poderosa ocasionaría en la población contra la que se usara.

En ese punto de la historia, Alemania ya se había rendido, así que esta bomba sería usada contra el Japón. La cinta menciona el hecho de que Oppenheimer se rehusó a firmar un documento en el que muchos científicos pedían al Presidente Truman no usar la bomba, ellos pensaban que una demostración del poder de destrucción de esta arma, como la que se había hecho en Los Álamos, sería suficiente para convencer al Japón de rendirse sin más preámbulo. Oppenheimer llevó esta propuesta ante el mando militar, pero fue rechazada y el 6 de agosto de 1945 se dejó caer la primera bomba atómica sobre la ciudad de Hiroshima, tres días después se dejó caer la segunda bomba, esta vez sobre la ciudad de Nagasaki. El Japón se rindió unos cuántos días más tarde.

La película muestra que, desde el éxito de la prueba en los Álamos hasta el mismo día del lanzamiento de la primera bomba, Oppenheimer vivía dividido emocionalmente. Por un lado, estaba preocupado por el éxito de la bomba: recordaba constantemente al mando militar que las instrucciones para su lanzamiento (velocidad, altitud, condición del clima) debían seguirse al pie de la letra; y al mismo tiempo estaba consternado por el dolor y la muerte que esta arma traería consigo. Pero él ya no tenía ningún control sobre lo que sucedería a continuación. Se enteró del éxito y la magnitud inicial de la explosión en Hiroshima horas después del lanzamiento de la bomba, casi al mismo tiempo que Truman daba un escueto mensaje a la nación reportando lo que había ocurrido. En ese momento se sintió satisfecho de lo logrado, se contagió de la alegría que mostraba la mayoría de las personas presentes en Los Álamos, pero también sintió un enorme pesar por los inocentes que sufrieron las consecuencias de este acto; pesar que se hizo más profundo cuando algunas semanas después se supo con más detalle de los terribles efectos de la bomba; las imágenes del dolor provocado por esta arma le acompañarían por el resto de su vida. Al término de la guerra buscó por todos los medios a su alcance que los Estados Unidos promoviera un tratado que impidiera el uso bélico de la energía atómica.

Después de la guerra, en 1946, se creó la antes mencionada AEC y Oppenheimer fue nombrado presidente de su Comité Asesor General. Poco tiempo

después, (1947), el científico aceptó dirigir el Instituto de Estudios Avanzados (IAS por sus siglas en inglés) en Princeton; el hombre que le ofreció el puesto fue el ya mencionado Almirante Lewis L. Strauss, quien con el tiempo se convertiría en su peor enemigo. Ambos formaban parte de la AEC, y con frecuencia tenían opiniones opuestas: en general, Oppenheimer insistía en el uso pacífico de la energía atómica; se oponía al desarrollo de la bomba de hidrógeno (la *Súper*, como le llamaban); y creía que debería haber intercambio franco de los avances científicos sobre el uso de la energía atómica con los gobiernos de otros países; Strauss, en cambio, creía que la mejor política para los Estados Unidos era tener el arma más poderosa, la *Súper*, antes que otro gobierno, en particular Rusia, la tuviera; y veía riesgos de seguridad nacional inminentes en casi cualquier intercambio intelectual o científico.

Nolan presenta a Strauss como un hombre muy astuto, carente de una formación académica formal pero de extensa cultura y bastos conocimientos adquiridos de manera autodidacta; tenía una habilidad extraordinaria para los negocios y la administración; gracias a lo cual y a su talento para relacionarse con personas en el poder –políticos, militares, empresarios– logró tener una respetable fortuna y gran influencia en los más altos círculos de la política, pero era poco tolerante con quienes tenían una opinión diferente a la suya. Strauss y Oppenheimer se enfrentaron varias veces en el seno de la AEC, y el poco tacto y la arrogancia con que Oppenheimer combatía las opiniones de Strauss alimentaron la animadversión que éste sentía hacia el científico. El paranoico y rencoroso Strauss aguardó por la oportunidad para acabar con el prestigio del científico. Y su oportunidad llegó.

Nolan recrea magistralmente la forma en que Strauss forzó la audiencia de Oppenheimer ante el Consejo de Seguridad de la AEC –punto en el que inicia la cinta–; cómo, hábilmente, Strauss pulsó los resortes necesarios para que las dudas aparentemente ya despejadas sobre la relación de Oppenheimer con el partido comunista se reavivaran; y cómo preparó todo el escenario para que el científico no tuviera la menor oportunidad de demostrar su inocencia. De acuerdo con los materiales consultados, Nolan no exagera al mostrar la forma en que Oppenheimer fue humillado durante este proceso. Finalmente, Strauss consiguió su objetivo: la autorización de seguridad de Oppenheimer no fue renovada y con ello, su participación oficial en los asuntos relacionados con la energía atómica llegó a su fin. El resultado de este proceso afectó profundamente el ánimo de Oppenheimer, pero no cambió su postura respecto al uso de la energía atómica y continuó con su activismo antibelicista; Strauss siguió escalando puestos en las esferas de poder.

A finales de 1958, Strauss fue propuesto por el Presidente Eisenhower para el cargo de Secretario de Comercio. Durante su comparecencia ante la comisión del Senado con vistas a obtener la aprobación para el cargo, el caso Oppenheimer salió a la luz, pero esta vez el egocéntrico y poderoso Strauss no resultó victorioso: la forma en que conspiró en contra del científico en 1954 se hizo pública y su nominación fue rechazada.

