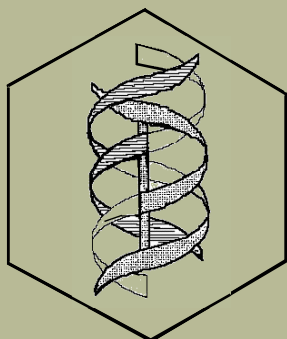


REB 2013

REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA



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

Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
UNAM



Facultad de Medicina
UNAM



Sociedad Mexicana de
Bioquímica, A.C.

EDITADO DESDE 1982 COMO BOLETÍN DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA

VOL. 32

No. 4

DICIEMBRE 2013

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

JOSÉ CARLOS GARCÍA PIÑEIRO

Facultad de Ciencias Básicas "Victoria de Girón"
Instituto Superior de Ciencias Médicas. La Habana, Cuba

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

AURELIO MENDOZA MEDELLÍN

Facultad de Medicina
Universidad Autónoma del Estado de México

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 y Latindex.

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 REB es una publicación trimestral. La presentación y disposición en conjunto y de cada página de la Revista de Educación Bioquímica son propiedad del editor. Derechos reservados © Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. Queda estrictamente prohibida la reproducción parcial o total por cualquier sistema o método mecánico o electrónico sin autorización por escrito del editor. Certificados de: Licitud de Título: 12000; Licitud de Contenido: 8397, expediente No. 1/432"2"/15792; Reserva al título en Derechos de Autor No. 04-2002-030616225500-102. (ISSN: 1665-1995); Reserva de título en Derechos de Autor para publicación electrónica No. 04-2005-092612014100-203 (ISSN: 187-3690). Diseño: Celia Virginia Sánchez Meza; UNAM-Departamento de Bioquímica y Facultad de Medicina. Distribución electrónica: Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, UNAM (<http://bq.unam.mx/wikidep/pmwiki.php/Reb/HomePage>). Correspondencia: Comité Editorial, Apartado Postal 70-281, Coyoacán, C. P. 04510, México, D. F. Correo electrónico: reb@bq.unam.mx.

El contenido de los artículos y las opiniones expresadas en ellos son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente las del Comité Editorial.

CONTENIDO

COMITÉ EDITORIAL

EDITORIAL

LA PRUEBA PISA VUELVE A SER NOTA
José Víctor Calderón Salinas,
Laura Guerrero Medrano y
María Maldonado Vega.....125

ARTÍCULOS

FOLICULOGÉNESIS: CAMINO HACIA LA
SOBREVIVENCIA O LA MUERTE CELULAR
Irma Peralta Delgado y
Pedro Nicolás Velázquez.....128

PARTICIPACIÓN DE LAS BOMBAS DE
CALCIO DEL RETÍCULO ENDOPLÁSMICO
EN EL CÁNCER
Lucía Flores Peredo, Gabriela Rodríguez y
Ángel Zarain Herzberg.....137

DISEÑO DEL JUEGO JEOPARDY PARA EL
APRENDIZAJE EN LA ASIGNATURA DE
BIOQUÍMICA
Javier Gutiérrez Jiménez,
Lorena Mercedes Luna Cazáres y
Sandra Aurora González Sánchez.....145

OTRAS COMUNICACIONES

CRUCIBIOQ
LA ENERGÍA EN LA CÉLULA
Yolanda Saldaña Balmori151

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ
LA ENERGÍA EN LA CÉLULA
Yolanda Saldaña Balmori.....153

ÍNDICE ANUAL DE LA REVISTA DE
EDUCACIÓN BIOQUÍMICA 2013.....154

INSTRUCCIONES PARA LOS
COLABORADORES DE LA REVISTA DE
EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....157

EDITORIAL

LA PRUEBA PISA VUELVE A SER NOTA

Parece reiterativo y siempre amarillista seguir comentando los malos resultados del Programa para la Evaluación Internacional de los Alumnos, la llamada prueba PISA por sus siglas en inglés "Programme for International Student Assessment"; sin embargo, nunca dejará de ser un ejercicio crítico indispensable. Recientemente se presentó la evaluación del año 2012 con un siempre interesante y profundo análisis que la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE por sus siglas en inglés) ofreció a finales del año 2013. A continuación presentamos un extracto y algunos comentarios.

La prueba PISA tiene como objetivo evaluar la formación de los alumnos cuando llegan al final de la etapa de enseñanza obligatoria (≈ 15 años), población que está por iniciar la educación post-secundaria o por integrarse a la vida laboral. La evaluación cubre las áreas de lectura, matemáticas y competencia científica, con énfasis en procesos, conceptos y habilidades.

La prueba está conformada por preguntas que admiten solo una respuesta y otras que requieren respuestas elaboradas y que necesitan redacción por parte de los alumnos. Así mismo, se aplican cuestionarios, sobre el propio alumno, su familia y su escuela. Todo con estricto sentido de confidencialidad.

Las preguntas del examen y los cuestionarios son aplicados a una muestra representativa de entre 4,500 y 10,000 alumnos, aunque en países como México se realizan hasta en 35,000 o más por considerarse importante la exploración de las múltiples regiones que lo conforman.

México es uno de los países que participó en la gestión y la elaboración inicial de la prueba PISA en el año 2000 y está se ha aplicado ininterrumpidamente hasta la fecha de acuerdo al plan estratégico internacional.

La evaluación del 2012 se enfocó en el área de matemáticas, razón por la cual la OCDE realizó

una comparación con el 2003, año en que se dio especial interés también al área de matemáticas.

Los resultados clave del informe se enumeran a continuación:

"Entre PISA 2003 y PISA 2012, México aumentó su matrícula de jóvenes de 15 años en educación formal (del 58% a poco menos del 70%). El rendimiento de estos alumnos en matemáticas también mejoró (de 385 puntos en 2003 a 413 puntos en 2012)."

