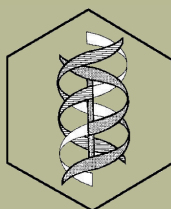


Revista de Educación Bioquímica

REB 2016



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

RAFAEL CAMACHO CARRANZA

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

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

KARLA GUADALUPE CARVAJAL AGUILERA

Instituto Nacional de Pediatría

VÍCTOR M. VALDES LÓPEZ

Facultad de Ciencias
Universidad Nacional Autónoma de México

ÁNGEL ZARAIN HERZBERG

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

EDITORES FUNDADORES

GUILLERMO CARVAJAL SANDOVAL

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
e Instituto Politécnico Nacional

JESÚS MANUEL LEÓN CÁZARES

Facultad de Ciencias Naturales
Universidad Autónoma de Querétaro

ENRIQUE PIÑA GARZA

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

YOLANDA SALDAÑA BALMORI

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

SERGIO SÁNCHEZ ESQUIVEL

Instituto de Investigaciones Biomédicas
Universidad Nacional Autónoma de México

CORRESPONSALES

ROCÍO SALCEDA SACANELLES

Coordinadora
Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

ALEJANDRO MARTÍNEZ MARTÍNEZ

Instituto de Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Chihuahua

SERGIO SÁNCHEZ-ARMÁSS ACUÑA

Departamento de Fisiología y Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí

MARTHA ANGÉLICA QUINTANAR ESCORZA

Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina Humana, Universidad Juárez del Estado de Durango

MARÍA MALDONADO VEGA

Departamento de Investigación. Centro de Innovación Aplicada en
Tecnologías Competitivas, AC. León, Gto., Mexico

Publicación incluida por el Centro de Información Científica y Humanística de la Universidad Nacional Autónoma de México en la base de datos Periódica, Iresie, Redalyc, Latindex y Scielo.

REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA (REB), Volumen 35, Número 1, marzo de 2016, 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://bq.unam.mx/wikidep/pmwiki.php/Reb/HomePage>
http://www.facmed.unam.mx/marco/index.php?dir_ver=101
Editor responsable Dr. José Víctor Calderón Salinas. ISSN: 1870-3690. Reserva de derechos al Uso Exclusivo No. 04-2015-113014523300-203, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Diseño: Celia Virginia Sánchez Meza, Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM. Disponible en marzo del 2016.
El contenido de los artículos y las opiniones expresadas en ellos son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente las del Comité Editorial. Se autoriza la reproducción parcial o total de los textos aquí publicados siempre y cuando se cite la fuente completa y la dirección electrónica de la publicación.

CONTENIDO

COMITÉ EDITORIAL

EDITORIAL

LA CONTAMINACIÓN POR PLOMO, UN
VIEJO PROBLEMA DE ACTUALIDAD
José Victor Calderón Salinas y
Martha Angélica Quintanar Escorza.....1

ARTÍCULOS

PAPEL INMUNOMODULADOR Y
ANTIOXIDANTE DEL ZINC Y EL SELENIO
EN EL TRATAMIENTO COADYUVANTE DE
INFECCIONES RESPIRATORIAS GRAVES
Mariana Román Casas,
Adriana Alva Chaire,
Adriana Pinzón Navarro
Karla Guadalupe Carvajal Aguilera.....3

LA N6-METILADENINA: UNA POTENCIAL
MARCA DE REGULACIÓN EPIGENÉTICA
EN EUKARIONTES
Adrián Rafael Murillo de Ozores,
Jesús Rafael Rodríguez-Aguilera.....11

OTRAS COMUNICACIONES

CRUCIBIOQ
HEMOGLOBINA Y MIOGLOBINA
Yolanda Saldaña Balmori.....18

XXXI CONGRESO NACIONAL
DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE
BIOQUÍMICA, A. C.22

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ
HEMOGLOBINA Y MIOGLOBINA
Yolanda Saldaña Balmori.....23

INSTRUCCIONES PARA LOS
COLABORADORES DE LA REVISTA DE
EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....24

EDITORIAL

LA CONTAMINACIÓN POR PLOMO, UN VIEJO PROBLEMA DE ACTUALIDAD

En diferentes escenarios, llámense conferencias, pláticas, tesis, foros o seminarios, colaboradores de nuestro grupo de investigación suelen iniciar, diciendo "la contaminación e intoxicación por plomo sigue siendo un problema en países en vías de desarrollo" asegurando implícita o explícitamente que los países desarrollados han resuelto este problema.

El 20 de abril del 2016, nos enteramos que se presentaron cargos penales contra dos funcionarios a cargo de la supervisión de los sistemas de agua potable del estado de Michigan, USA y al supervisor de calidad del agua de la ciudad de Flint, Michigan, USA, esto debido al tardío reconocimiento e intervención para alertar y solucionar el problema de la contaminación con plomo del agua potable en dicha ciudad. La concentración de plomo alcanzó un incremento de hasta 880 veces el límite máximo permitido 15 partes por billón (15 ppb). Lo anterior provocó un estado de alerta y declaración de emergencia estatal y nacional, obligando al gobernador del estado de Michigan a destinar más de 58 millones de dólares para la atención médica y mejoras en la infraestructura del suministro de agua, acompañado del reconocimiento de errores humanos, un manejo incorrecto de la información, retrasos no solo en la atención al problema, sino la desestimación de los estudios científicos que alertaban, con información clínica, bioquímica y epidemiológica, sobre la magnitud del problema de contaminación de afluentes y la exposición e intoxicación de la población.

La magnitud del problema generó una atención especial del Gobierno Federal norteamericano y la presencia en Flint del presidente Barak Obama, asegurando atención e inversión federal para resolver el problema, el cual terminaría resolviéndose en tres años, según su cuerpo de asesores, y generando las medidas intermedias necesarias para evitar la exposición a plomo, mientras se genera una solución permanente.

La información derivada de los estudios científicos fue generada y entregada al Departamento de Calidad Ambiental del Estado y las instancias federales correspondientes por el equipo multi-

disciplinario de investigación dirigido por la Dra. Mona Hanna-Attisha, pediatra del Hurley Medical Center, asociada a la Michigan State University y los resultados de la investigación científica fueron publicados en el American Journal of Public Health (Am J Public Health 2016, 106-2).

La ciudad de Flint es una ciudad post-industrial de aproximadamente 500,000 habitantes, la cual a partir de 1980 ha perdido una gran cantidad de empleos y de industrias, sus niveles de desarrollo social, económico y de salud, la colocan en el lugar 81 de las 82 ciudades de Michigan. La caída de las actividades industrial y económica fue a la par con la reducción en la atención de los servicios básicos entre ellos el suministro de agua, así como el monitoreo en la calidad de la misma.

La crisis se inició cuando el agua potable que provenía del lago Huron a partir de fuentes de tratamiento de la ciudad de Detroit tuvo que ser cambiada a fuentes de agua provenientes del río Flint, debido a la necesidad de cambiar el sistema de tuberías desde Detroit hasta Flint. De forma inmediata a este cambio en la fuente de suministro de agua, los residentes reportaron cambios en el color, el olor y el sabor y se iniciaron reportes de varias enfermedades en la población, sobre todo dermatológicas.

Un primer estudio detectó un incremento por arriba de los niveles permitidos de las unidades formadoras de colonias de *E. coli*, por lo que se tomó la decisión de tratar el agua con trihalometanos, lo que redujo la contaminación bacteriana, pero aumentó a niveles no permisibles la concentración de trihalometanos.

Sin embargo, estas acciones fueron menores con respecto a la decisión de no controlar el cociente cloruros/sulfatos en el agua del río Flint y no agregar ortofosfatos como inhibidor de corrosión, generando agua con altos índices de corrosión a diferencia del agua proveniente del lago Huron y cuidada en las plantas de tratamiento de Detroit. El alto nivel de corrosión y la presencia de tuberías con alta concentración de plomo (se estima entre el 10 y hasta el 80% en diferentes tramos de los

ductos, muchos de los cuales datan de más de 50 años) generó una combinación explosiva que elevó las concentraciones de plomo y lo hizo bio-disponible para su absorción, llevándolo hasta los niveles ya antes mencionados (13,200 ppb).

El estudio de una población infantil de Flint mostró una correlación del incremento de plomo en la sangre de los niños con el incremento en los niveles de plomo en el agua y no se encontró correlación con la actividad industrial, con áreas de construcción, reconstrucción o desarrollo urbano.

Los resultados mostraron que antes del cambio de la fuente de agua el 2.4% de los niños mostraban niveles superiores a 5 µg de plomo/dl de sangre, límite máximo permitido como normal en niños, recomendado por el Centro de Prevención y control de Enfermedades (CDC) de Atlanta (http://www.cdc.gov/nceh/lead/acclpp/blood_lead_levels.htm) y encontrándose por arriba de la concentración de plomo en sangre de niños que viven en una comunidad diferente a Flint en donde solamente el 0.7 % presentó niveles por arriba de 5 µg/dl. En los niños de Flint en una evaluación posterior al cambio en la fuente de agua, la cantidad de niños con niveles superiores a 5 µg/dl se incrementó al 4.8 % y en las zonas de mayor contaminación se pudo detectar un aumento del 10.6 %. Todos los resultados fueron estadísticamente validados y fueron derivados de estudiar a 1,473 niños que viven en la ciudad de Flint y 2,202 niños que no viven en la ciudad y que no tienen la misma fuente de agua.

Lo anterior muestra que la exposición a contaminantes seguirá siendo un problema que tendrá que enfrentarse con desarrollos industriales cada vez más sustentables, con estudios cada vez más profundos y un mejor conocimiento del comportamiento de los contaminantes tanto en el ambiente como en el organismo.

La situación en Flint resalta los problemas y terribles deficiencias que seguimos teniendo en nuestro País. En Flint se genera un manejo de emergencia y se hacen inversiones millonarias para resolverla, con franca atención de funcionarios municipales, estatales y federales, incluyendo declaraciones de gobernadores y del presidente de los Estados Unidos de América, por el incremento en sangre de unos cuantos µg de plomo, en su mayoría por debajo de la norma, lo que en México sería casi una broma.

En México, seguimos teniendo trabajadores con concentraciones de plomo en sangre hasta con 80

µg/dl o más, y poblaciones infantiles frecuentemente con concentraciones por arriba de 5 µg/dl. Aún más, las Normas Oficiales Mexicanas indican valores permisibles para personas expuestas no ocupacionalmente, niños y mujeres embarazadas, por debajo de 10 µg/dl, para mayores de 15 años de 25 µg/dl (NOM-199-SSA1-2000); asimismo, para la población expuesta ocupacionalmente los niveles permisivos son de hasta 40 µg/dl (NOM-047-SSA1-2011), sin ninguna acción concreta coordinada para conseguirlo.

Es evidente que nuestros sistemas de salud no consideran los profundos daños que pueden causar en la calidad de vida de los pacientes expuestos crónicamente al metal, aun con lo que se consideran bajas dosis, las que afectan la coordinación motora, los coeficientes intelectuales y a largo plazo afectan la función renal (Calderón-Salinas y cols. *Hum Exp Toxicol* 1996 15 305; Calderón-Salinas y cols. *Hum Exp Toxicol* 1996 15 376; Rendón-Ramírez y cols. *Environ Toxicol and Pharmacol* 2014, 37(1); Aguilar-Dorado y cols. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014, 281(2); Caravanas y cols. *Ann Glob Health* 2014, 80(4)).

También es evidente que nuestro sistema de salud no tiene como norma el realizar análisis en la concentración de plomo en la sangre de recién nacidos o de niños; que el monitoreo de la calidad del agua no se efectúa con las especificaciones técnicas necesarias y que aun cuando se detectan problemas de evidente contaminación del agua en ríos y lagos, ésta no tiene consecuencias legales para empresas o funcionarios y que las declaraciones de gobiernos municipales, estatales o federales buscan explicaciones que no involucren deficiencias de su administración y finalmente suponen soluciones casi instantáneas y milagrosas, con poca o nula atención a los trabajos de investigación que se realizan al respecto y buscando que el tiempo haga olvidar el problema.

Y mientras tanto, el plomo seguirá siendo un problema de contaminación siempre actual.