El cierre de la película es genial. Casi al inicio de la cinta, durante la audiencia de Strauss ante el Senado, vemos a Strauss y Oppenheimer en Princeton, en 1947, cuando Strauss ofrece al científico el puesto de Director del IAS. Mientras conversan, ambos ven a Einstein a la distancia, Strauss ofrece presentarlos, Oppenheimer contesta que no hay necesidad porque se conocen bien. Oppenheimer se aproxima a Einstein y platican unos minutos mientras Strauss los observa a cierta distancia; un poco después, Strauss se aproxima y saluda a Einstein, quien ya se retira, pero éste no le regresa el saludo. Sorprendido, Strauss pregunta a Oppenheimer de qué hablaron, el científico contesta con evasivas, y dice a Strauss que hay asuntos en su vida pasada que pueden no ser compatibles con el puesto que se le ha ofrecido. Strauss responde que conoce bien su expediente y que está convencido de que él es la persona adecuada para el puesto.

Durante la audiencia de Strauss ante el Senado, cuando se está discutiendo el asunto Oppenheimer, le preguntan a Strauss por qué no manifestó sus dudas sobre la lealtad del científico en 1947, cuando le ofreció la dirección del IAS, especialmente si fue el mismo Oppenheimer quien puso el tema sobre la mesa; Strauss responde que en ese momento le preocupaba más saber qué le había dicho Oppenheimer a Einstein para lograr que éste último no lo saludara. En la escena final, Nolan revela el diálogo imaginario entre estos

dos científicos, lo que se dice durante este breve intercambio es de lo más interesante.

La obra de Nolan no tiene desperdicio, más allá de su mérito artístico y técnico, invita a indagar más sobre los hombres y las circunstancias que llevaron a los trágicos hechos ocurridos el 6 y el 9 de agosto de 1945 y su consecuencia para la humanidad a corto, mediano y largo plazo. La película se centra en una etapa crucial en la vida del científico; sin embargo, es pertinente recordar que, además del proyecto Manhattan, Oppenheimer contribuyó de manera notable al desarrollo de un área de conocimiento que causó mucha controversia en sus inicios: la mecánica cuántica; que, entre otras aportaciones, estudió la compleja dinámica del átomo; propuso diferentes escenarios del final evolutivo de las estrellas y publicó varios artículos al respecto, incluso en uno de ellos describe lo que ahora se conoce como agujero negro y sus implicaciones dentro de la teoría general de la relatividad; también aportó sólidos argumentos en favor de la propuesta de Paul Dirac sobre la existencia del positrón antes de que éste fuera descubierto experimentalmente en 1932. Además, fue un profesor extraordinario, capaz de modular sus acciones para dar oportunidad de crecimiento personal e intelectual a todos sus estudiantes, a quienes estimulaba a cultivar otros intereses, como las artes o la filosofía, además de la ciencia; y estaba convencido de que los avances científicos se beneficiaban enormemente de la franca discusión de ideas.

Oppenheimer dirigió el IAS de Princeton de 1947 a 1966; finalmente, el gobierno de los Estados Unidos reivindicó su nombre públicamente en 1963. 

Rosa María Lozano Ortigosa
Edición de Estilo de la REB
rosamaria_lozano@hotmail.com

Materiales consultados

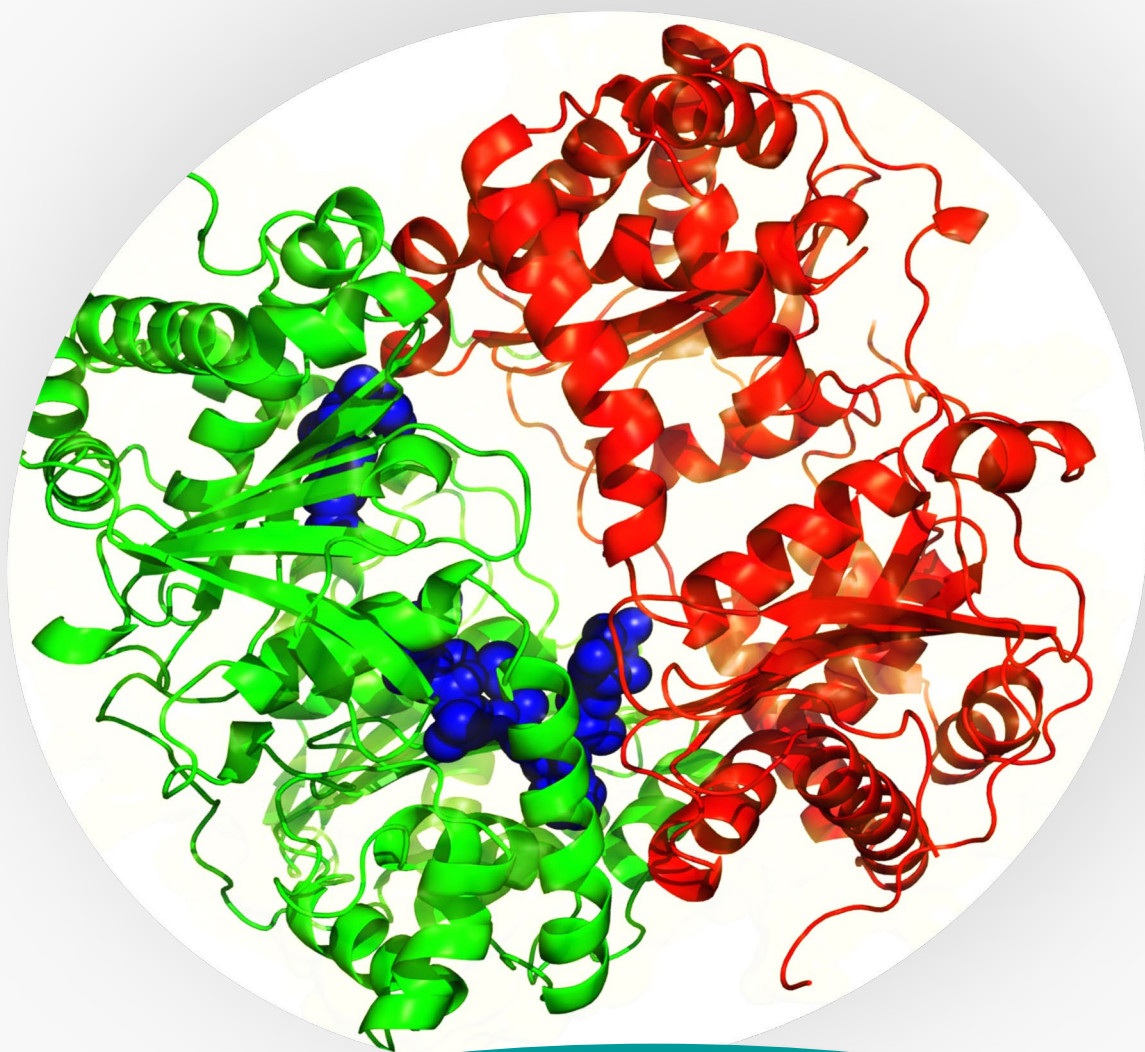
Oppenheimer [película]. Nolan Christopher, director. Reino Unido. Universal Pictures (2023)