"Cabe destacar que el aumento de 28 puntos en matemáticas entre PISA 2003 y PISA 2012 fue uno de los más importantes entre los países de la OCDE. Sin embargo, en PISA 2012, el 55% de los alumnos mexicanos no alcanzó el nivel de competencias básicas en matemáticas."

"En matemáticas, el promedio de México de 413 puntos lo ubica por debajo de Portugal, España y Chile, a un nivel similar al de Uruguay y Costa Rica, y por encima de Brasil, Argentina, Colombia y Perú."

"En PISA 2003 existía una diferencia de 60 puntos entre alumnos en ventaja y desventaja social en México; en PISA 2012, esta diferencia bajó a 38 puntos. Asimismo, la variación derivada de factores socio-económicos disminuyó del 17% en 2003 al 10% para 2012."

"En México, la diferencia en el índice de calidad de los recursos educativos entre escuelas es la más alta de toda la OCDE y la tercera más alta de todos los participantes en PISA (detrás de Perú y Costa Rica), reflejando altos niveles de desigualdad en la distribución de recursos educativos en el país."

"En 32 de los 34 países de la OCDE, más del 90% de los jóvenes de 15 años están escolarizados; en México este índice de cobertura corresponde a menos del 70%."

"Si bien la cobertura escolar en México ha aumentado, pasando de 58% en 2003 a 70% en 2012,

ésta sigue siendo la tercera cobertura más baja de todos los países que participaron en PISA 2012 (Sólo Albania y Vietnam tienen coberturas más bajas que México)."

Los resultados particulares se han agrupado para su presentación, el total será comentado al final:

El 55% de los alumnos mexicanos no alcanzan el nivel de competencias básicas en matemáticas (promedio de los países de la OCDE: 23%), el 41% no lo alcanzan en lectura (promedio OCDE: 18%) y el 47% no lo alcanzan en ciencias (promedio OCDE: 18%).

Menos del 1% de los alumnos mexicanos de 15 años logra alcanzar los niveles de competencia más altos en el caso de matemáticas (promedio OCDE: 13%), menos del 0.5% lo alcanza en lectura (promedio OCDE: 8%) y menos del 0.5% en ciencias (promedio OCDE: 8%). En el caso de matemáticas, los alumnos mexicanos de más alto rendimiento obtienen el mismo puntaje que un alumno promedio en Japón (539 puntos).

El alumno promedio en México obtiene 413 puntos en matemáticas (promedio OCDE: 494); 424 puntos en lectura (promedio OCDE: 496) y 415 puntos en ciencias (promedio OCDE: 501); diferencias de México con el promedio de la OCDE que equivalen a casi dos años de escolaridad. El puntaje promedio en matemáticas (413) sitúa a México por debajo del desempeño promedio de Portugal (487 puntos), España (484), Chile (423); a un nivel similar al de Uruguay y Costa Rica y por encima del rendimiento de Brasil (391), Argentina (388), Colombia (376) y Perú (368).

Al hacer comparaciones de género en México, los hombres obtienen 420 puntos en matemáticas 14 más que los 406 puntos que obtienen las mujeres, en promedio; mientras que las mujeres obtienen 435 puntos y los hombres 411 en lectura, 24 puntos más que los hombres.

El nivel de ansiedad hacia las matemáticas es mayor al 75% (promedio OCDE: 59.5%), es decir que el 75% de los alumnos mexicanos declara estar de acuerdo o muy de acuerdo con la afirmación "frecuentemente me preocupa que tendré dificultades en clases de matemáticas". En México, como prácticamente en toda la OCDE, al comparar un hombre con una mujer con el mismo rendimiento en matemáticas, la mujer muestra más ansiedad hacia esta materia y tiene menos confianza en sus habilidades matemáticas.

En México, la diferencia en rendimiento en matemáticas entre alumnos con nivel socioeconómico alto y bajo es de 38 puntos, la más baja en toda la OCDE (promedio OCDE: 78), sin embargo este hecho es debido a que el desempeño de ambos grupos es bajo en comparación con los otros países.

En México, como en otros países de la OCDE, los alumnos con menor nivel socioeconómico tienen mayores probabilidades de haber reprobado un año, incluso al comparar alumnos con el mismo rendimiento en matemáticas.

La capacidad de México de brindar a todos sus alumnos la oportunidad de tener un rendimiento de excelencia es baja: el porcentaje de resiliencia (alumnos en desventaja social que se sobreponen a su contexto social y su rendimiento se encuentra entre los mejores) es bajo, con 3.8% en comparación al promedio de la OCDE de 6.5%.

El 9% de los alumnos mexicanos asiste a escuelas privadas. Después de tomar en cuenta las diferencias en el nivel socio-económico de los alumnos y las escuelas, los alumnos en escuelas privadas no obtienen mejores puntajes en PISA que sus pares que están en escuelas públicas.

En México, el 40% de los alumnos de 15 años declara haber llegado tarde a la escuela al menos una vez en las dos semanas antes de dar la prueba PISA y el 22% señala haber faltado a alguna clase o el día completo sin autorización. Estos porcentajes están por arriba del promedio OCDE (35% y 18%, respectivamente). Los alumnos que reportan haber llegado tarde a clases obtienen al menos 10 puntos menos en matemáticas que aquellos que reportan no haber llegado tarde.

En general, existe una relación positiva entre el nivel del gasto en educación y el rendimiento promedio en matemáticas.

Analizando el gasto *per capita* ajustado por el producto interno bruto México gasta USD 15,195, el país que más gasta es Luxemburgo con USD 84,672 y el que menos invierte en educación es Vietnam con USD 4,098, siendo el promedio OCDE de USD 33,732.