José Víctor Calderon Salinas
Departamento de Bioquímica, Cinvestav.
Editor en Jefe

Martha Angélica Quintanar Escorza
Facultad de Medicina y Nutrición
Universidad Juárez del Estado de Durango.

PAPEL INMUNOMODULADOR Y ANTIOXIDANTE DEL ZINC Y EL SELENIO EN EL TRATAMIENTO COADYUVANTE DE INFECCIONES RESPIRATORIAS GRAVES*

Mariana Román Casas¹, Adriana Alva Chaire²,
Adriana Pinzón Navarro³, Karla Guadalupe Carvajal Aguilera¹

¹Laboratorio de Nutrición Experimental. ²Servicio de Neumología y Cirugía de Tórax, ³Departamento de Nutrición Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México.
Autor de correspondencia correo E: anairam_roman@hotmail.com

RESUMEN

En los países en desarrollo como México, la neumonía es la principal causa de muerte en niños menores de 5 años y es responsable de un millón de muertes al año, siendo estas cifras alarmantes para el Sector Salud. Actualmente existen una diversidad de antibióticos para el tratamiento de enfermedades respiratorias que impactan con efectos secundarios irreversibles, causando daño a nivel de tracto gastrointestinal, principalmente en pacientes pediátricos que presentan infecciones de manera persistente, por lo que actualmente se busca incluir elementos como vitaminas, minerales o fitoquímicos que sirvan como terapias coadyuvantes en el tratamiento de enfermedades respiratorias agudas como neumonía, bronquitis aguda, resfriado común, y enfermedades crónicas como la Fibrosis Quística (FQ). En este sentido la investigación médica busca innovar dentro del tratamiento de enfermedades respiratorias al utilizar oligoelementos como el zinc (Zn) y el selenio (Se), en dosis terapéuticas que superan la ingesta diaria recomendada sin llegar a ser tóxicas. Estos minerales actúan como cofactores y grupos prostéticos de enzimas antioxidantes y participan en la modulación de la respuesta inflamatoria. Principalmente el Zn se ha vinculado muy estrechamente al sistema inmune, favoreciendo la producción de citocinas Th1, el desarrollo de linfocitos B y la producción de anticuerpos, especialmente IgG. Influye además en la actividad de los macrófagos y es un regulador de apoptosis linfocitaria. La inclusión de ambos oligoelementos en la dieta ha mostrado una mejora en absorción intestinal y favorece el crecimiento. En particular, la utilización de estos minerales como coadyuvantes en el tratamiento de enfermedades que afectan el sistema respiratorio se ha enfocado recientemente en la FQ, que es una enfermedad genética asociada a la infección e inflamación persistente de las vías aéreas, principalmente por bacterias como *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, el uso de Zn y Se como suplementos en el tratamiento de FQ busca disminuir la recurrencia de infecciones, mejorar la capacidad antioxidante y fortalecer el sistema inmune. El objetivo principal de esta revisión es dar a conocer el uso de la administración de Zn y Se en dosis terapéuticas que superan la ingesta diaria recomendada, en enfermedades respiratorias de acuerdo a mecanismos inmunológicos, antioxidantes, así como las funciones bioquímicas, metabólicas y estructurales que se encuentran actualmente descritas sobre estos minerales.

ABSTRACT

In developing countries like Mexico, respiratory infections such as pneumonia are the first cause of death in children less 5 years old and are responsible for 1 million deaths per year, thus becoming a serious public health problem. A variety of antibiotics are currently available for the treatment of respiratory diseases, but they have

PALABRAS

CLAVE:

Zinc, Selenio, Estrés oxidativo, Neumonía y Fibrosis Quística.

KEY WORDS:

Zinc, Selenium, Oxidative stress,

secondary effects, including damage to gastro intestinal tract in children with persistent infections. Nowadays, researchers are searching for vitamins, minerals or phytochemicals that could serve as an adjuvant therapy in the treatment of acute respiratory diseases such as pneumonia, acute bronchitis, flu and chronic diseases like Cystic Fibrosis (CF). In this sense, medical research is innovating in the treatment of respiratory diseases using trace elements like zinc (Zn) and selenium (Se), at therapeutic doses that exceed the recommended daily intake, but without toxicity. Both minerals function as cofactors for antioxidant enzymes and modulate the inflammatory response. Zn has been linked closely to the immune system, favoring the production of Th1 cytokines, development of B-lymphocytes and antibody production, especially IgG. It also influences the activity of macrophages and lymphocyte apoptosis. Both trace elements in the diet improve intestinal absorption and help children grow. CF is a chronic disease that affects the respiratory system causing chronic infection and inflammation of airways caused by bacteria like *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. Currently there are some studies showing that supplementation of both minerals decreases respiratory infections, improves the antioxidant capacity and strengthens the immune system. The aim of this review is to discuss the use of therapeutic doses of Zn and Se, higher than recommended daily intake, in treating respiratory diseases and to describe their immunological, antioxidant, metabolic and biochemical mechanisms.

INTRODUCCIÓN

La OMS estima unos 3,9 millones de muertes anuales por infecciones respiratorias agudas. La influenza estacional, por sí sola, podría alcanzar unos 600 millones de casos por año en el mundo, de los que 3 millones serían graves, con una mortalidad estimada entre 250,000-500,000 casos (1, 2, 3). La neumonía es la principal causa de muerte en niños menores de 5 años y es responsable de 1 millón de muertes al año en países en vías de desarrollo, siendo las infecciones respiratorias agudas una de las causas más comunes de mortalidad en los niños de estas naciones. Los estudios epidemiológicos en países en desarrollo indican que la mayoría de los casos de neumonía grave se debe a bacterias, generalmente *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*; esto contrasta con la situación en los países desarrollados, donde la gran mayoría se deben a muertes por virus (4, 5). De acuerdo con los Anuarios de Morbilidad de la Secretaría de Salud de México, en el año 2014 se reportaron 5,6 millones de casos de infección respiratoria aguda y 30,489 casos de neumonía en menores de 5 años. En 2012 se reportan 3,979 muertes por neumonía en menores de 5 años en nuestro país (3, 6).

El estado nutricional es un factor importante principalmente en la población infantil ya que nos permite mantener un balance adecuado entre salud-enfermedad. En la actualidad la administración de suplementos como vitaminas y minerales puede ser una alternativa de tratamiento coadyuvante en diversas patologías, con el fin de mejorar la res-

puesta inmunitaria de los pacientes ante agentes patógenos. Sin embargo existen patologías crónicas donde la biodisponibilidad de nutrimentos se puede ver condicionada por las cantidades ingeridas de los alimentos y la condición fisiopatológica del individuo, que puede incrementar los requerimientos de dicho nutriente. Por ejemplo, de acuerdo a algunos ensayos clínicos la administración de Zn y Se a dosis terapéuticas (mayores a la ingesta diaria recomendada) mejora el cuadro infeccioso de enfermedades respiratorias.

En la actualidad se encuentran caracterizadas algunas de las funciones del Zn y el Se sin embargo aún es poca la información que se tiene sobre estudios donde utilicen estos metales para el tratamiento de infecciones respiratorias. Entre las funciones que destacan de estos dos oligoelementos es que pueden actuar como cofactores o grupos prostéticos de enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx). Principalmente el Zn se ha vinculado muy estrechamente al sistema inmune, ya que favorece la producción de citocinas Th1, el desarrollo de linfocitos B y la producción de anticuerpos, especialmente IgG (inmunoglobulina G); además influye en la actividad de los macrófagos, es un regulador de apoptosis de linfocitos, modulando la susceptibilidad a infecciones y además mejora la absorción intestinal y favorece el crecimiento en conjunto con el Se.

En este trabajo se realizó una revisión acerca de la utilización del Zn y Se como tratamiento coadyuvante y apoyo metabólico en las enfermedades respiratorias graves, poniendo énfasis en

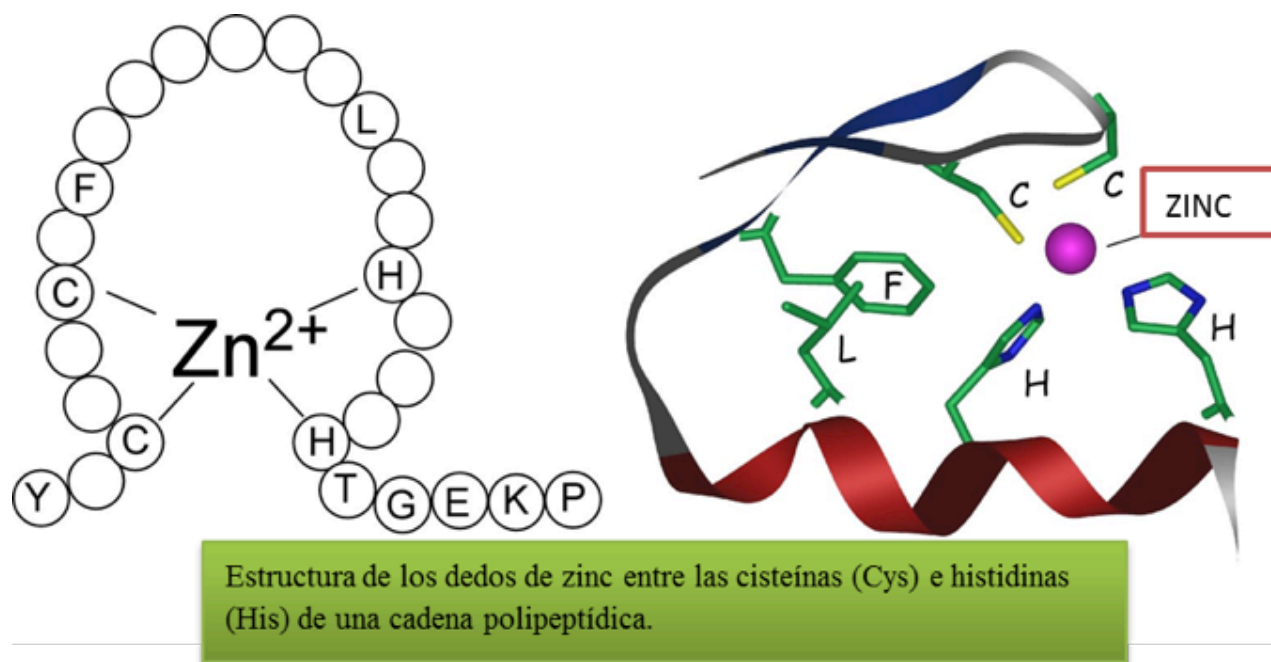


Figura 1. Muestra la estructura llamada dedos de Zn. El esquema pertenece a un motivo de la familia cys-cys-his-his, en donde se puede observar a 2 cisteínas (Cys) y dos histidinas (His) unidas al núcleo central conformado por una molécula de Zn (8).

los mecanismos reportados como son su papel sobre los sistemas celulares antioxidantes y como moduladores del sistema inmune. Se analiza la administración de Zn y Se en dosis terapéuticas.

FUNCIONES DEL ZINC

El Zn es un micronutriente esencial para el organismo humano que tiene un importante papel en la reproducción, crecimiento, desarrollo y metabolismo celular. Se conoce que aproximadamente 300 enzimas requieren de Zn para su actividad metabólica llamadas metaloenzimas, se considera que una enzima es una metaloenzima cuando la eliminación de Zn causa una reducción de la actividad sin afectar a la actividad enzimática. La respuesta del crecimiento que se observa en los niños a los que se administra suplementos de Zn es un ejemplo más reciente en relación a la función de este metal como modulador de la síntesis de proteínas, en principio debido a un aumento de la actividad de la RNA polimerasa (7).

El Zn desempeña funciones estructurales en algunas metaloproteínas, por ejemplo la enzima citosólica superóxido dismutasa CuZn, en ella el cobre asume la función catalítica mientras que el Zn ejerce las estructurales; el Zn se une a un complejo tetraédrico con cuatro cisteínas tomando una disposición estructural que se ha dado en llamar

dedos de Zn (Fig. 1), de suma importancia pues se han localizado en muchos receptores de membrana y en factores de transcripción. El interés por las proteínas con dedos de Zn es grande, por constituir objetivos potenciales como blancos terapéuticos farmacológicos. El Zn es importante también en la síntesis de proteínas, ácidos nucleicos, en la división celular, en la función y estabilidad de la membrana celular. Las nucleoproteínas lo contienen en mucha cantidad y probablemente estén involucradas en la expresión genética de varias proteínas –función reguladora. Las células mediadoras en la respuesta inmune decrecen en las deficiencias de Zn, por lo que se propone que tiene un papel regulador de la respuesta inmunológica y puede entonces, actuar como modulador en la susceptibilidad a infecciones (7).