Bird K, Sherwin MJ. American Prometheus, The Triumph and Tragedy of J. Robert Oppenheimer Primera Edición. Nueva York. Vintage Books, Random House Inc. 2006. Kindle.

Strathern, Paul. Oppenheimer y la bomba atómica. Colección En 90 minutos. Madrid España. Siglo XXI. 2015. Kindle

Muñoz Galvez V. A propósito de Oppenheimer en Opinión Ciencia y Tecnología, [Internet]. Chile: Cooperativa.cl; publicado el 27 de julio de 2023, [Citado 29 de agosto de 2014] Disponible en <https://opinion.cooperativa.cl/opinion/ciencia-y-tecnologia/a-proposito-de-oppenheimer/2023-07-27/151458.html>

To end all war: Oppenheimer & The Atomic Bomb [documental]. Christopher Cassel. Estados Unidos 2023 Disponible en <https://www.dailymotion.com/video/x8pn915>



SOLUCIÓN AL CRUCIOBIOQ

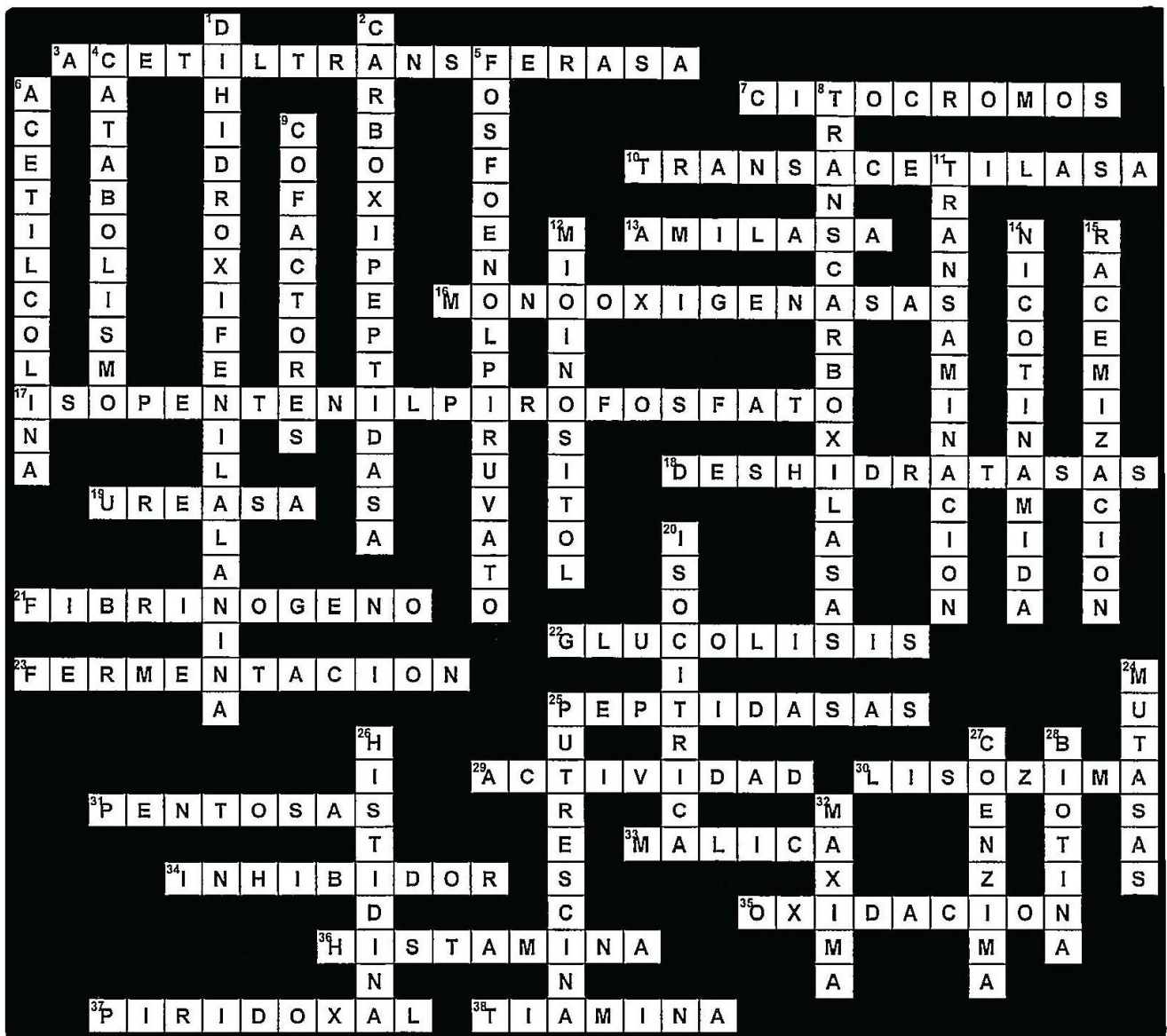
Papel metabólico de las Enzimas

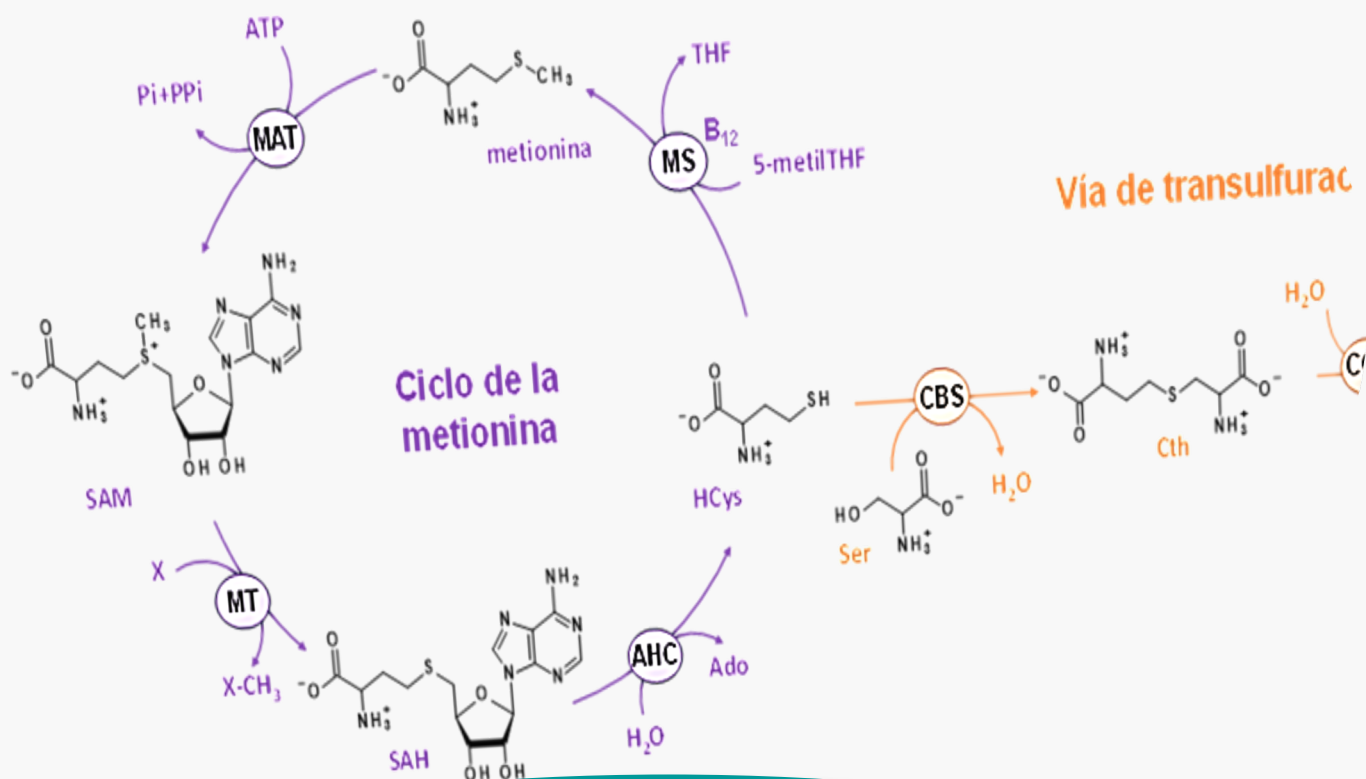
SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ®

PAPEL METABÓLICO DE LAS ENZIMAS

Yolanda Saldaña Balmori

Correo E: balmori@bq.unam.mx





SOLUCIÓN AL PROBLEMA BIOQUÍMICO

Producción de H₂S por cistationina β-sintasa

SOLUCIÓN AL PROBLEMA BIOQUÍMICO

CINÉTICA DE PRODUCCIÓN DE H₂S POR LA CISTATIONINA β-SINTASA DE *TRYPANOSOMA CRUZI*

Solución del problema

La mayoría de las enzimas siguen una cinética hiperbólica que puede ser descrita por la ecuación de Henri-Michaelis-Menten (HMM) (Fig. 4A). Una forma de estimar las constantes cinéticas de las enzimas (V_m , K_m , V_m/K_m) es utilizar un método para linearizar la ecuación de HMM y utilizar los valores de la ordenada al origen, la pendiente y/o la abscisa para obtener dichas constantes. Uno de los métodos más comunes de linearización de la ecuación de HMM es el método de Lineweaver-Burk o de doble recíproco; en este método se grafica $1/v$ vs $1/[S]$ y con la ordenada al origen se obtiene $1/V_m$ y a partir de la abscisa $-1/K_m$.