Entre los países que gastan menos de USD 50,000 en educar a cada alumno (de 6 a 15 años) hay una relación positiva entre el nivel de gasto en educación y el rendimiento en matemáticas promedio del país. Sin embargo, existen importantes niveles de variación en el rendimiento promedio, incluso

entre países con un nivel de gasto similar. El nivel de gasto en educación de México es de USD 23,913, superior al gasto de Turquía que es de USD 19,821, pero el rendimiento promedio de Turquía supera al de México por 34 puntos en matemáticas, o el equivalente a nueve meses de escolaridad.

Comparando los datos del 2012 con el 2003, se encuentra lo siguiente:

En matemáticas, el puntaje promedio en México mejoró de 385 a 413. Este aumento constituye la tercera mejora más importante en la OCDE. La diferencia entre alumnos en ventaja y desventaja social se redujo de 60 a 38 puntos. Asimismo, la variación derivada de factores socioeconómicos disminuyó del 17% al 10%. Estas mejoras en equidad se deben, principalmente, a una reducción en la diferencia en el rendimiento entre escuelas: las escuelas de menor rendimiento en México y aquellas que atienden a alumnos con mayor desventaja social, son aquellas que mejoraron su rendimiento en las pruebas PISA, acercándolas a aquellas de mejor rendimiento.

En resumen, en México se ha incrementado la matrícula en 21% y el rendimiento en matemáticas mejoró 7%, de igual forma la diferencia en alumnos con desventaja social bajo 37% y la variación derivada de factores socioeconómicos disminuyó 41%, en 10 años (del 2002 al 2012) a pesar de ello los resultados y las malas noticias son más y muy importantes.

A pesar de que el índice de escolaridad paso de 58 a 70%, es la tercera más baja de los países participantes en la prueba PISA. El 55%, 41% y 47% de los alumnos no alcanzan el nivel básico en matemáticas, lectura y ciencias, respectivamente y menos del 1%, 0.5% y 0.5% de los mismos logran alcanzar los niveles altos en matemáticas, lectura y ciencias, respectivamente; aun estos alumnos de más alto rendimiento tienen el mismo puntaje de un alumno promedio de Japón. Los alumnos en México tienen menor compromiso y actitud hacia el estudio. En México y en otros países hay mayores probabilidades de reprobar con menor índice socio-económico y se tienen altos niveles de desigualdad en la distribución de recursos educativos; aun así, el 9% de los alumnos que acuden a escuelas privadas no obtienen mejores puntajes que los de escuelas públicas. Tampoco el sistema educativo es un factor determinante de cambio socio-económico, ya que el índice de resiliencia es 42% menor que el promedio de la OCDE. En general, hay un equiva-

lente a dos años menos de escolaridad en México y de continuar la tendencia le tomará más de 25 años para alcanzar los niveles promedio actuales de la OCDE en matemáticas y más de 65 años en lectura. Finalmente, la inversión para la educación del alumno que se realiza en México no tiene un efecto en el rendimiento en matemáticas.

Comentarios:

El diagnostico emanado de los datos presentados y analizados es muy pesimista, la realidad es aplastantemente demostrativa de que el sistema de educación básica está en crisis. Se requieren cambios inmediatos y profundos que permitan hacer frente a los grandes retos. Es claro que el solo incremento en la inversión no es suficiente, es necesaria una redistribución de recursos que permita una optimización de los mismos.

Se requiere un cambio en los métodos educativos, la preparación y capacitación de los profesores y establecer mejores técnicas de enseñanza. Trabajar con la motivación de los estudiantes y con las familias para adquirir compromiso con el sistema educativo, fomentar el aprendizaje y la preparación académica como sistema para mejorar el confort y el salto socio-económico del individuo. Es necesario que el estado incentive verdaderamente la profesionalización y la educación de los profesores, con mejores y más atractivas condiciones laborales para favorecer el compromiso con la docencia. Crear programas que atiendan grupos con necesidades especiales, tanto para el desarrollo de los alumnos destacados como de aquellos con menores aptitudes y un aumento de las oportunidades socio-económicas.

El análisis realizado por OCDE indica que para alcanzar el nivel promedio de los países de la OCDE México tardaría 25 años en el caso de matemáticas y 65 años en el de lectura. Sin duda un panorama desolador de no cambiar radicalmente las tendencias actuales.

<Para más información del Programa para la Evaluación Internacional de Alumnos (PISA) y para acceder a todos los resultados de PISA 2012, puede visitar: www.oecd.org/edu/pisa>

José Víctor Calderón Salinas
Laura Guerrero Medrano
Departamento de Bioquímica
Centro de Investigación y Estudios Avanzados, IPN
María Maldonado Vega
CIATEC, AC

FOLICULOGÉNESIS: CAMINO HACIA LA SOBREVIVENCIA O LA MUERTE CELULAR*

Irma Peralta Delgado y Pedro Nicolás Velázquez

Departamento de Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510, México D.F. correo E: iperald@gmail.com

RESUMEN

Un adecuado desarrollo folicular en el ovario, permitirá que se alcance el objetivo principal de este órgano, que es proveer y garantizar el mantenimiento de un número apropiado de gametos viables que aseguren la propagación de las especies. Se ha demostrado que desde la formación de los folículos primordiales hasta la salida del ovocito durante la ovulación, algunos factores endócrinos y parácrinos regulan los mecanismos de proliferación, diferenciación, sobrevivencia y muerte celular en el ovario. Alteraciones en el desarrollo folicular pueden inducir a una pérdida prematura de la capacidad reproductiva o a la pérdida natural de folículos por atresia en hembras de edad avanzada durante el periodo de menopausia. El objetivo de este trabajo fue revisar los mecanismos que regulan el desarrollo folicular.

PALABRAS

CLAVE:

Foliculogénesis, folículos en desarrollo, folículos ováricos, atresia folicular.

ABSTRACT

Adequate ovarian follicular development, leads to the attainment of the principal objective of this organ: provides and encourages maintenance of a number of proper viable gametes that will insure the propagation of the species. Since the formation of primordial follicles to the exit of the oocyte during ovulation, some mechanism of proliferation, differentiation, survival and cell death are regulated by both endocrine and paracrine factors in the ovary. Alterations in follicular development may induce a premature loss of reproductive capacity at or the natural loss of follicles by atresia in females older during the menopausal period. The aim of this study was to review the mechanism that regulate follicular development.