En este sentido, se ha demostrado su importancia para el desarrollo y la función normal de los neutrófilos y las células "natural killer" (NK). Influye también en ciertas funciones de linfocitos T, como la activación, la producción de citocinas Th1, en el desarrollo de linfocitos B y la producción de anticuerpos, especialmente IgG. Tiene que ver además en la actividad de los macrófagos, es un regulador de apoptosis de linfocitos y modula el estrés oxidativo que se genera durante la respuesta inflamatoria (9). Regula la expresión genética de citocinas inflamatorias como factor de necrosis

tumoral α (FNT- α) e interleucina 1β (IL- 1β), conocidos generadores de especies reactivas de oxígeno (ERO), pudiendo ser éste un mecanismo adicional por el cual este elemento puede estar funcionando como un regulador del estado redox celular en el organismo humano (9).

El sistema homeostático del Zn está compuesto por proteínas que incluyen a la familia de metalotioeninas (MT) formada por tres isoformas diferentes, ampliamente distribuidas en todo el organismo y se caracterizan por tener un alto contenido de grupos sulfhidrilo mediante los que unen metales como el Zn. Dichas MT participan en procesos de detoxificación de metales pesados, estabilización de membranas celulares, activación de apoenzimas, captura y eliminación de radicales libres, así como en la modulación de la expresión de algunos genes, tal es el caso del factor de transcripción de unión de elementos sensibles a metales 1 (MTF-1) (8). Otras proteínas que participan en este proceso son las encargadas de transportar Zn conocidas como Zip de las cuales se han descrito 15 miembros y, la familia de transportadores de Zn codificados por los genes CDF también conocidos como SLC30 (10).

El Zn juega un papel esencial en el mantenimiento de las estructuras de las apoenzimas, puede tener diversos roles en las funciones bioquímicas y hormonales de varios sistemas endócrinos, estando involucrado en la modulación de la secreción de prolactina y en la secreción y acción de la insulina, está demostrado que la deficiencia de este metal afecta el tamaño de los testículos (7).

Usos Terapéuticos del Zinc

Muchos estudios han demostrado los beneficios de la suplementación de Zn sobre: infecciones en las poblaciones humanas, reducción en la incidencia y duración de diarreas agudas y crónicas, infecciones del tracto respiratorio inferior en lactantes y niños pequeños, reduce las manifestaciones clínicas causadas por el *Plasmodium falciparum* en la anemia falciforme, disminuye la incidencia de la neumonía por *Staphylococcus aureus*, amigdalitis por *S. pneumoniae*, y las infecciones del tracto urinario (7).

El Zn juega un papel importante en la regulación del apetito probablemente al regular los niveles de leptina (hormona secretada por los adipocitos) que tiene una gran influencia en el metabolismo energético. Los niveles de leptina en suero se mantienen adecuados mientras exista un aporte regular de Zn, por lo que se recomienda su utilización en niños anoréxicos (7).

Actualmente se conoce que en condiciones de deficiencia de Zn decrece la producción de interleu-

cina 2 (IL-2) como acompañante de los linfocitos T, observándose además disminución en las subpoblaciones de éstos, situación que puede mejorar al suministrar el mineral (7). Este micronutriente es considerado no tóxico para los seres humanos en dosis prescritas menores a 30 mg de Zn por día en niños además, a esas dosis, no presenta actividad carcinogénica, mutagénica o teratogénica (11).

Propiedades Antioxidantes del Zinc

La deficiencia de Zn ha sido asociada con altos niveles de daño oxidativo en tejidos que incluyen la oxidación a lípidos, proteínas y DNA. Los efectos de este metal como antioxidante fueron propuestos a finales de la década de los 80 y comprende 2 mecanismos diferentes:

1. La protección de los grupos sulfhidrilos de las proteínas y las enzimas contra el ataque de ERO (ejemplo: dihidro orotasa, alanil tRNA sintetasa, tRNA sintetasa clase 1, farnesiltransferasa, proteínas del DNA unidas a Zn, entre otras).
2. Reducción de la formación del radical hidroxilo (OH^\cdot) a partir de peróxido de hidrogeno (H_2O_2) a través de la prevención de la formación de ERO, o como antagonista de metales de transición como el hierro (Fe) y el cobre (Cu).

FUNCIONES DEL SELENIO

El Se en forma de selenometionina o selenocisteína aparece en varias proteínas de distribución amplia en el organismo. El Se es una forma prostética de la enzima glutatión peroxidasa (GSH-Px) que elimina peróxido de hidrogeno muy reactivo del interior de las células, convirtiéndolo en agua, a la vez que convierte simultáneamente dos moléculas de glutatión reducido en glutatión oxidado (Fig. 2) (12). Se ha detectado actividad de GSH-Px en casi todas las células, así como en el suero y la leche de mamíferos. La GSH-Px actúa de manera conjunta con otros antioxidantes para reducir los peróxidos celulares y las ERO en general que se convierten en agua y otras moléculas inocuas. Además esta familia enzimática representa una reserva de Se en proteínas que puede utilizarse cuando sea necesario. También se ha mostrado que las enzimas GSH-Px son necesarias para el funcionamiento correcto del sistema endócrino (12).

Destacar la función del Se en la GSH-Px es importante, ya que actúa con otros antioxidantes y eliminadores de ERO para reducir los peróxidos celulares. Cuando el Se actúa con la vitamina E tiene una función sustancial en la acción antioxidante. El Se actúa con el tocoferol para proteger

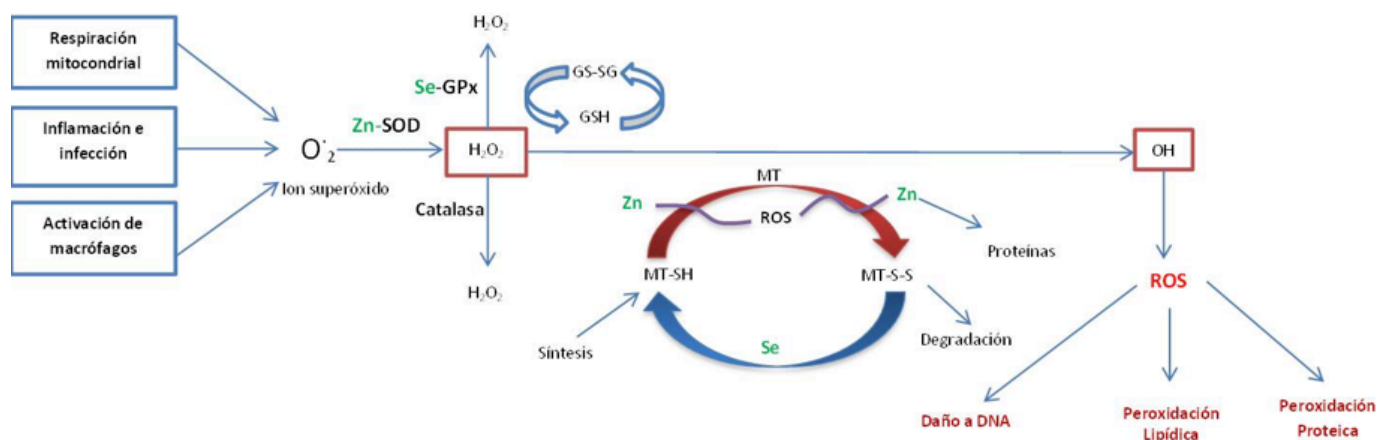


Figura 2. Muestra la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), durante procesos fisiológicos y patológicos como inflamación e infección; así como la intervención de las enzimas de los sistemas antioxidantes y su mecanismo de acción para convertir H_2O_2 en H_2O y la función de las metalotioneínas (MT) durante procesos de óxido-reducción y la integración del Zn y Se como cofactores enzimáticos o grupos prostéticos para disminuir la producción de OH^{\cdot} , evitando daño celular a nivel de DNA, lípidos y proteínas.

las membranas de las células y los organelos del daño oxidativo, también facilita la unión entre el oxígeno y el hidrógeno al final de la cadena respiratoria, ayuda en el transporte de iones a través de las membranas celulares y en la síntesis de inmunoglobulinas y ubiquinona (13).

Existen otras seleno-proteínas en el músculo, una proteína transportadora de Se y la deshidrogenasa de xantina. En los sistemas bacterianos se han identificado otras enzimas dependientes de Se, como la reductasa de glicina. En los microorganismos el Se se incorpora a la porción aminoácida del RNA de transferencia. El Se reduce la toxicidad del mercurio, cadmio y otros metales tóxicos (13).

Usos Terapéuticos del Selenio

A diferencia del Zn, el uso del Se como agente terapéutico está poco documentado. Sin embargo existe cierta evidencia de los efectos benéficos que tiene la suplementación con este metal, particularmente en enfermedades respiratorias.

USO DE ZINC Y SELENIO EN NEUMONIA GRAVE

Estudios sobre la administración de estos metales en niños con neumonía grave han demostrado que acelera la recuperación de la neumonía grave en niños (13, 14, 15). La suplementación de Zn en forma de gluconato es mejor absorbido incluso que como sulfato de Zn y el Se como levadura (seleniometionina), a dosis de 20-30 mg/día de gluconato de Zn y/o 100-200 μ g/día de Se (seleniometionina) vía oral. Las infecciones respiratorias agudas predominantemente neumonía, son una

causa importante de mortalidad y morbilidad en los niños menores de 5 años de edad. En los países en desarrollo se observa un estimado de 146 hasta 159 millones de nuevos episodios de neumonía por año. La deficiencia de Zn y Se es común en los niños de los países en desarrollo debido a la alta incidencia de desnutrición, la falta de ingesta de alimentos de origen animal, el alto contenido de fitatos en la dieta (sales de magnesio, calcio o potasio, que reducen la biodisponibilidad de minerales principalmente hierro y Zn), así como la ingesta inadecuada de alimentos con una mayor pérdida a través de la materia fecal durante la diarrea (16).

La mayoría de los estudios realizados en países como EUA, España, Inglaterra, India, Egipto y Colombia refieren que la administración de Zn y Se disminuyen la incidencia de infecciones respiratorias, principalmente neumonía grave en niños (9, 11, 12). Un meta-análisis reciente de los ensayos clínicos sobre administración de minerales demostró que el uso de complementos como el Zn se relaciona con disminución de la mortalidad por diarrea y neumonía (17).

En un estudio se midieron los niveles séricos de Zn para buscar la correlación con la recurrencia de infecciones en vías respiratorias y se encontró que los niños que presentaban niveles bajos de Zn se veían más severamente afectados por neumonía. Otras investigaciones demostraron que entre mayores sean los niveles séricos de Zn, menor será el soporte respiratorio necesario. Esto se puede atribuir a la función de Zn y Se en la reducción de la inflamación de las vías respiratorias (14, 16, 18).

PRODUCCIÓN DE ESTRÉS OXIDATIVO EN PROCESOS INFECCIOSOS PULMONARES

Para entender la participación del Zn y el Se como coadyuvantes en el control del estrés oxidativo durante los procesos infecciosos pulmonares, es importante detallar el papel y la importancia de éste último en este tipo de condiciones patológicas. El pulmón es el principal órgano responsable de la morbilidad y mortalidad en estas enfermedades, es particularmente vulnerable a altos niveles de estrés oxidativo; está expuesto a partículas tóxicas, dióxido de nitrógeno, ozono y otros oxidantes (19, 20). Además, existen grandes cantidades internas de ERO, incluyendo procesos metabólicos mitocondriales, metabolismo de ácidos grasos, peroxisomas, reacciones del citocromo P450, la activación de los fagocitos y el sistema de óxido nítrico sintasa (20). Las bacterias como *Pseudomonas aeruginosa* que crónicamente infectan las vías respiratorias en los pacientes por ejemplo con FQ también generan ERO a través de la liberación de piocianina y otros pigmentos. Por lo tanto, las vías respiratorias de los niños con infección se encuentran expuestas no solo a la carga normal de oxidante del medio ambiente, sino también a los oxidantes derivados de procesos inflamatorios e infecciosos, causando un exceso de estrés oxidante (21).