El problema con la linearización por el método de doble recíproco es que los valores no se distribuyen equitativamente a lo largo de la línea (Fig. 4B), de tal forma que a concentraciones altas de sustrato los puntos se acumulan cerca del eje “Y”, lo que ocasiona que los puntos de baja concentración de sustrato tengan un mayor peso a la hora de realizar la regresión lineal. Una forma más precisa de estimar los parámetros cinéticos es a través del ajuste no lineal (9), el cual se puede lograr mediante software especializado (Ej. OriginLab®).

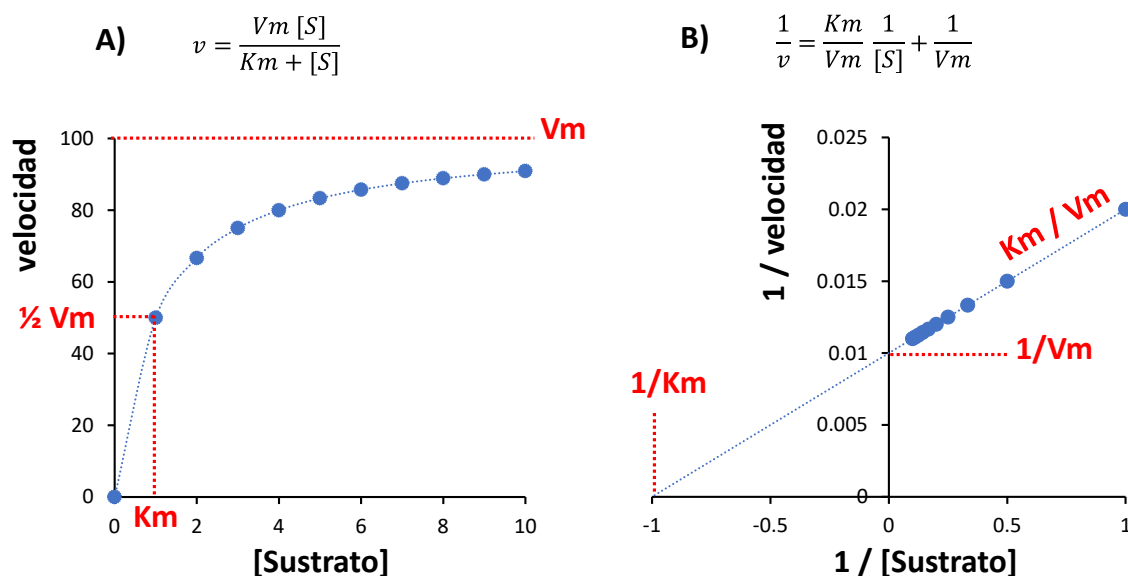


Figura 4. Cinética enzimática. A) La mayoría de las enzimas siguen un comportamiento cinético de tipo hiperbólico que es descrito por la ecuación de Henry-Michaelis-Menten. **B)** El método de Lineweaver-Burk o de doble recíproco sirve para linearizar la ecuación de Henry-Michaelis-Menten y facilitar el cálculo de las constantes cinéticas de velocidad máxima (V_m) y la constante de Michaelis-Menten (K_m).

En la figura 5A se muestra el ajuste no lineal de los datos cinéticos correspondientes a la reacción canónica ($\text{Ser} + \text{HCys} \rightleftharpoons \text{Cth}$) y a la reacción de producción de H_2S ($\text{Cys} + \text{Cys} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{S} + \text{Lth}$) de la CBS de *T. cruzi*. El ajuste no lineal de los datos experimentales se llevó a cabo utilizando el software OriginLab® (Fig. 5A). En la figura 5B se muestra el gráfico de doble recíproco y tanto el ajuste no lineal como el de doble recíproco se utilizaron para estimar las constantes cinéticas. En la tabla 2 se encuentran los datos de doble recíproco que fueron utilizados para realizar el gráfico de tipo Lineweaver-Burk. En la tabla 3 se muestran las constantes cinéticas utilizando el ajuste no lineal y en la tabla 4 las constantes cinéticas estimadas por el gráfico de doble recíproco.