KEY WORDS:

Folliculogenesis, follicular development, ovarian follicle, follicular atresia.

INTRODUCCIÓN

El ovario en los vertebrados es una estructura altamente organizada formada por células germinales (ovogonias) y células somáticas (células granulosas, células de la teca y células del estroma ovárico), cuyas funciones principales son el mantenimiento de la producción de células sexuales maduras (ovocitos) y la síntesis de hormonas esteroideas. Las interacciones entre los distintos componentes celulares del ovario, son críticas para el establecimiento del folículo ovárico, considerado como la unidad funcional de este órgano. Desde antes del nacimiento y hasta la menopausia, el crecimiento y la maduración folicular, son mecanismos regulados por señales endócrinas, proporcionadas por las hormonas fo-

lículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), así como señales parácrinas y autócrinas provenientes del ovocito, las células granulosas y las células de la teca folicular.

Una vez que el ovocito primario es expulsado durante la ovulación, los restos del folículo post-ovulatorio se reorganizan para formar el cuerpo lúteo, que tiene como función la secreción de progesterona necesaria para el mantenimiento de la preñez.

EL INICIO DE LA HISTORIA: DEL OVARIO PREFOLICULAR AL OVARIO FOLICULAR

Durante el desarrollo gonadal temprano en la región cortical del ovario, se localizan cúmulos de células germinales (CG) que se mantienen en con-

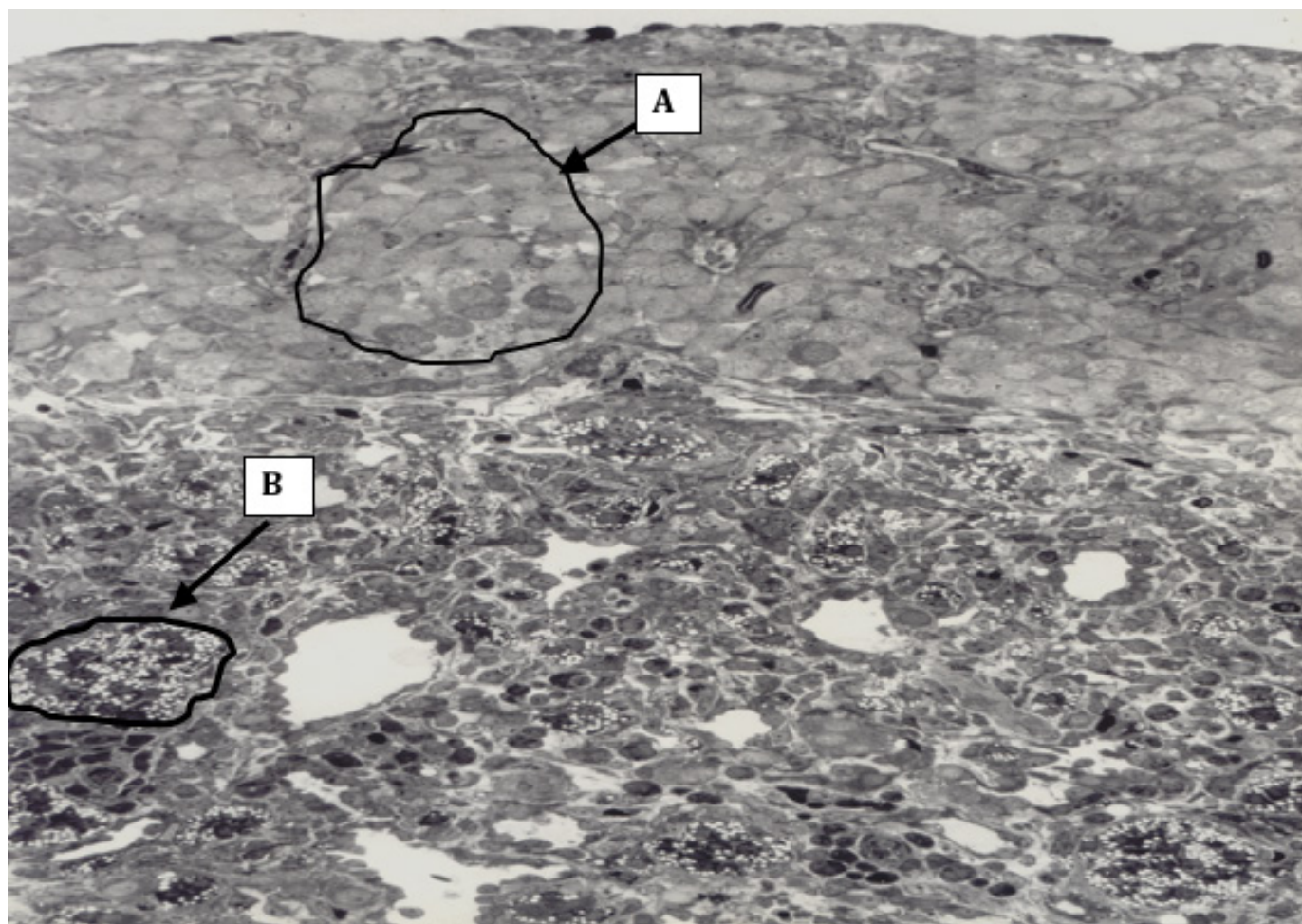


Figura 1. Corte semifino de ovario embrionario de pollo. A) Nidos de ovogonias en la región cortical. B) Cúmulos de células con inclusiones lipídicas productoras de hormonas esteroideas en la médula ovárica.

tacto por la presencia de puentes intercelulares; estos cúmulos o nidos celulares, se encuentran rodeados por células somáticas dando lugar a lo que algunos autores denominan cordones ovígeros, mientras que en la región medular, se pueden identificar las precursoras de las células granulosas y de las células de la teca folicular. Los nidos de ovogonias son estructuras muy conservadas durante la evolución, que se han observado en hembras de grupos tan diferentes como los insectos, anfibios, roedores, aves y mamíferos incluyendo la especie humana (Fig. 1) (1), se ha sugerido que estas estructuras incrementan el almacenamiento de materiales y nutrientes necesarios para el óptimo desarrollo de las ovogonias (2).