En las infecciones del sistema respiratorio causadas por agentes bacterianos se producen ERO e inflamación sistémica; los fagocitos liberan ERO para matar las bacterias invasoras. En las infecciones crónicas como la neumonía grave y la FQ, los fagocitos tienden a morir, liberando ERO que afectan a las células vecinas (Fig. 2) (21).

USO DEL ZINC Y EL SELENIO EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

La FQ es un trastorno genético de herencia autosómica recesiva. Es causado por mutaciones en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (CFTR por sus siglas en inglés) de la FQ, el cual codifica para una proteína transmembranal cuya función más importante es la de actuar como canal de cloro (Cl⁻) regulado por AMP cíclico y que se expresa casi exclusivamente en las células de los epitelios secretores. La pérdida de la función de esta proteína causa un defecto en el transporte de electrólitos en la membrana apical de las células epiteliales alterando la función secretoria en el aparato respiratorio, hepatobiliar, gastrointestinal, reproductor, páncreas y de las glándulas sudoríparas. Este defecto conduce a una modificación en la cantidad y composición de

los fluidos de dichos órganos, dando lugar a una disminución en el contenido de agua de las secreciones, las cuales se tornan anormalmente viscosas causando obstrucción de los conductos por los que se transportan, inflamación y destrucción de los mismos. La manifestación clínica de la enfermedad se expresa principalmente por neumopatía crónica, insuficiencia pancreática, elevación de cloruros en sudor e infertilidad masculina (11).


La disfunción del canal de cloro en el epitelio respiratorio determina una alteración en las secreciones bronquiales, con aumento de su viscosidad y alteración de la depuración mucociliar. La infección endobronquial con microorganismos característicos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, induce un proceso inflamatorio persistente y no controlado, desencadenándose un círculo vicioso que conduce a la triada característica de la enfermedad: obstrucción bronquial-inflamación-infección, que conduce a daño pulmonar irreversible con bronquiectasias, hipertensión arterial pulmonar, posteriormente insuficiencia respiratoria y muerte. La afección del tracto respiratorio, que es la manifestación clínica más grave en esta entidad, y las infecciones persistentes son las principales causas de muerte entre la primera y segunda década de la vida en países en desarrollo, mientras que en países desarrollados los pacientes alcanzan los 40-50 años. En México, la pobre esperanza de vida en estos pacientes también se ve condicionada a la desnutrición que generalmente presentan por mala absorción intestinal secundaria a la insuficiencia pancreática exócrina, así como a la falta de recursos económicos para comprar las enzimas pancreáticas y a sus requerimientos energéticos elevados, que son difíciles de alcanzar con un plan de alimentación simple. También presenta incremento del estrés oxidativo por la falta de oxígeno; generalmente estos pacientes muestran disminución de oxígeno y aumento de CO₂ por el deterioro pulmonar que existe, factor que condiciona la acumulación de ERO y subsecuente muerte celular, aumentando la incidencia de mortalidad infantil (22).

El autor Wood y Adams en dos de sus artículos, demuestran que la suplementación de antioxidantes como vitamina A, E y minerales como Zn y Se en pacientes con FQ está vinculada con la función pulmonar y la disminución del estrés oxidativo que es producido por las exacerbaciones pulmonares y el aumento de ácidos grasos en la dieta; por lo que consideran que para la recuperación de infecciones en pacientes con FQ se debe considerar la suplementación con antioxidantes como el Se y el Zn (15, 23-26).

Aún es necesario continuar realizando estudios que nos permitan contar con mayor evidencia científica respecto a los beneficios que se le brindan a los pacientes durante la administración de Zn y Se en FQ, ya que en países en desarrollo como es el caso de México aún no se implementan terapias coadyuvantes que sirvan como soporte metabólico, sin embargo en países en desarrollo la utilización de estos minerales forma parte del tratamiento cotidiano de los pacientes.

CONCLUSIONES

A pesar de toda esta evidencia que sugiere que el apoyo nutricional con elementos como el Zn y el Se en pacientes que cursan enfermedades crónicas de las vías respiratorias, como el caso de niños con FQ y neumonía grave entre otras enfermedades respiratorias que causan altas tasas de mortalidad infantil, puede coadyuvar al tratamiento y mejora de la calidad de vida del infante, no existen en México guías médicas que indiquen su prescripción. Es por tanto imperante que se realicen protocolos

de validación que demuestren su efecto a nivel bioquímico y nutricional, que impacten en el tratamiento de este tipo de pacientes. 

Abreviaturas

Zn: Zinc
 Se: Selenio
 FQ: Fibrosis quística
 SOD: Superóxido dismutasa
 GPx: Glutación peroxidasa
 IgG: Inmunoglobulina G
 ERO: Especies reactivas de oxígeno
 Cys: Cisteína
 His: Histidina
 NK: Células "Natural Killer"
 FNT- α : Factor de necrosis tumoral α
 MTF- 1: Factor de transcripción de unión de elementos sensibles a metales 1
 MT: Metalotioneínas
 CFTR: Proteína reguladora de la conductancia transmembrana

REFERENCIAS

- Organización Mundial de la Salud (2011) Centro de Prensa. Neumonía. Nota Descriptiva no. 331. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/es/>.
- Scott JAG (2008) The global epidemiology of childhood pneumonia 20 years on. Bull World Health Organ [online] 86:494-6.
- World Health Organization (2009) Acute respiratory infections. Disponible en: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en.
- Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (2010) Neumonía adquirida en la comunidad. Revista de enfermedades infecciosas en pediatría 94:1-23.
- Organización Panamericana de la salud (1992) Infecciones respiratorias agudas en los niños: tratamiento de casos en hospitales pequeños.
- World Health Organization (2009) Acute respiratory infections. Influenza. Disponible en: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en.
- Torres Acosta R, Bahr Valcarcel P (2004) El zinc: la chispa de la vida. Rev Cubana Pediatr 76(4).
- Hatayama M, Tomizawa T, Sakai-Kato K, et al. (2008) Functional and structural basis of the nuclear localization signal in the ZIC3 zinc finger domain. Human Molecular Genetics 17(22):3459-3473.
- Torres Domínguez A (2009) Zinc: Relación con el estrés oxidativo y la diabetes. Bioquímica 34(4):190-196.
- Sekler I, Sensi S, Hershinkel M, Silverman W (2007) Mechanism and Regulation of Cellular Zinc Transport. Mol Med 13(7-8): 337-343.
- Corrales K (2005) Fibrosis Quística. En: Manual de nutrición pediátrica. Editor: Intersistemas. USA, p 394- 429.
- Kathleen Mahan L, Escott-Stump S, Raymond J (2013) Krause Dietoterapia. Editor: ELSEVIER. Barcelona España, p 119- 121.
- Sánchez A (2009) Selenio y tiroides. Glánd Tir Paratir 18(1):40-45.
- Wadhwa N, Chandran A, Aneja S, Lodha R, Kabra SK, Chaturvedi MK, Sodhi J, Fitzwater SP, Chandra J, Rath B, Kainth US, Saini S, Black RE, Santosham M, Bhatnagar S (2013) Efficacy of zinc given as an adjunct in the treatment of severe and very severe pneumonia in hospitalized children 2-24 mo of age: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The American Journal of clinical nutrition 97(6):1387-1394.

15. Wood LG, Fitzgerald DA, Lee AK, Garg ML (2003) Improved antioxidant and fatty acid status of patients with cystic fibrosis after antioxidant supplementation is linked to improved lung function. *Am J Clin Nutr* 77(1):150-9.
16. Rady H, Rabie W, Rasslan H, El Ayadi A (2013) Blood zinc levels in children hospitalized with pneumonia: A cross sectional study. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 62(4):697-700.
17. Das JK, Kumar R, Salam R, Bhutta Z (2013) Revisión sistemática de los estudios clínicos de fortificación con zinc. *Annales Nestlé* 62(1):44-56.
18. Sánchez J, Villada OA, Rojas ML, Montoya L, Díaz A, Vargas C, Chica J, Herrera AM (2014) Efecto del zinc aminoquelado y el sulfato de zinc en la incidencia de la infección respiratoria y la diarrea en niños preescolares de centros infantiles. *Revista del Instituto Nacional de salud* 34(1):79-91.
19. Health effects of outdoor air pollution committee of the environmental and occupational health assembly of the American Thoracic Society (1996) *Am J Respir Crit Care Med* 153:3-50.
20. Health effects of outdoor air pollution: part 2 Committee of the environmental and occupational health assembly of the american thoracic society (1996) *Am J Respir Crit Care Med* 153:477-498.
21. Cantin AM, White TB, Cross CE, Forman HJ, Sokol RJ, Borowitz D (2007) Antioxidants in cystic fibrosis. Conclusions from the CF antioxidant workshop, Bethesda, Maryland, November 11-12, 2003. *Free Radic Biol Med* 42(1):15-31.
22. Muñoz García M, Pérez Menéndez C, Bermejo Vicedo T (2011) Advances in the knowledge of the use of micronutrients in artificial nutrition. *Nutrición Hospitalaria* 26(1):37-47.
23. Wood LG, Fitzgerald DA, Gibson PG, Cooper DM, Garg ML (2002) Increased plasma fatty acid concentrations after respiratory exacerbations are associated with elevated oxidative stress in cystic fibrosis patients. *Am J Clin Nutr* 76(4):907.
24. Shamseer L, Adams D, Brown N, Johnson JA, Vohra S (2010) Antioxidant micronutrients for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 8 (12).
25. Durieu I, Vericel E, Guichardant D, Roth H, Steghens JP, Draï J, Josserand RN, Fontaine E, Lagarde M, Bellon G (2007) Fatty acids platelets and oxidative markers following intravenous n-3 fatty acids administration in cystic fibrosis: An open pilot observational study. *ELSEVIER* 6(5):320-326.
26. Renner S, Rath R, Rust P, Lehr S, Frischer T, Elmadfa I, Eichler I (2001) Effects of B-carotene supplementation for six months on clinical and laboratory parameters in patients with cystic fibrosis. *THORAX* 56(1):48-52.

LA N6-METILADENINA: UNA POTENCIAL MARCA DE REGULACIÓN EPIGENÉTICA EN EUCARIONTES*

Adrián Rafael Murillo de Ozores, Jesús Rafael Rodríguez-Aguilera

Departamento de Biología Celular y Desarrollo, Instituto de Fisiología Celular, UNAM. CDMX, México. Ambos autores contribuyeron por igual a la elaboración del presente trabajo. Correo E: jesusr_rodagu@comunidad.unam.mx

RESUMEN

La N6-metiladenina en el ADN (6mA), -la que fue descrita originalmente como un factor de protección para el ADN bacteriano en contra de las enzimas de restricción- recientemente ha cobrado importancia ya que en tres publicaciones en organismos eucariontes que incluyen a la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, al gusano *Caenorhabditis elegans* y al alga verde *Chlamydomonas reinhardtii*, identificaron variaciones en los niveles de esta modificación así como en las enzimas que la establecen y remueven. Dichas variaciones se correlacionan con alteraciones funcionales en estos organismos por lo que la 6mA resurge, ahora en eucariontes, como una potencial marca de regulación epigenética.

ABSTRACT

The modified nucleotide N6-methyladenine in DNA (6mA), -which was described originally as a mechanism of protection for the bacterial DNA against the restriction enzymes- recently it has become important because three reports in eukaryotic organisms, the fruit fly *Drosophila melanogaster*, the worm *Caenorhabditis elegans* and the green algae *Chlamydomonas reinhardtii*, identified variations in the levels of this modification as well as in the enzymes that establish and remove it. These variations correlate with the functional alterations of these three organisms and therefore, the 6mA reappears as a potential epigenetic mark.

PALABRAS

CLAVE:

Metilación del ADN, Epigenética, *Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis elegans*, *Chlamydomonas reinhardtii*.