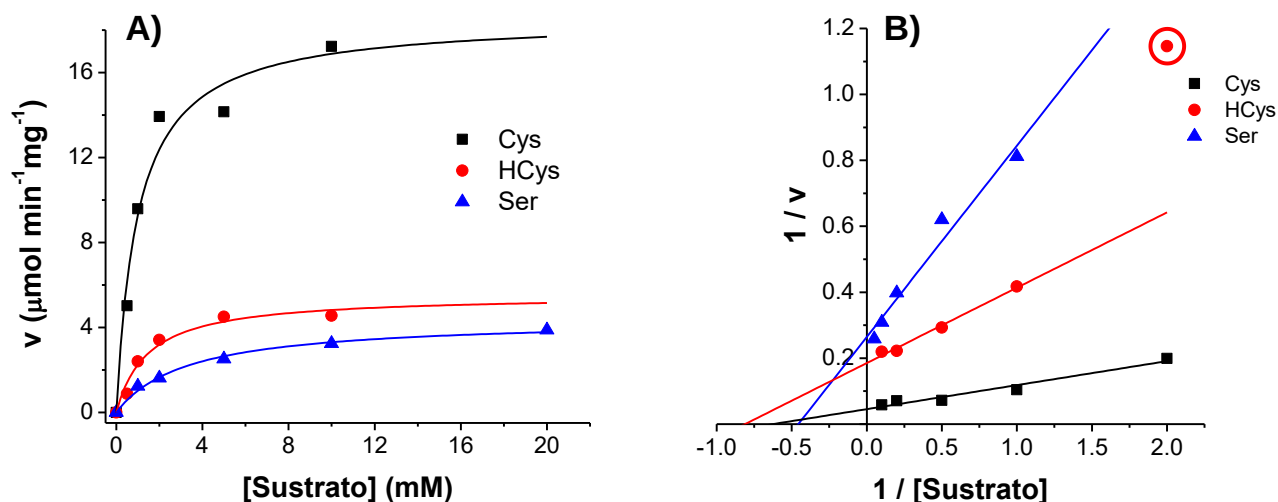


Figura 5. Cinética de la reacción canónica y de la reacción no canónica de producción de H_2S a partir de cisteína. **A)** La cinética de ambas reacciones presentan un comportamiento hiperbólico. Los círculos rojos son la cinética variando la concentración de homocisteína (HCys) y dejando constante la concentración de serina ($\text{Ser} = 20\text{mM}$); los triángulos azules son los datos cinéticos que corresponden a la variación de Ser y dejando constante la concentración de HCys $= 10\text{mM}$. Los cuadrados negros corresponden a la cinética de formación de sulfuro (H_2S) a partir de cisteína (Cys). Los datos experimentales fueron ajustados a la ecuación de Henri-Michaelis-Menten usando el software OriginLab 8®. **B)** Linearización de los datos cinéticos por el método de dobles recíprocos, el dato encerrado en un círculo rojo **no** fue considerado para el ajuste lineal.

Un punto de los datos del doble recíproco (2, 1.147) no fue tomado en cuenta en la regresión lineal (Tabla 2). Este punto al ser la concentración más baja de sustrato es uno de los más importantes en la tendencia del gráfico, cuando es considerado en la regresión lineal, las constantes cinéticas son mucho más elevadas de lo esperado según el ajuste no lineal, obteniendo valores de $V_m = 11$ y $K_{m_{\text{HCys}}} = 5$.

Tabla 2. Datos de doble recíproco

Reacción: $\text{Cys} + \text{Cys} \rightleftharpoons \text{Lth} + \text{H}_2\text{S}$		Reacción: $\text{Ser} + \text{HCys} \rightleftharpoons \text{Cth} + \text{H}_2\text{O}$			
$1/[\text{Cys}]$	$1/v$	$1/[\text{HCys}]$	$1/v$	$1/[\text{Ser}]$	$1/v$
2	0.199	2	1.147*	1	0.811
1	0.104	1	0.418	0.5	0.620
0.5	0.072	0.5	0.293	0.2	0.398
0.2	0.071	0.2	0.222	0.1	0.308
0.1	0.058	0.1	0.220	0.05	0.258

*Dato no considerado para el ajuste lineal

Tabla 3. Constantes cinéticas estimadas con ajuste no lineal (Software Origin Lab®)

Sustrato	Vm (U mg ⁻¹)	Km (mM)	Vm/Km
Cys	18.6	1	18.6
HCys	5.5	1.5	3.7
Ser	4.4	3.5	1.3

Tabla 4. Constantes cinéticas estimadas con el método de doble recíproco

Sustrato	Km/Vm	1/Vm	Vm (U mg ⁻¹)	Km (mM)	Vm/Km
Cys	0.07	0.045	22	1.54	14.28
HCys	0.23	0.185	5.4	1.24	4.35
Ser	0.58	0.263	3.8	2.2	1.72

Discusión

Es importante notar que algunas enzimas pueden unir a sustratos diferentes a los canónicos, en un fenómeno que se conoce como promiscuidad de sustratos (10). La importancia de las reacciones adicionales a la canónica dependerá de la concentración de sustratos intracelular y de las constantes cinéticas de la enzima por sus diferentes sustratos.

En el caso de las reacciones que estamos estudiando, hay que notar que las constantes cinéticas de CBS son más favorables para la reacción no canónica de producción de H₂S, teniendo una Vm alrededor de 4 veces mayor y una eficiencia catalítica (Vm/Km) 3 veces mayor con respecto a la HCys y casi 8 veces mayor con respecto a la Ser.

Conclusión

La CBS de *T. cruzi* es un mejor catalizador para la reacción de producción de H₂S que para su reacción canónica y la importancia de las reacciones en el parásito dependerá de la abundancia intracelular de cada uno de los sustratos.

Agradecimientos

El presente trabajo fue realizado en el Departamento de Bioquímica del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez con el apoyo de CONAHCyT del Fondo de Ciencia de Frontera, Paradigmas y Controversias con el proyecto número 320870 y con el Proyecto de Ciencia Básica número 282663

Referencias

1. Miles EW, Kraus JP. Cystathionine beta-synthase: structure, function, regulation, and location of homocystinuria-causing mutations. J Biol Chem. 2004 Jul 16;279(29):29871-4.