Las ovogonias que forman estos nidos, inicialmente se dividen por mitosis y posteriormente entran en una etapa pre-meiótica alrededor de los 12.5 días post-coito en el ratón, mientras que en el humano, la meiosis se inicia alrededor de la décimo tercera semana de gestación (3).

A medida que avanza el desarrollo, los nidos ahora de ovocitos, se reorganizan prenatalmente en el humano y poco después del nacimiento en el ratón (1), dando lugar a la formación de los primeros folículos primordiales (2).

En esta etapa, distintos factores como las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), regulan la proliferación de las ovogonias, mientras que el factor de transcripción de la línea germinal (FIGLA), la activina y el factor de diferenciación y crecimiento-9 (GDF-9), entre otros, estimulan la formación de folículos primordiales (4-5) mientras que, el estradiol, la progesterona y la hormona antimulleriana (AMH) tienen una función inhibitoria en la formación de estos folículos (Fig. 2) (6).

Durante la separación de los componentes celulares que forman los nidos o cúmulos de ovocitos, se produce una reducción significativa en el número de estas células, de aproximadamente 6 ó 7 millones en el ovario humano fetal a 1 millón

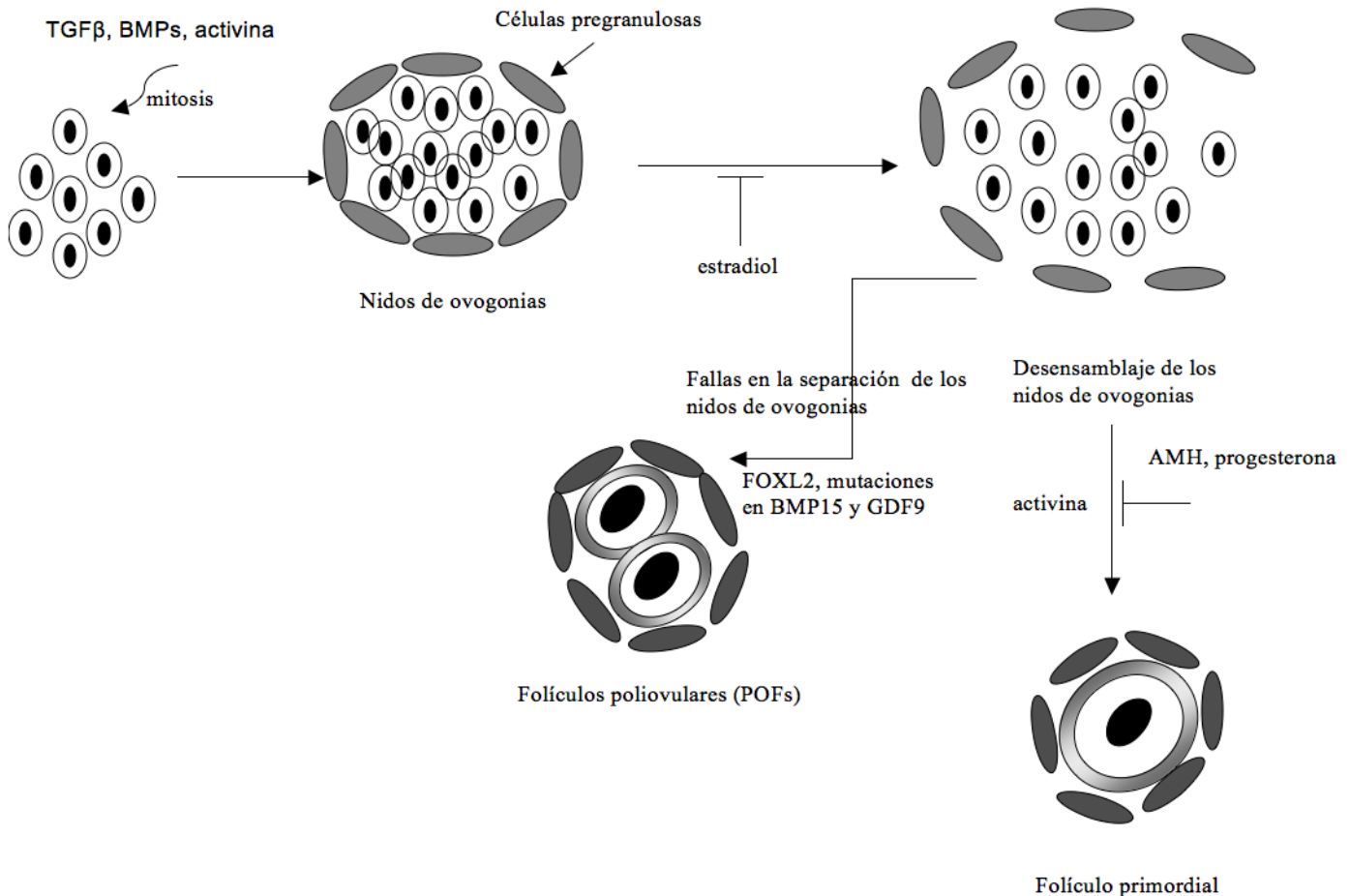


Figura 2. Primeras etapas del desarrollo folicular que muestra nidos de ovogonias no asociadas a células foliculares. En esta etapa del desarrollo gonadal factores como la activina, el TGFβ y las BMPs entre otros, inducen la proliferación de estas células, a medida que avanza el desarrollo, los nidos de ovogonias se separan para formar folículos primordiales: este proceso es regulado por factores estimuladores o inhibidores. Alteraciones en el proceso de desensamblaje de estas estructuras, pueden llevar a una pérdida excesiva de ovogonias o a la formación de folículos poliovulares (POFs).

en el recién nacido (7). Hasta ahora se desconoce el significado de esta elevada muerte celular, sin embargo, se ha propuesto que este evento es un mecanismo de selección en el que participan distintos factores, como la presencia de anomalías cromosómicas en los ovocitos, una deficiente producción de factores de sobrevivencia producidos por el ovocito y las células somáticas, así como la presencia de algunas poblaciones de ovocitos destinadas a nutrir a otros ovocitos (2, 8).