KEY WORDS:

DNA methylation, Epigenetics, *Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis elegans*, *Chlamydomonas reinhardtii*.

MÁS ALLÁ DE LA GENÉTICA, LA EPIGENÉTICA

Las células de un organismo eucarionte son genéticamente idénticas pero son estructural y funcionalmente heterogéneas debido a que en cada tipo celular se expresan diferentes genes. Estas diferencias pueden surgir durante el desarrollo, la diferenciación celular o en la enfermedad. La regulación de la expresión génica es mediada por tres principales mecanismos que actúan en conjunto: el primero se basa en los factores de transcripción que se unen a secuencias específicas y que regulan a un grupo determinado de genes; el segundo involucra mecanismos de regulación epigenética que ayudan a establecer el estado de diferenciación de una célula y su progenie; el

tercero está relacionado con la organización de la cromatina nuclear.

La regulación epigenética está definida como todos aquellos cambios heredables en la expresión de los genes y en la función del genoma que ocurren sin afectar la secuencia del ADN (1). Dentro de los procesos epigenéticos que más correlacionan con la actividad génica y que se han estudiado mejor, resaltan: la metilación del ADN, las modificaciones post-traduccionales de histonas, los complejos remodeladores de la cromatina dependientes de ATP y los complejos represor Polycomb y activador Trithorax. Asimismo, en años recientes también se ha observado la acción coordinada de ARNs no-codificantes para proteínas, en la modulación de la estructura de la cromatina.

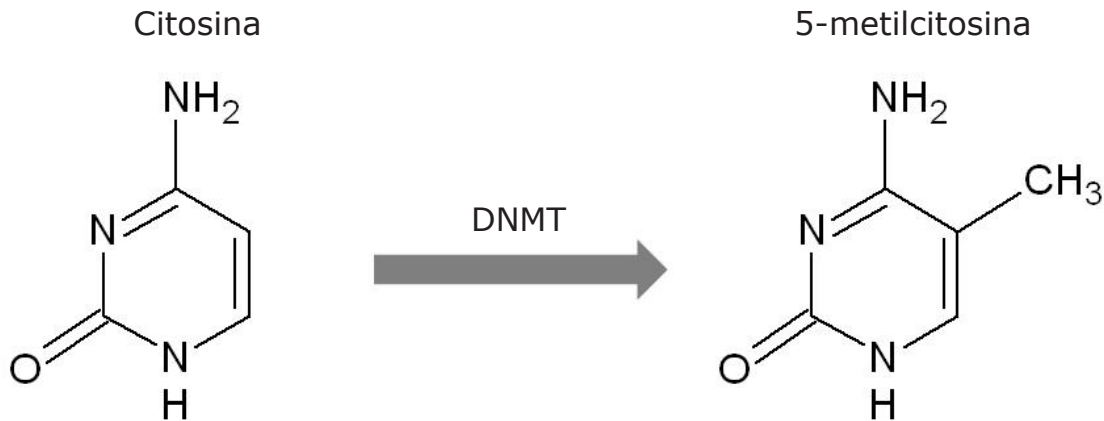


Figura 1. Metilación del DNA en CpGs de eucariontes. La reacción está dada por la actividad enzimática de DNA metiltransferasas (DNMT) (2).

LA METILACIÓN DEL ADN EN EUKARIOTES: LA 5-METILCITOSINA

La 5-metilcitosina (5mC) consiste en la incorporación de un grupo metilo en la posición 5 de la citosina (Fig. 1) (2). Esta modificación del ADN se ha descrito ampliamente en organismos eucariontes y está relacionada con la regulación de varios procesos celulares incluyendo el desarrollo embrionario, la transcripción, la inactivación del cromosoma X, la impronta genómica y la estabilidad cromosómica (1).

La metilación del ADN puede regular la expresión genética por impedimento estérico de los factores de transcripción con sus secuencias blanco, evitando así su activación o mediante el reclutamiento de proteínas que reconocen al ADN metilado, uniendo co-represores que provocan la compactación de la cromatina, principalmente mediante la acción de desacetilasas de histonas (1).

Se ha propuesto que este proceso es dinámico, pues mientras las metiltransferasas de ADN establecen y mantienen la presencia de 5mC, las dioxygenas de citosina "tet-eleven translocation" (TET) oxidan a la 5mC hacia 5-hidroximetilcitosina (5hmC), 5-formilcitosina (5fC) y 5-carboxilcitosina (5caC) las cuales pueden ser removidas por el sistema de reparación de ADN por escisión de bases (BER) para restaurar una citosina sin modificar (3).

LA ADENINA TAMBIÉN PUEDE SER METILADA

La adición de un grupo metilo en la posición 6 de la adenina resulta en la N6-metiladenina (6mA), la cual se ha encontrado en el ADN de virus, bacterias, protistas, hongos y algas. Otra modificación en la adenina ocurre por la metilación en la primera

posición del anillo de purinas (1mA) y que en conjunto con la metilación en la posición 3 del anillo de pirimidina de la citosina (3mC) son consideradas como eventos de daño por metilación en el ADN, ya que impide la correcta formación del puente de hidrógeno con la base complementaria (4).

En bacterias, la 6mA fue inicialmente señalada como componente de los sistemas de restricción/modificación que corresponden a los mecanismos de defensa de estos organismos contra fagos y plásmidos y que les permiten distinguir entre el ADN propio y el del invasor (4). En otras palabras, el ADN del microorganismo con adeninas metiladas, se protege de la digestión de enzimas capaces de cortar en sitios metilados, mientras que el ADN externo al no contar con dicha marca, es cortado por estas enzimas una vez que entra a la célula.

En años recientes, la 6mA ha sido utilizada para identificar los sitios de interacción de proteínas con el genoma eucarionte *in vivo* a través de la tecnología denominada DamID (Fig. 2) (5), la cual es un método basado en la fusión de la proteína de interés con la metiltransferasa de adenina de *Escherichia coli* ("dam", por las siglas en inglés de metiltransferasa de ADN). La expresión de esta proteína de fusión *in vivo* conduce a la metilación de adeninas en el ADN alrededor de los sitios nativos de unión de la proteína a la cual esta fusionada la "dam", lo que permite la identificación de dichos sitios de unión (6).

Aunque se han propuesto ciertas funciones de esta modificación en procariontes, como la replicación y reparación del ADN o la expresión génica, no se ha descrito la función que pudiera desempeñar en eucariontes, o incluso si se encuentra o no en el genoma de algunos de éstos organismos. En

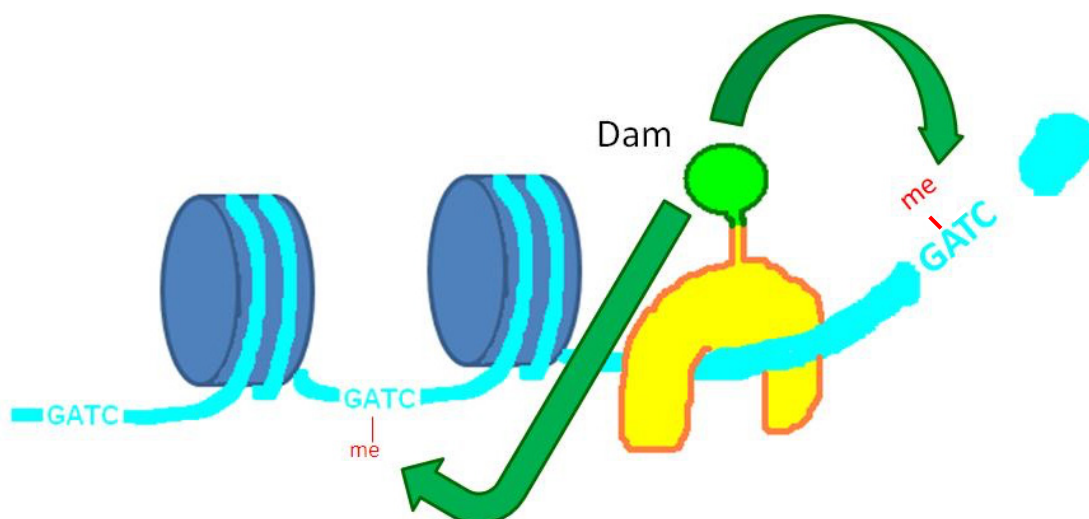


Figura 2. Principio de DamDI. El esquema muestra un fragmento de cromatina (se observa el DNA y dos nucleosomas). La enzima Dam (verde) fusionada con la proteína de interés (amarillo) es reclutada por ésta última a sus sitios de unión nativos en la cromatina lo que resultará en la metilación local de las adeninas la cual funcionará como una etiqueta única en el genoma que podrá detectarse utilizando enzimas de restricción. Modificado de (5).

este sentido, tres estudios recientes publicados en la revista *Cell*, demuestran la 6mA en *Drosophila melanogaster* (7), *Caenorhabditis elegans* (8) y *Chlamydomonas reinhardtii* (9), y aportan información sobre su distribución espacio-temporal y su papel en la biología celular de estos organismos.

La detección precisa de bajas cantidades de 6mA en el genoma de eucariontes fue posible gracias al desarrollo de técnicas más refinadas y sensibles. Dichas técnicas de última generación incluyen a la cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas de triple cuadrupolo, la inmunoprecipitación de la 6mA seguida de secuenciación masiva y la secuenciación basada en enzimas de restricción o la secuenciación SMRT ("single-molecule real-time"), capaz de distinguir entre bases modificadas (10).

LA 6mA JUEGA UN PAPEL IMPORTANTE EN EL DESARROLLO DE *Drosophila*

Los bajos niveles de 5mC en la mosca de la fruta han sugerido que las diferentes modificaciones post-traduccionales (PTM) de histonas y sus reguladores son los principales determinantes en la configuración tridimensional del genoma de la *Drosophila*. Sin embargo, la reciente descripción de la desmetilación activa del ADN en vertebrados motivó la búsqueda de nuevas modificaciones del ADN, con la premisa de encontrar la desmetilasa responsable de remover esa modificación, abatirla y así poder detectar un aumento en los niveles de dicha modificación.

Chen y sus colaboradores (7) pudieron detectar 6mA en el genoma de embriones de *Drosophila*, mientras que en etapas posteriores del desarrollo no se encontró esta modificación, lo que sugiere un papel importante en el desarrollo temprano de la mosca. También se demostró que la presencia de extractos nucleares puede inducir la desmetilación de la 6mA en el ADN, lo que estableció las bases para la búsqueda bioinformática de una desmetilasa de ADN codificada en el genoma de la mosca. Se encontró que el gen CG2083 de *Drosophila melanogaster* codifica para una proteína con ciertas regiones altamente conservadas: como un dedo de zinc CXXC, el cual permite a la proteína interactuar con el ADN; un dominio rico en Cys y un tercer dominio DSBH ("double stranded beta hélix"), característico de oxigenasas y probable responsable de la actividad enzimática de esta proteína. Estas tres regiones también se encuentran en las proteínas TET de mamíferos, mientras que la desmetilasa bacteriana de ADN AlkB, responsable de re-establecer la adenina a partir de 6mA, sólo contiene la región DSBH. El grupo de investigación llamó a esta proteína DMAD (*Drosophila* DNA 6mA "demethylase") y la caracterizó.