2. Sanderson SM, Gao X, Dai Z, Locasale JW. Methionine metabolism in health and cancer: a

nexus of diet and precision medicine. Nat Rev Cancer. 2019 Nov;19(11):625-637.

3. Sacharow SJ, Picker JD, Levy HL. Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency. 2004 Jan 15 [updated 2017 May 18]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW,

- Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301697.
4. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr.* 1999;19:217-46.
5. Conter C, Fruncillo S, Fernández-Rodríguez C, Martínez-Cruz LA, Dominici P, Astegno A. Cystathionine β -synthase is involved in cysteine biosynthesis and H₂S generation in *Toxoplasma gondii*. *Sci Rep.* 2020 Sep 4;10(1):14657.
6. Myszkowska J, Derevenkov I, Makarov SV, Spiekerkoetter U, Hannibal L. Biosynthesis, Quantification and Genetic Diseases of the Smallest Signaling Thiol Metabolite: Hydrogen Sulfide. *Antioxidants* (Basel). 2021 Jul 1;10(7):1065.
7. Vázquez C, Encalada R, Belmont-Díaz J, Rivera M, Alvarez S, Nogueda-Torres B, Saavedra E. Metabolic control analysis of the transsulfuration pathway and the compensatory role of the cysteine transport in *Trypanosoma cruzi*. *Biosystems.* 2023 Dec;234:105066.
8. Marciano D, Santana M, Nowicki C. Functional characterization of enzymes involved in cysteine biosynthesis and H(2)S production in *Trypanosoma cruzi*. *Mol. Biochem. Parasitol.* 2012 Oct;185(2):114-20.
9. Motulsky H. and Christopoulos A, Chapter 2- Preparing data for nonlinear regression. In *Fitting models to biological data using linear and non-linear regression: a practical guide to curve fitting* (New York, NY, 2004; online edn, Oxford Academic, 31 Oct. 2023), <https://doi.org/10.1093/oso/9780195171792.001.0001>
10. Munishwar Nath Gupta, Vladimir N. Uversky, Chapter 9 - The various facets of protein promiscuity: not just broad specificity of proteins, editor(s): Munishwar Nath Gupta, Vladimir N. Uversky, In *Foundations and Frontiers in Enzymology, Structure and Intrinsic Disorder in Enzymology*, Academic Press; 2023. p. 241-277.



OTRAS COMUNICACIONES

*Ni para el plato
ni para la venta*

ni para la venta

NI PARA EL PLATO NI PARA LA VENTA

*Es mayo y riela un sol tan inclemente que la tarántula,
el cascabel y el ciempiés estivan en la nopalera chaparra. Pongo la
mano en su hombro y suspiro. En el apilado de piedra lajas
con la gran cruz blanca, hay una ofrenda de flores rojas, puesta por
la mano de la fe pidiendo que llueva para llenar los tanques
y que no mueran las reses. Abajo, en la llanura, la tierra
caliza brilla matizada con piedra ferrita.*

*Son las 3 pm, el viento Cornelius trae a tumbos rodaderas, semillas
que vuelan entre la arena y polvo inacabable, semillas tan tan
ligeras e insensibles que truenan cuando la toca el agua.*

*Reverbera la tarde en la piedra en ondulas ascendentes
que desvanece el matorral, entre lagos y camellos
ilusorios en el horizonte del erial.*

*Recuerdo la historia del abuelo “En el principio de los siglos
aquí había camellos” acomodó el sombrero, aflojó el
pañuelo ya húmedo del cuello, desató y ató los zapatos toscos con
puntas de acero a prueba de biznaga y cascabel.*

*Debajo, en el corral donde balan los cabritos, cubierta de
estiércol y dolomita, un fósil crustáceo incrustado en piedra
espera a que la escoba revele su belleza.*

*Las montañas del este tienen cuevas, paredes dibujadas con tintura
blanca, piedras inmensas con indescifrables petroglifos,
bordeando el bosque disperso de encinos donde cuelga el musgo.*

¿Por qué la están abandonando las ardillas?

*Atravesando la llanura, a los lados del camino de
“Tierra Adentro”, la mariposa monarca vuela entre las vetas de la
edafoteca de las eras horizontales y verticales
por tonos y texturas.*

*Más atrás, las montañas “Camelas”, ocultan las tinajas
impermeabilizadas de mezclas calizas, que la paciencia de los
años las tienen grávidas de agua,*

Hola ¿qué haces Micaela, nos vamos? ¿Cómo que te vas?

*Vamos a vender las cabras, dejar las vacas en el rancho de
Juancho hasta el otoño, el toro va al matadero,
nosotros a vivir con los hijos.*

*¡Juancho! el que vive donde el aire despeina el pastizal, cerca de
las pozas calientes y azufrosas, hábitat del estromatolito que,
indiferente, estuvo antes de la primera extinción masiva.
¿Sobrevirá a esta sexta, tan lenta y sutil que apenas se nota?*

Bajo a traspiés...