Datos experimentales indican que gran parte de los ovocitos que se pierden durante el desarrollo gonadal, presentan alteraciones genéticas y pueden carecer de algunos organelos citoplásmicos (principalmente mitocondrias), necesarios para la sobrevivencia y el buen funcionamiento de la célula (2).

Se ha propuesto que la formación de folículos multiovulares (MOFs por sus siglas en inglés

“Multi-Oocyte Follicles”), caracterizados por la presencia de dos o más ovocitos en un solo folículo, es consecuencia de una separación incompleta de los puentes intercelulares que conectan tempranamente a las ovogonias y más tarde a los ovocitos al inicio de la meiosis (9). Este tipo de folículos se forman con mayor frecuencia en algunas cepas de ratón, mientras que en el humano, su frecuencia es baja observándose principalmente al nacimiento y ocasionalmente en mujeres adultas sometidas a fertilización *in vitro*. Se ha determinado que los ovocitos que forman los MOFs en el ratón, son 30% menos fértiles que su contraparte mono-ovular; en humanos la presencia de estos folículos, aparentemente no está relacionada con un decremento significativo en el porcentaje de fertilización *in vitro*. (2).

Estos folículos en el ratón, se forman al mutar la proteína morfogenética ósea-15 (BMP15) y el

factor GDF-9, mientras que en humanos las mutaciones en ambos genes, están asociadas a una falla prematura ovárica (POF), caracterizada por amenorrea de al menos 6 meses, elevados niveles de FSH y se presenta antes de los 40 años.

Los MOFs pueden inducirse experimentalmente en ratas por la exposición neonatal a estrógenos naturales o sintéticos, a la progesterona o la genisteína (10).

Se ha reportado recientemente, que la mayoría de los ovocitos que se pierden durante el proceso de separación de los componentes celulares de los nidos, mueren por mecanismos apoptóticos regulados por la familia de proteínas Bcl-2, cuyos miembros pueden tener efectos antiapoptóticos (Bcl-2, Bcl-xLong) o proapoptóticos (Bax, Bod, Bcl-xShort) en el desarrollo folicular (11,12).

Después de este periodo de muerte celular, las células sobrevivientes se reorganizarán para formar los primeros folículos primordiales (2). Estos folículos están constituidos por un ovocito primario rodeado de una capa de células granulosas aplanadas (13), el ovocito en estos folículos, ha iniciado la primera división meiótica y queda detenido en la etapa de diploteno de la profase I de la meiosis. La reserva de folículos primordiales es un importante determinante de la vida media reproductiva en las hembras (6), ya que una vez que se ha agotado, disminuye y desaparece el ciclo menstrual, cesa la reproducción y las mujeres entran al periodo de la menopausia (14).

La transición de folículo primordial a folículo primario (primera detención meiótica), puede durar meses e incluso años en el caso de los mamíferos; durante este proceso de transición, las células granulosas planas que rodean al ovocito en el folículo primordial, proliferan, formando una o dos capas y se transforman ahora en células cúbicas dando lugar a un folículo primario. Este periodo de transición esta regulado por la proteína morfogenética ósea-4 (BMP-4) y el factor de las células troncales (c-kit). El desarrollo de los folículos primarios y del resto de los folículos en crecimiento, se llevará a cabo por una constante interacción y balance entre diversos factores promotores de la sobrevivencia folicular tales como la FSH, el factor de crecimiento tipo insulínico-I (IGF-I), c-kit y el GDF-9 entre otros, y factores que promueven la muerte celular, tales como las proteínas Bax, bajos niveles de FSH y la baja respuesta de las células granulosas a esta hormona.

COMPONENTES CELULARES DE UN FOLÍCULO

Las células granulosas forman parte del folículo ovárico y proveen un soporte físico y un mi-

croambiente adecuado para el mantenimiento y desarrollo del ovocito. Al avanzar el desarrollo folicular, estas células presentarán cambios morfológicos y fisiológicos.

En los folículos primarios, las células granulosas son independientes de la acción de las hormonas gonadotropas (FSH y LH) y no producen hormonas esteroides. Más tarde, en los folículos secundarios, se incrementa el número de receptores para ambas gonadotropinas regulándose la síntesis de estradiol y progesterona.

Los receptores para FSH, se localizan en la membrana de las células granulosas, mientras que los receptores para la LH están presentes en la membrana de las células granulosas y de la teca folicular.

Ambos receptores están acoplados a proteínas G y estimulan la producción de AMPc, iniciándose la activación de las cascadas de señalización intracelular, en las que participa la proteína cinasa dependiente de AMPc (PKA), que estimularán la síntesis de 17 β -estradiol, progesterona y andrógenos, respectivamente.

En la etapa de folículo secundario a folículo terciario o antral, se incrementa el número de capas de células granulosas por la actividad del factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento insulínico (IGF) y a la hormona antimulleriana (AMH), los cuales estimulan la proliferación de estas células (6).

En el folículo terciario, las células granulosas presentan una disminución en el número de receptores a FSH y un incremento en los receptores a LH, produciéndose un decremento en la concentración de estradiol y un aumento en la síntesis de progesterona. Estos cambios, preparan al folículo para la posterior expulsión del ovocito durante la ovulación.