DMAD se expresa en niveles bajos durante las primeras etapas del desarrollo embrionario, pero su expresión aumenta durante las etapas embriogénicas tardías. Debido a que DMAD se expresa de manera inversamente proporcional a la cantidad de 6mA, se sugiere que su función es la desmetilación de la 6mA en el ADN. Mediante ensayos de pérdida de función a través de ARN de doble

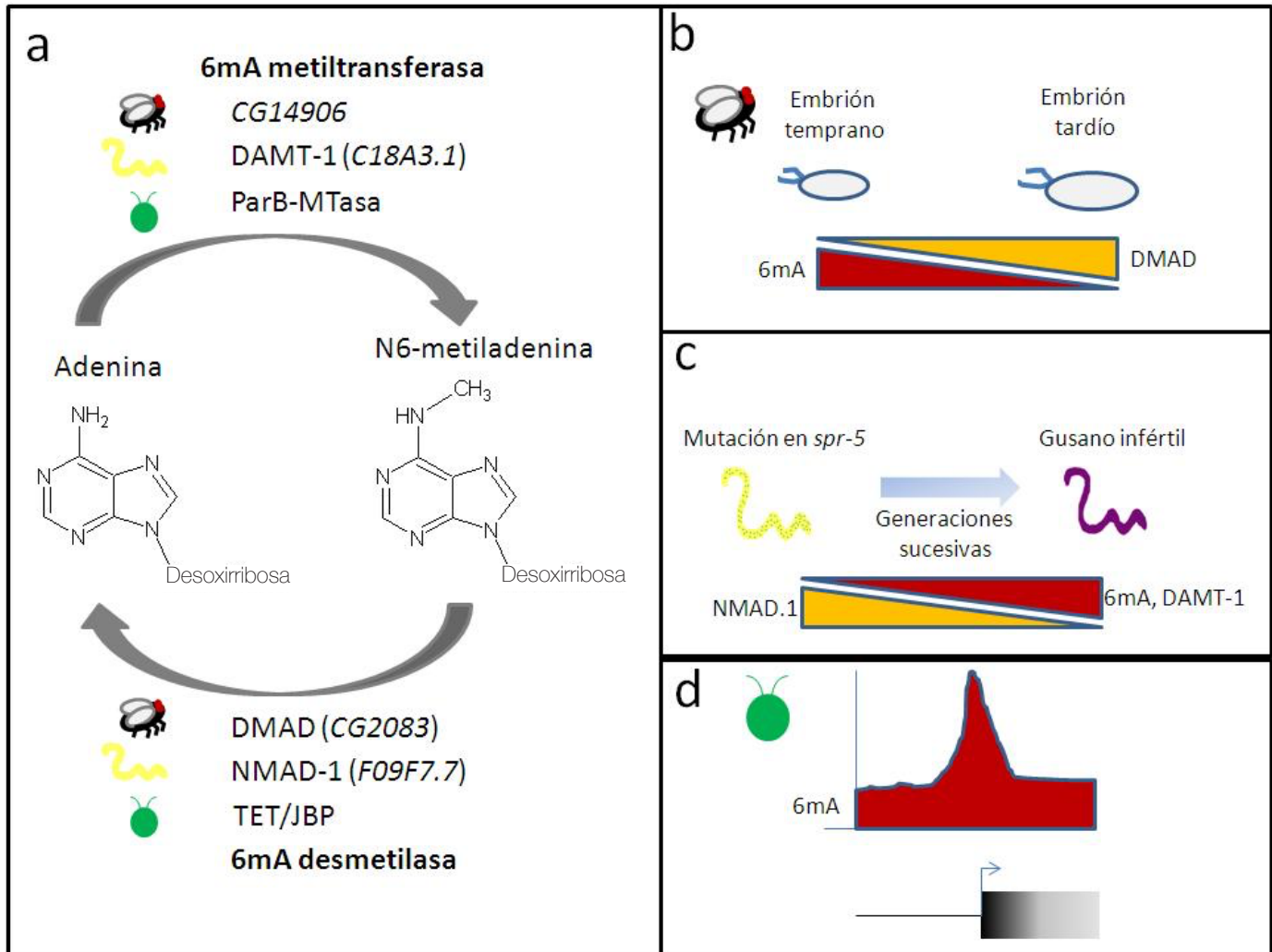


Figura 3. La 6mA y su comportamiento en eucariontes. a) Las bases de adenina en el DNA son modificadas por las N6-metiladenina (6mA) metiltransferasas y 6mA desmetilasa. Las enzimas modificadoras están conservadas en los super-reinos de la vida con actividad putativa también en *Homo sapiens*. b) Comportamiento de la 6mA y de la 6mA desmetilasa de *Drosophila* durante el desarrollo. c) Abundancia de la 6mA y de sus enzimas modificadoras a través de las generaciones de *C. elegans* con mutación en *spr-5* que las lleva a la infertilidad. d) Enriquecimiento de 6mA alrededor del TSS de la mayoría de los genes de *Chamydomonas*. Modificado de (7).

cadena (dsRNA) y la herramienta de edición del genoma CRISPR/Cas9, se encontró que la proteína DMAD es esencial para el desarrollo de la mosca, pues su ausencia ocasiona letalidad en las últimas etapas embrionarias, lo cual está precedido por un aumento en la 6mA en su genoma (Fig. 3).

Mediante el uso de inmunoprecipitación del ADN, se encontró que este aumento se da principalmente en regiones del genoma que corresponden a transposones (7). Por lo tanto, es probable que la letalidad causada por la ausencia de DMAD pueda deberse a la inestabilidad genómica producida por la expresión de ciertos elementos genéticos transponibles.

6mA Y LA INFERTILIDAD DE *C. elegans* ¿QUÉ METILA Y QUÉ DESMETILA A LA ADENINA?

Durante varios años se pensó que el genoma de *Caenorhabditis elegans* no presentaba metilación, ya que no había sido posible replicar los experimentos que indicaban que la marca de 5mC incrementaba en función del envejecimiento además que este organismo no presenta homólogos de las metiltransferasas de ADN.

El grupo de Shi (8) se dio a la tarea de investigar las formas de metilación en el genoma del nematodo, encontrando a la 6mA como la única forma detectable. La 6mA está presente en el organismo

completo así como en embriones y líneas germinales exceptuando el núcleo del espermatozoide (8). Esto último indican los autores, puede atribuirse a la gran compactación de la cromatina en estas células lo que impide su detección o ser un indicativo de un borrado paterno de la marca.

La 6mA se encuentra en menos del 1% del total de las adeninas en el genoma de *C. elegans*, sin embargo, a diferencia de la metilación en la posición 5 de la citosina, que se presenta en el contexto CpG en varios eucariontes, la 6mA se encontró en motivos GAGG y AGAA. Esto indica que la metilación de la adenina ocurre en una sola cadena del ADN (8), debido a que no hay adenina en la cadena complementaria a estos motivos. Es decir, dichas secuencias no son complementarias, a diferencia de la citosina y la guanina, donde ambas cadenas tienen un sitio CpG en el mismo *locus*, por lo que la metilación o está presente en ambas cadenas o en ninguna.

En esa investigación se encontró además, una correlación entre la mutante para la desmetilasa de lisina 4 de la histona H3 (*spr-5*, ortóloga de LSD1/KDM1A), el incremento de 6mA de manera transgeneracional y la infertilidad del gusano (Fig. 3) (8).

Teniendo esto como antecedente, el grupo estudió a la familia de enzimas desalquilantes ALKB e identificó que mutantes para F09F7.7 aceleraban el proceso de infertilidad en mutantes para *spr-5*. Se evaluó la actividad desmetilante de F09F7.7 *in vitro* encontrando que la enzima era capaz de desmetilar oligonucleótidos con 6mA y 3mC. Esta actividad se verificó en gusanos mutantes para la desmetilasa, encontrando niveles elevados de 6mA, pero no de 3mC en estos organismos. Estos hallazgos sugieren que se trata de la principal desmetilasa de 6mA *in vivo*, por lo que se renombró como N6-metiladenina desmetilasa 1 (*nmd-1*) (8).

Una vez identificada la enzima que se encarga de remover a la 6mA en *C. elegans*, Shi y sus colaboradores se interesaron en identificar a la enzima responsable de colocar a dicha modificación. Un candidato interesante era C18A3.1 que es parte del complejo Ime4/Kar4 de la familia MTA-70 y que en levadura codifica a una metilasa de ARNm. Encontraron que la expresión de C18A3.1 en células SF9 conducía a un mayor nivel de 6mA en el ADN genómico y la mutación de aminoácidos del sitio de reconocimiento de sustrato abatía la cantidad de 6mA. Para comprobar que esta enzima actuara *in vivo*, realizaron "knockdowns" en gusanos silvestres y en mutantes para *spr-5* y encontraron en ambos casos una disminución de 6mA y que

además se suprimía el fenotipo transgeneracional de baja fertilidad. Esto sugería que la enzima es la 6mA metiltransferasa de *C. elegans* (Fig. 3) y se renombró como ADN N6 adenina metiltransferasa 1 (*damt-1*) (8).

Finalmente ese estudio encontró una intercomunicación entre la marca de H3K4me2 y la 6mA ya que la remoción de *damt-1* reduce los niveles de H3K4me2 en gusanos mutantes para *spr-5* así como el "knockdown" de *eap-1* (proteína de unión a H3K9me) misma que también disminuye a la 6mA (8). Estos resultados sugieren una regulación recíproca de H3K4 y la N6 metilación de adenina, así como una relación entre los reguladores de la metilación de adenina y de histonas.

***Chlamydomonas* REVELA UNA POSIBLE FUNCIÓN DE LA 6mA EN LA REGULACIÓN TRANSCRIPCIONAL**

Desde 1978 se había descrito que el alga verde *Chlamydomonas reinhardtii* presentaba altos niveles de 6mA (~0.3-0.5 mol%) en el ADN nuclear; por lo que con el interés de determinar la distribución, así como una posible función de esta marca, el grupo encabezado por He (9) desarrolló diferentes métodos para localizar a la 6mA en ADN genómico.

Para determinar la dinámica de la 6mA a lo largo del crecimiento celular, el grupo sincronizó células del alga para que crecieran durante la fase de luz (fase G1) y posteriormente tuvieran rondas de replicación del ADN y divisiones celulares (fases S/M) al entrar a la fase de oscuridad. Encontraron que los niveles de 6mA disminuían dramáticamente durante la replicación del ADN y que había una rápida recuperación de estos niveles, lo que indica que la marca se instala en el ADN recién sintetizado en un periodo corto de tiempo después de la replicación (9).

Al analizar la distribución de la 6mA de algas cultivadas en luz u oscuridad constante, se encontró una coincidencia en 88% en los picos de la modificación a lo largo del genoma, lo que sugiere que la instalación/mantenimiento de la marca se da en lugares específicos y se observó que el enriquecimiento se daba alrededor del sitio de inicio de la transcripción (TSS) en 84 % de los genes de *Chlamydomonas*. Dichos genes estaban relacionados con regiones altamente transcritas (Fig. 3); el resto de los sitios no presentaba un patrón de enriquecimiento y se encontraba tanto en el cuerpo de los genes como en regiones intergénicas (9).

Para identificar las secuencias a las que estaba asociada la 6mA, el grupo de He desarrolló un método con una resolución de ~33 pb que permi-

tió identificar que el enriquecimiento de la marca se asociaba a secuencias que contenían motivos con dinucleótidos ApT. La validación de sitios individuales de metilación permitió identificar dos motivos asociados a la metilación de adenina: CATG y GATC (9).

Tomando en cuenta que la marca de 6mA se encuentra alrededor del TSS, los autores decidieron evaluar la correlación de esta marca con la posición de nucleosomas y encontraron que los sitios de 6mA se localizan entre dos nucleosomas adyacentes, es decir en el ADN "linker". Además propusieron que si dos sitios adyacentes de 6mA se encuentran separados por una distancia mayor a 150 pb, entonces un nucleosoma se encontrará entre ambas y si la distancia es menor, entonces se originará un sitio libre de nucleosomas entre ellos, que indica que la 6mA puede coordinar el posicionamiento nucleosomal (9).

Considerando que en el alga también está presente la marca de 5mC, el grupo comparó la distribución de ésta con los sitios enriquecidos para 6mA y no encontró correlación lo que indica que ambas marcas tienen función diferente en este organismo. Por lo anterior, el grupo propuso que la 6mA puede estar contribuyendo a estructuras cromáticas que permiten el inicio de la transcripción mientras que la 5mC contribuye al silenciamiento de transposones, impronta la definición de exones y regula la elongación de la transcripción (9).


CONCLUSIONES

Los tres trabajos describen papeles importantes de la 6mA (7-9): primero, un mecanismo que favorece

la transcripción en el alga verde (9); segundo, la dinámica de dicha marca durante el desarrollo de la mosca de la fruta (7) y por último, su relevancia para la fertilidad en *C. elegans* (8). Dichas propiedades podrían ser el inicio del descubrimiento de una variedad de funciones de la 6mA, descrita originalmente en procariontes y que ahora podría representar una nueva marca de regulación epigenética para organismos eucariontes.