*Hola, dice Ignacio, aparejándose sobre el burro. ¿Cuándo llegaste,
cuándo te vas? Tocándose el borde del sombrero.
Levantó la mano. Llegué el viernes, ya noche. Me voy hoy,
como a las 7 pm, la hora de viajar en el desierto.*

*Soy de las que van y siempre vuelven. Una nómada moderna, que le
gusta ver estrellas fugaces, pero olvida como hacer el queso y
es torpe ordeñando vacas. Lo pienso, pero no lo digo.*

*Supe que vino el técnico para revisar el pozo que hizo el
abuelo hace 70 años y que taparon cuando trajimos
agua por tubería de la montaña de al lado.*

*Malas noticias, Ignacio, el espejo ya no está a 15 metros, tendrían
que perforar 900 metros, luego ir despacio y seguir hasta
encontrar la veta líquida, pero quizás esté más abajo o esté seca.*

*Lo siento mucho. La gente se está yendo, pero yo me quedo.
El ruido del pueblo me agobia, es insegura la calle, mala
la paga en las fábricas, pero tú, tú sabes vivir entre paredes.*

¿Lo sé?

*Aquí me ha domesticado la cabra, allá me ha domesticado
el teléfono y el “minisplit”. Aquí no tiembla. Aquí no
expulsa lava la tierra. Tampoco llueve.*

Es un tobogán de vientos sobre el mar seco.

*La mirada vuelve a las montañas, tal vez migre con la ardilla.
Recién percibo esta necesidad de simbiosis.*

¿Querría irme sola o con muchos?

*¿Podría ser capaz de cazar, encender fuego y vivir sin
saber de los demás? El desierto y sus montañas son
acogedores, pero también hostiles.*

¿Debo intentarlo?

*La tarde amarilla se torna roja, violeta,
con chillidos del murciélago. *

*María Del Rosario Cruz Nieto
mari.cn@hotmail.com*

Revista de Educación Bioquímica (REB) 42(3): xxx-xxx, 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 REB 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 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, que debe de ser claro, simple y atractivo; evitar las abreviaturas o en su caso, definirlos 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 además de la institución, ciudad, estado y país además de la dirección de correo electrónico del autor responsable. En el cuarto párrafo, proporcionar un título breve del trabajo, máximo 60 caracteres.
- 2) Resumen. Incluir dos resúmenes; uno en español y otro en inglés (Abstract) de no más de 350 palabras 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, sin formato de Roman 12 como fuente de la letra, sin formato de texto, tabuladores o pies de figura después de las líneas y pies de figura aparte, según se

- 5) Abreviaturas. Las abreviaturas seguirán las normas de la IUPAC, aquellas específicas o poco comunes deberán definirse entre paréntesis la primera vez que se utilicen.
- 6) Figuras y Tablas. Presentar figuras, tablas y pies de figura o leyendas separadas del texto del artículo, ya sea que se incluyan después de las Referencias o se envíen por separado en un archivo de Word o Power Point. Tanto los pies de figura como las leyendas deben estar separadas de las figuras o tablas. Las tablas deben estar en Word y sin formatos especiales. Para las figuras, usar formato jpg; pueden ser a color, con fondo y sombreado. Numerar figuras y tablas con arábigos.

Mención de figuras y tablas. En las leyendas y pies de figura usar la palabra completa. Ejemplo: Figura de figura se describe... Dentro del texto, las tablas o figuras se deben mencionar 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 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.

INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES

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 REB 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, que debe de ser claro, simple y atractivo; evitar las abreviaturas o en su caso, definirlas 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 y país además de la dirección de correo electrónico del autor responsable de la publicación. En el cuarto párrafo, proporcionar un título breve del trabajo, máximo 60 caracteres.

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

3) Palabras clave. Proporcionar de tres a seis palabras clave para cada resumen (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, tablas, leyendas y pies de figura después de las referencias o en un archivo aparte, según se describe en el punto 6.

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

6) Figuras, tablas, y pies de figuras. Presentar figuras, tablas y pies de figura o leyendas separadas del texto del artículo, ya sea que se incluyan después de las Referencias o se envíen por separado en un archivo de *Word* o *Power Point*. Tanto los pies de figura como las leyendas deben estar separadas de las figuras o tablas. Las tablas deben estar en *Word* y sin formatos especiales. Para las figuras, usar formato *jpg*; pueden ser a color, con fondo y sombreado. Numerar figuras y tablas con arábigos.

Mención de figuras y tablas. En las leyendas y pies de figura usar la palabra completa: Ejemplo: Figura 1. En esta figura se describe... Dentro del texto, las tablas o figuras se deben mencionar 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 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; favor de considerarlo para que las letras y números más pequeños no resulten 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) 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.

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:

8) El contenido deberá ser desarrollado en forma resumida y de manera explícita.

9) Se podrán incluir hasta tres figuras o tablas conforme a lo descrito en el inciso 6. Se aceptará un máximo de 10 referencias, mismas que se citarán como se indica en el inciso 7.

III. Proceso de Envío. 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), desde la dirección de correo electrónico del autor responsable de la publicación. 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, se deberá incluir 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.

IV. Evaluación. 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 la evaluación, el Editor en Jefe la comunicará al autor responsable de la publicación, y en su caso, le enviará las observaciones para que las incorpore al manuscrito o manifieste su opinión sobre aquellas 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 volverá a enviar el manuscrito corregido a los revisores para tener una nueva ronda de evaluación. 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 43, Número 3, septiembre de 2024, 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: José Víctor Calderón Salinas. ISSN: 1870-3690 y Reserva de derechos al Uso Exclusivo No. 04-2024-071110363800-102; ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Diseño: Rosa María Lozano Ortigosa. Disponible en septiembre de 2024. 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 2024 VOL. 43 No. 3 SEPTIEMBRE 2024
ISSN 1870-3690