El aumento en los niveles de LH previos a la ovulación, estimulan la secreción de ácido hialurónico, de dos proteínas de unión al ácido hialurónico (HA) conocidas como: proteína de unión a HA derivada de suero (SHAP) y la proteína del factor de necrosis tumoral(TNF- α)-estimulado gen 6 (TSG-6) y la activación del gen de la ciclo-oxigenasa-2 (COX-2), necesaria para la formación de prostaglandinas. El receptor de progesterona, también se activa por el aumento en la concentración de LH y aparentemente es necesario para la producción de algunas proteasas que participan en la ruptura del folículo durante la ovulación. El ácido hialurónico y las proteínas de unión a HA, así como el gen COX-2, regulan la expansión de las células cumulares que rodean al ovocito lo cual es necesario para la ovulación. Los niveles elevados de LH estimularán la activación de genes

y la producción de proteínas que promoverán el rompimiento del folículo y su posterior reorganización en el cuerpo lúteo. El ovocito expulsado durante la ovulación, concluirá la primera división meiótica e iniciará la segunda división, quedando detenido en la metafase II. El ovocito ahora secundario, terminará la segunda división meiótica en el momento de la fecundación.

Otro componente del folículo ovárico son las células de la teca folicular, que no están presentes en el folículo primordial ni en etapas tempranas del folículo primario. La proliferación y diferenciación de estas células, es estimulada por c-kit y el GDF-9 producidos por las células granulosa (14). Las células de la teca, proporcionan un soporte estructural, un aporte sanguíneo y producen andrógenos por acción de la LH.

Al avanzar el desarrollo, la teca folicular se diferencia en dos capas, la teca interna muy vascularizada y con presencia de células esteroideogénicas y la teca externa, constituida de células no esteroideogénicas con poca vascularización y localizada entre la teca interna y el estroma interfolicular. Inicialmente las células tecales de ambas capas, al igual que las células granulosa, son independientes de la acción de las gonadotropinas y no son células productoras de hormonas esteroideas (13). Al avanzar el desarrollo folicular, estas células responden a la LH en el folículo secundario (preantral) y presentan enzimas que participan en la formación de hormonas esteroideas como los andrógenos (13). Los andrógenos producidos por las células tecales, son transportados a las células granulosa, donde el complejo enzimático del citocromo p450 aromatasa los convierte en estrona y 17β -estradiol. Las células de la teca folicular, al igual que las células granulosa y el ovocito, poseen receptores a andrógenos, lo cual indica que la producción de andrógenos se basa en un sistema muy organizado entre ambos tipos celulares, sin la participación del ovocito, al comprobarse que la producción de andrógenos y la subsecuente producción de estradiol, no es afectada en ovarios que carecen de ovocitos (15). Aunque no está bien establecido el papel de los andrógenos en la foliculogénesis, se ha comprobado que la inactivación de receptores a andrógenos en hembras de roedores, produce falla prematura ovárica, indicando la importancia de estas hormonas durante el desarrollo folicular.

CAMINO A LA OVULACIÓN

Una vez establecido el destino de sobrevivencia del folículo primordial y del folículo primario, la interacción entre el ovocito, las células granulosa y

la teca folicular, así como la presencia de señales endócrinas proporcionadas principalmente por la FSH, son vitales para alcanzar las siguientes etapas del desarrollo folicular. Durante este proceso, las hormonas gonadotropas LH y FSH ejercen su acción sobre las células de la granulosa y las células de la teca, estimulando la síntesis de estrógenos, andrógenos y progestágenos necesarios para la proliferación celular, el establecimiento de caracteres sexuales primarios y secundarios y en caso de ocurrir la fecundación, para el mantenimiento de la preñez.

La penúltima etapa del desarrollo folicular (de folículo antral a folículo preovulatorio), se caracteriza por ser dependiente a las hormonas FSH y LH. Se ha propuesto que ambas hormonas, incrementan la resistencia de las células granulosa al proceso de apoptosis en algunos mamíferos. Aunque los mecanismos encargados de este proceso, no se conocen detalladamente, se ha demostrado que en estas etapas del desarrollo folicular, se produce un aumento en el número de receptores a LH y una elevación de los niveles de AMPc, que activa a la proteína cinasa dependiente de AMPc (PKA), incrementando la expresión de Bcl-2 y Bcl-xLong, proteínas que tienen un papel antiapoptótico en el ovario. Además en la etapa de folículo preovulatorio, se ha propuesto a la progesterona como un factor de sobrevivencia en las células granulosa de ratón (11).

Aunque se conoce poco del papel de las células de la teca en la regulación de la sobrevivencia folicular, se ha demostrado que estas células producen el factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), que suprime la apoptosis en cultivos de folículos preantrales y su expresión es estimulada por el tratamiento con gonadotropinas. Se sugiere que la interleucina- 1β , actúa sobre las células de la teca, estimulando la producción de factores de sobrevivencia que pueden involucrar al óxido nítrico.

Aunque se ha demostrado la presencia de Bcl-2 y Bcl-Long en las células de la teca folicular, existe poca información sobre su regulación y los mecanismos de sobrevivencia presentes en este tejido (11).

CAMINO A LA MUERTE CELULAR

En el ovario se reconocen tres periodos de muerte celular, el primero durante la migración de las CGs a la cresta urogenital, el segundo durante la separación de los nidos de CGs y formación de los folículos primordiales y el tercero durante la etapa posnatal cuando se forman folículos primarios, secundarios y terciarios o antrales. El resultado

de estos periodos de muerte celular es que de las 1000 a 2000 células germinales primordiales (CGP) que inicialmente colonizan las crestas urogenitales y que proliferan activamente para dar lugar a 7×10^6 ovocitos, reducen su número entre la mitad de la gestación y el nacimiento a 700,000 ó 1,000,000 y después del nacimiento se siguen perdiendo ovocitos hasta llegar a 300,000 ó 400,000 cuando la mujer entra a la pubertad (8, 12).