Es importante comentar que aunque la modificación de la 6mA únicamente se ha descrito -para el caso de eucariontes- en los tres organismos comentados, y que en comparación con la 5mC su distribución es mucho menor, no hay que descartar su trascendencia. Es posible que en el futuro las nuevas tecnologías con mayor sensibilidad de detección, puedan identificar esta marca en otros eucariontes o bien, describir un mayor número de funciones asociadas a la 6mA. Para una revisión más extensa sobre esta modificación del ADN y su posible papel en la regulación epigenética se sugiere consultar los trabajos de Luo *et al* (11), Sun *et al* (12), Summerer (13) y Huang *et al* (14).

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el apoyo brindado para la redacción de este escrito a la M. en C. Rosario Pérez-Molina, a la M en C. Rebeca Pérez Cabeza de Vaca y a la Lic. María Elena Rodríguez-Aguilera así como a la Dra. Victoria Chagoya de Sánchez y al Dr. Félix Recillas-Targa quienes nos han permitido formar parte de sus equipos de investigación al realizar nuestros proyectos de licenciatura y doctorado. 

REFERENCIAS

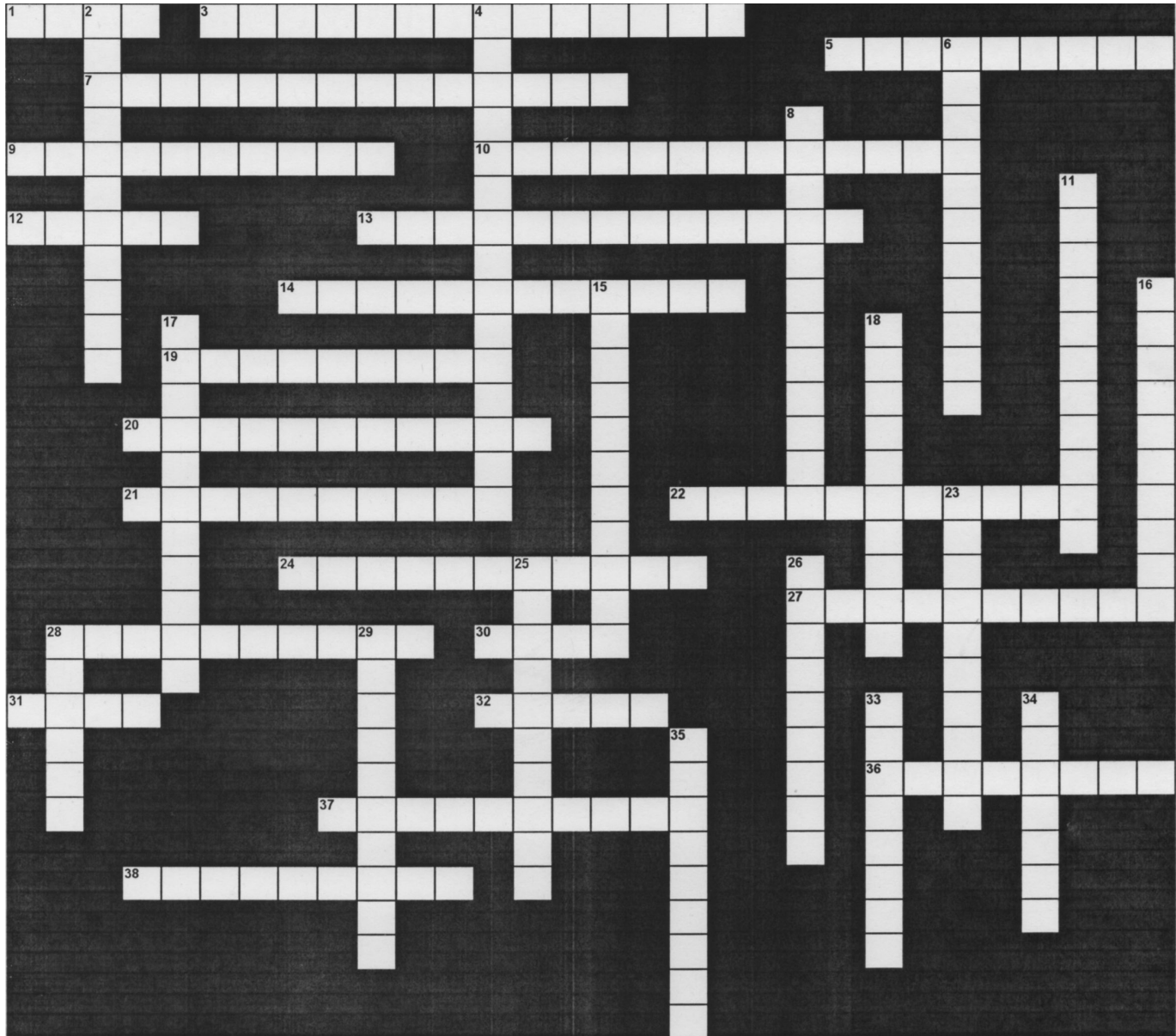
1. Recillas-Targa F (2014) Interdependency between genetic and epigenetic regulatory defects in cancer. *Meth Mol Biol* 1165: 33-52.
2. Griffiths AJF, Wessler SR, Lewontin RC, Carroll SB (2008) *Genética*, 9ª Ed. Mc Graw Hill. España.
3. Bhutani N, Burns DM, Blau HM (2011) DNA demethylation dynamics. *Cell* 146: 866-872.
4. Arber W, Dussoix D (1962) Host specificity of DNA produced by *Escherichia coli*. I. Host controlled modification of bacteriophage lambda. *J Mol Biol* 5: 18-36.
5. van Steensel lab: DamID info. Netherlands Cancer Institute. [Información en Internet] 2013 [acceso 31 de Julio de 2015] Disponible en http://research.nki.nl/vansteensellab/DamID_FAQ.htm
6. Greil F, Moorman C, van Steensel B (2006) DamID: mapping of in vivo protein-genome interactions using tethered DNA adenine methyltransferase. *Meth of Enzimol* 410: 342-357.
7. Zhang G, Huang H, Liu D, Cheng Y, Liu X, Zhang W, Yin R, Zhang D, Zhang P, Liu J, Li C, Liu B, Luo Y, Zhu Y, Zhang N, He S, He C, Wang H, Chen D (2015) N(6)-methyladenine DNA modification in *Drosophila*. *Cell* 161: 893-906.

8. Greer EL, Blanco MA, Gu L, Sendinc E, Liu J, Aristizabal-Corrales D, Hsu CH, Aravind L, He C, Shi Y (2015) DNA Methylation on N(6)-Adenine in *C elegans*. *Cell* 161: 868-878.
9. Fu Y, Luo GZ, Chen K, Deng X, Yu M, Han D, Hao Z, Liu J, Lu X, Dore LC, Weng X, Ji Q, Mets L, He C (2015) N(6)-methyldeoxyadenosine marks active transcription start sites in *Chlamydomonas*. *Cell* 161: 879-892.
10. Heyn H, Esteller M (2015) An adenine Code for DNA: A Second Life for N6-methyladenine. *Cell* 161:710-713.
11. Luo GZ, Blanco MA, Greer EL, He C, Shi Y (2015) DNA N(6)-methyladenine: a new epigenetic mark in eukaryotes? *Nature reviews. Mol Cell Biol* 16:705-710.
12. Sun Q, Huang S, Wang X, Zhu Y, Chen Z, Chen D (2015) N(6)-methyladenine functions as a potential epigenetic mark in eukaryotes. *Bioassays* 37:1155-1162.
13. Summerer D (2015) N(6)-Methyladenine: A Potential Epigenetic Mark in Eukaryotic Genomes. *Angew Chem Int Ed Engl* 54: 10714-10716.
14. Huang S, Chen D (2015) N6-methyladenine: a potential epigenetic mark in eukaryotes. *Oncotarget* 6:15744-15745.

CRUCIBIOQ®

HEMOGLOBINA Y MIOGLOBINA

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



HORIZONTALES

1 Se llama efecto _____ al proceso mediante el cual se facilita el transporte de oxígeno por la hemoglobina en los pulmones para poste-

riormente liberarlo en los tejidos. Cuando hay aumento de la tasa metabólica se produce más CO_2 lo que induce un aumento de HCO_3^- y H^+ , esto conduce a una baja de pH y con ello se libera el oxígeno hacia los tejidos.

3 Esta enfermedad hereditaria es autosómica recesiva, se caracteriza por una sobrecarga

de fierro, los pacientes absorben 2 o 3 veces más cantidad del normal, el exceso se deposita en hígado, corazón, páncreas y paratiroides lo que ocasiona que el paciente desarrolle hepatomegalia, cirrosis, cardiopatías y algunas enfermedades endocrinas.

- 5 Identificada como una de las anemias hereditarias, es provocada por la delección de uno o varios genes que ocasionan la disminución en la síntesis de las cadenas α o β de la hemoglobina; la disminución de las cadenas α se compensa con un aumento en producción de las cadenas β y viceversa, debido a esto el transporte de oxígeno por la hemoglobina se encuentra disminuido.
- 7 Dentro de las anemias catalogadas en este grupo se encuentra la debida a una disminución en la absorción de la vitamina B12 generalmente ocasionada por una deficiencia del factor intrínseco que normalmente es secretado por las células parietales.
- 9 Es el nombre genérico con el que se identifica al grupo hemo en las cromoproteínas porfirínicas en los animales.
- 10 En esta enfermedad hay un aumento importante de agregados micelares de ferritina en los tejidos, esta patología puede presentarse debido a frecuentes transfusiones sanguíneas.
- 12 La hemoglobina _____ tiene una afinidad mayor por el oxígeno que la del adulto ya que no fija tan fuertemente al 2,3-bisfosfoglicerato debido a que hay un residuo de serina en lugar de histidina; esto contribuye a que haya más transferencia de O_2 de la sangre materna al embrión.
- 13 Es la forma en la que la mioglobina almacena O_2 cuando la presencia de esta molécula es alta en la sangre.
- 14 La hemoglobina después de cumplir su vida media en el eritrocito es extracorpúscular, se encuentra libre en la circulación y se une a esta glucoproteína del plasma; el complejo tiene una masa molecular de 165 kDa, con este volumen no puede pasar a los glomérulos renales y de esta manera se impide que el fierro de la hemoglobina se elimine vía renal.
- 19 En este tejido se encuentran de 12 a 17 gramos de hemoglobina por cada decilitro, dependiendo de la edad y el sexo del humano.
- 20 Esta estructura es característica de la hemoglobina y debido a ello permite diversas funciones que no posee la mioglobina; tiene la capacidad de además de transportar el O_2 , de transportar el CO_2 que se produce en el metabolismo hacia los pulmones y ayuda a mantener el pH gracias al transporte de H^+ .
- 21 La hemoglobina es una proteína de este tipo, cada uno de sus cuatro grupos hemo pueden fijar una molécula de oxígeno, cuando se une esta molécula al primero aumenta la afinidad de unión al segundo grupo hemo, la unión de la segunda aumenta la afinidad por la tercera y de la misma forma para la cuarta molécula de oxígeno.
- 22 Al centrifugar una muestra de sangre las células se empaquetan en el fondo del tubo; la cifra normal del _____ es de 40-47 % del volumen sanguíneo.
- 24 Pigmento rojo de la sangre, fue estudiado por primera vez por Ernst Hoppe-Seyler, está formado por cuatro cadenas polipeptídicas, cada una con un grupo hemo, la del adulto está constituida por dos cadenas alfa y dos beta ($\alpha_2\beta_2$), la fetal tiene 2 cadenas alfa y dos gamma ($\alpha_2\gamma_2$); las cadenas α tienen 141 residuos de aminoácidos y las β y γ poseen 146.
- 27 La _____ de la hemoglobina fue dilucidada por Max Perutz en 1959 apoyándose en cristalografía de rayos X, recibió el premio Nobel en 1962 junto con John Kendrew, que hizo el estudio semejante de la mioglobina.
- 28 Esta anemia se debe a un cambio en el codón 6 de la cadena β de la hemoglobina, que conduce a la sustitución de ácido glutámico por valina.
- 30 Cuando los eritrocitos llegan al final de su _____ útil, el tetrapirrol de la hemoglobina se convierte en bilirrubina, el fierro liberado del hemo se reutiliza y la globina se degrada liberando aminoácidos que son incorporados a las vías metabólicas.
- 31 Este es el nombre que recibe la ferroprotoporfirina IX, es el resultado de la fijación de un átomo de fierro divalente a la protoporfirina IX mediante cuatro uniones en los vértices nitrogenados, las dos uniones restantes del Fe^{2+} se utilizan, una con el oxígeno y la otra a la estructura proteica de la que es el grupo prostético.
- 32 La cantidad _____ de fierro en las mujeres es de 3.5 a 4.0 gramos y en el hombre es de 4.0 a 5.0 gramos, aproximadamente el 65% se encuentra presente en la hemoglobina.
- 36 Los constituyentes de esta familia de proteínas se encuentran presentes en microorganismos, plantas, invertebrados y vertebrados; las de mamíferos -de 141 a 153 residuos de aminoácidos- están constituidas por 8 segmentos helicoidales designados con letras (A, B, C, D, E, F, G, y H), el extremo A posee el grupo amino inicial.

- 37** Nombre que reciben las estructuras que poseen un núcleo heterocíclico formado por la unión de cuatro grupos pirrol, de color rojo y su nombre se debe a su asociación con el pórfito que es una roca de color rojo.
- 38** Hormona descrita en 2003 por el grupo de Ganz, designada originalmente como LEAP-1 (del inglés "Liver-Expressed Antimicrobial Protein"), se produce en el hígado, es de carácter antimicrobiana, está asociado con la inflamación y su acción principal es la regulación de la homeostasis del hierro en el organismo al controlar la absorción en el intestino delgado y su liberación del que hay de reserva en los macrófagos.

VERTICALES

- 2** La _____ del hierro se encuentra estrictamente controlada en el humano ya que tanto el exceso como la deficiencia de este metal son perjudiciales; cuando hay una sobrecarga, el hígado secreta a la hormona hepcidina, que controla los niveles plasmáticos del metal y regula su absorción intestinal, mientras que cuando la cantidad es insuficiente y se produce una anemia ferropénica, puede resolverse recurriendo a las reservas de hierro asociado a ferritina y hemosiderina.
- 4** Nombre que recibe la proteína cuando el hierro del hemo se encuentra en estado ferroso; hay una mutación responsable de una patología designada HbM Boston que se caracteriza por cianosis en piel y mucosas además de una reducción del efecto Bohr.
- 6** Monod, Wyman y Changeux propusieron en 1965 este término como una forma de regulación enzimática, al estudiar que cuando una molécula ubicada en un sitio de la enzima, modifica las posibilidades de unión de otra molécula colocada en un sitio distante de la primera.
- 8** El hierro proveniente de los alimentos es transportado en la sangre por esta proteína y posteriormente es almacenado en forma de ferritina, mismo que será utilizado en la síntesis de hemoglobina, mioglobina, citocromos y otras proteínas.
- 11** Cada _____ sanguínea de aproximadamente 500 ml contiene 250 mg de hierro; cuando se realiza repetitivamente este proceso debido a patologías como talasemias o anemias congénitas, conduce a una sobrecarga de hierro hepático y a niveles elevados de ferritina que puede asociarse con alteraciones del parénquima hepático principalmente.
- 15** Esta molécula es el producto final de la reducción de la estructura tetrapirrólica de la hemoglobina, previa la formación de estos productos intermedios: coleglobina, verdoglobina y biliverdina; el color característico de la bilis, se debe a la presencia de esta estructura que posee numerosas doble ligaduras conjugadas.
- 16** Esta anemia se presenta cuando los glóbulos rojos son destruidos prematuramente por daño inmunológico y la médula ósea no los puede reponer, al tratarla con transfusiones sanguíneas o con suplementos de hierro, conduce a un aumento de los niveles de ferritina.
- 17** En este músculo se encuentra la mioglobina que asegura que haya una reserva de oxígeno necesario para la respiración celular; se encuentra en grandes cantidades en aves y mamíferos que bucean a grandes profundidades.
- 18** Célula sanguínea encargada del suministro de oxígeno a los tejidos y de la eliminación del CO₂, la hemoglobina representa aproximadamente el 95% de sus proteínas totales.
- 23** En la _____ del intercambio de oxígeno en los glóbulos rojos interviene de una manera significativa el 2,3-bisfosfoglicerato (2,3-BPG), esta molécula se fija a residuos de lisina en la hemoglobina mediante sus cargas negativas cuando el oxígeno deja los glóbulos rojos en los capilares; en sentido contrario cuando el 2,3-BPG sale de la cavidad central de la hemoglobina, se activa la fijación de oxígeno.
- 25** Son las proteínas -como la hemoglobina- con más de una subunidad, mismas que reciben el nombre de protómeros.
- 26** Proteína sérica con la capacidad de almacenar hasta 2,500 iones de hierro para posteriormente liberarlos adecuadamente; está constituida por 24 subunidades con cadenas H (pesadas) y L (ligeras), su medición en sangre es un indicador del depósito del metal en el organismo.
- 28** Elemento químico que forma parte de la hemoglobina, mioglobina, citocromos, etc. se encuentra en el centro del grupo hemo coordinado con cuatro átomos de nitrógeno de la porfirina, un nitrógeno de una cadena lateral de histidina y una molécula de oxígeno como sexto ligando.

- 29** Cromoproteína compuesta por una cadena de 153 residuos de aminoácidos y un grupo prostético, una estructura tetrapirrólica el hemo, es una protoporfirina que quela al fierro mediante 4 átomos de nitrógeno de los anillos pirrol; aumenta la solubilidad del oxígeno en las células musculares, actúa como reservorio para aumentar la velocidad de difusión del oxígeno.
- 33** Cuando se grafica la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno se obtiene una curva _____ debido a que la fijación del O_2 en un grupo hemo lo que facilita la oxigenación de los restantes.
- 34** Este gas es captado por la hemoglobina y llevado a los alveolos pulmonares durante el proceso de la respiración, esta unión genera cambios estructurales en la proteína, lo que ocasiona que se modifique la afinidad para fijar las siguientes moléculas ya sea incrementándose, llamada cooperación positiva o disminuyendo, cooperación negativa.
- 35** Tanto en la mioglobina como en la hemoglobina el quinto orbital del fierro presente en el grupo hemo, se une a este aminoácido que está en posición 8 de la hélice F de la globina.

SMB XXXI

CONGRESO NACIONAL DE BIOQUÍMICA

06 - 11 de Noviembre 2016
Aguascalientes

Fecha límite de inscripciones y envío de resúmenes:

30 de junio



Comité Organizador
Miguel Lara Flores
Irene Castaño Navarro
Guadalupe Espín
Jorge Luis Folch

Sede: Hotel Marriot



Correo:
nacional@smb.org.mx



www.smb.org.mx



Instituto de Biotecnología
CONACYT SECRETARÍA DE ECONOMÍA

Facultad de Química
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



RELAB
RED NACIONAL PARA LA INVESTIGACIÓN EN BIOTECNOLOGÍA

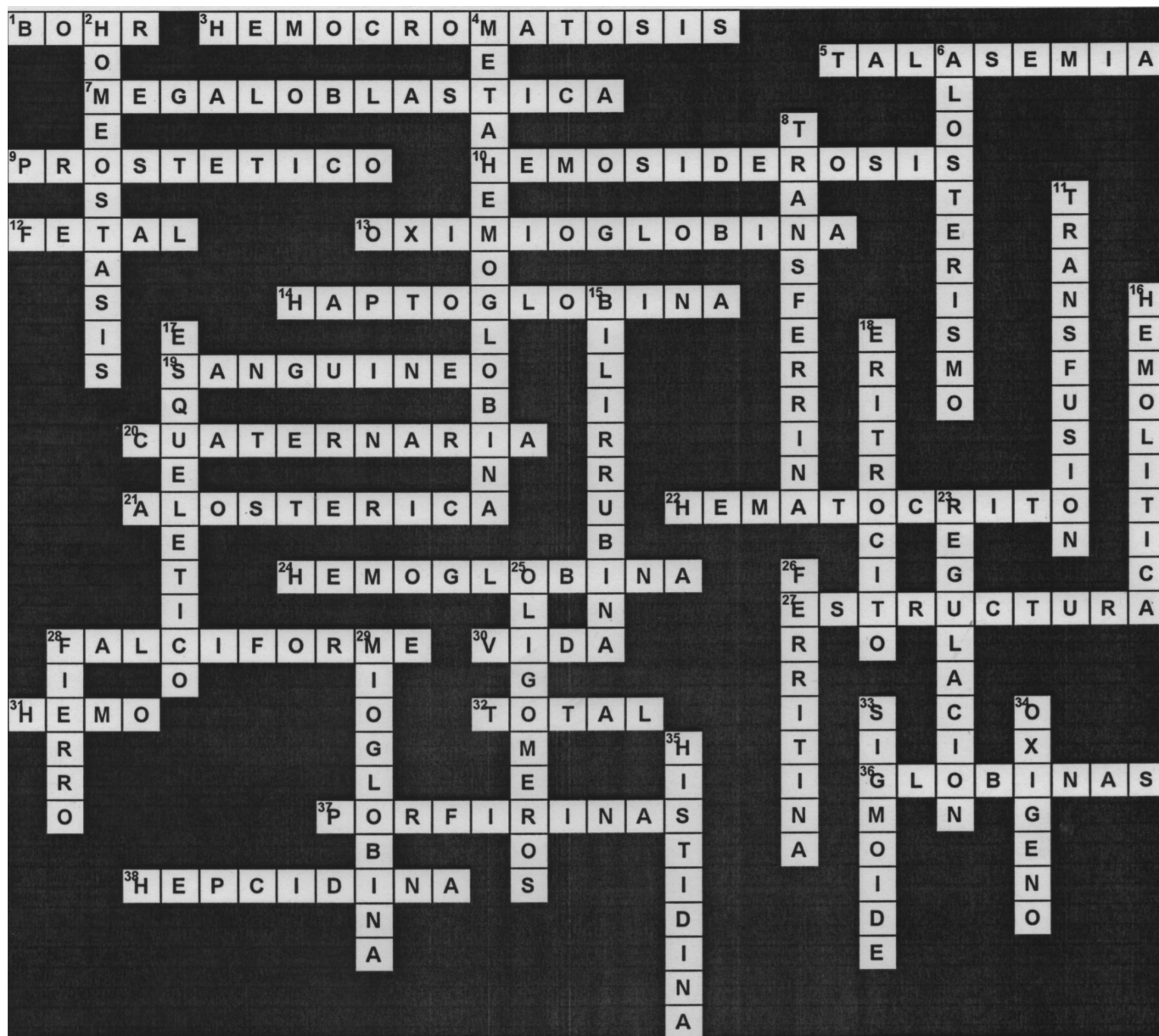
Secretaría de
TURISMO



OCV
Aguascalientes

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ[®] HEMOGLOBINA Y MIOGLOBINA

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



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

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

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

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

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

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

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

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

5) Referencias. Se indicarán en el texto con números entre paréntesis de acuerdo a su orden de aparición. Las referencias se enlistarán al final del trabajo y deben contener para los artículos: apellidos e iniciales de todos los autores, año

de publicación entre paréntesis, título completo del artículo y después de un punto, el nombre oficial de la revista abreviado como aparece en el Current Contents, número del volumen y antecedido por dos puntos, el número de la primera y última páginas, de acuerdo con el siguiente ejemplo: Martin GM, Austad SN, Johnson TE (1996) Generic analysis of ageing: role of oxidative damage and environmental stresses. *Nature Gen* 113:25-34. Los artículos en libros deberán citarse de la siguiente forma: Wood KJ (1992) Tolerance to alloantigens. En: *The Molecular Biology of Immunosuppression*. Editor: Thomson A W. John Wiley and Sons Ltd, Ann Arbor, Michigan, USA, pp 81-104. Los libros podrán incluir las páginas totales o las consultadas y se citarán de acuerdo con este ejemplo: Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM (1993) *Principles of Biochemistry*. Worth Publishers, New York, NY, USA, p 1013.

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

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

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

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

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

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

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

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

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