El elevado porcentaje de muerte celular en el ovario durante etapas prenatales y después del nacimiento en el humano y en roedores, está relacionado con la activación del mecanismo de apoptosis considerado como un proceso activo de gran consumo de energía regulado por varias proteínas intracelulares llamadas caspasas. Las células programadas para entrar en apoptosis, sufren cambios en la membrana celular, fragmentación nuclear, condensación de la cromatina y degradación del DNA.

En el ovario la sobrevivencia de las ovogonias que forman cúmulos, en los folículos primordiales y en los folículos primarios, se cree esta determinada principalmente por factores de sobrevivencia derivados del ovocito (11), mientras que en etapas más avanzadas del desarrollo folicular, la muerte del folículo o atresia folicular, se debe en su mayoría a la incapacidad de las células somáticas del ovario para responder a señales de sobrevivencia provenientes de las células de la teca, células granulosas y del propio ovocito (11, 12). En algunos modelos experimentales se ha demostrado que las gonadotropinas participan en el mantenimiento de la sobrevivencia celular. Estas hormonas suprimen la expresión de Bax, Apaf-1 y de la caspasa 3, relacionadas con señales apoptóticas y regulan la actividad de miembros de la familia de proteínas tales como Bcl-2 y Bcl-xLong (11), que fueron las primeras en describirse en las células granulosas con propiedades inhibitorias de la apoptosis. Aunque los mecanismos específicos de acción de la familia de proteínas antiapoptóticas, Bcl-2 son variables, se sabe que actúan a nivel mitocondrial bloqueando las señales apoptóticas reguladas por la proteína Bax, que induce la liberación de citocromo C de las mitocondrias y que participa en la activación de la cascada de señalización de caspasas que inducirán la muerte por apoptosis.

Las proteínas Bcl-2 controlan la integridad de la membrana mitocondrial previniendo la liberación de citocromo C. La importancia de ambas proteínas durante el desarrollo folicular se hace evidente al demostrarse que en ratones deficientes de Bcl-2, se presenta una disminución en el número de folículos al nacimiento y que la sobreexpresión de esta proteína está relacionada con una disminución de la apoptosis en la atresia folicular. En cambio, los ratones deficientes de la proteína Bax, presentan folículos anormales con un excesivo número de células granulosas. A lo largo del desarrollo folicular se ha observado que la expresión de Bax, se encuentra aumentada en el ovario de mamíferos, mientras que Bcl2 se encuentra en niveles bajos (12), se ha propuesto que ambas proteínas, forman parte de un sistema que favorece o inhibe la sobrevivencia de las células en el ovario, dependiendo del nivel de expresión de las mismas a lo largo del desarrollo folicular. Además de Bax y Bcl-2, existen otras proteínas cuya participación en el destino de la sobrevivencia o muerte folicular han sido descritas (16) (Tabla I).

CONCLUSIONES

La progresión del crecimiento folicular desde la aparición de los nidos de ovogonias, hasta la ovulación, implica el mantenimiento de un nivel apropiado de señales de sobrevivencia intra y extracelulares, producidas por el ovocito y las células somáticas del ovario, que contrarrestan la acción de factores proapoptóticos que favorecerán la pérdida de un gran número de ovocitos y de folículos a lo largo de su desarrollo. La muerte por apoptosis puede ser iniciada en las células germinales o en las células somáticas, dependiendo de la etapa de organización folicular y es considerada un proceso de selección que asegura la liberación de gametos viables para la fecundación (11) (Fig. 3).



AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Marco Antonio Juárez Oropeza por la revisión detallada de la primera versión del artículo.

TABLA I

Moléculas que promueven la muerte o la sobrevivencia de los ovocitos, células de la teca y la granulosa en el desarrollo folicular. IFN= interferón, c-Myc= celular-mielocitomatosis, PGF2= prostaglandina-F2, par-4=respuesta de la apoptosis en la próstata-4, NAIP= proteína inhibidora de apoptosis neuronal, AHR= receptor para aril hidrocarburo, NT=neurotropinas; NOBOX=genes "homeobox" del ovario de recién nacida; IGF-1 factor de crecimiento tipo insulínico-1; SCF= Factor de células troncales; XIAP= proteína inhibidora de apoptosis ligada a al cromosoma X; IAP= familia de inhibidores de apoptosis; GDF-9= Factor de crecimiento y diferenciación-9; Apaf-1= factor de activación apoptosis-proteasa-1; TRAF= factores de activación transcripcional (modificado de la referencia 16).

Bcl-2	Pro-sobrevivencia	Interacción con Apaf-1/caspasas/Bax
Bcl-x	" "	Interacción con Bcl-2/Mcl-I/Bax/c-Myc
Mcl-1	" "	Interacción con Bcl-2/ Bax/Mcl-I/citocromo c Interacción con Bcl-2/Mcl-I/Bax/c-Myc
Bcl-XL	" "	Interacción con Mcl-1/Apaf-1/caspasa-9
Boo		
TRAIL	" "	Interacción TRAIL/TRAIL
TVB	" "	Interacciones con receptores y dominios de muerte
GATA-4	" "	Interacción gonadotropinas/GATA-4
GATA-6	" "	Interacción gonadotropinas/GATA-4
C-kit	" "	Interacción con SCF
SCF	" "	Interacción con c-kit
IAP	" "	Interacción con caspasas
XIAP	" "	Interacción XIAP/FSH/NFκβ
Integrinas (α6,β y β4)	" "	Interacción con otras proteínas de la matriz extracelular
NFκβ	" "	Inhibidores da caspasas e interacción con moléculas de sobrevivencia
Survivin	" "	Inhibición de caspasas
Gonadotropinas (FSH y LH)	" "	Interacción BAX/Apaf-1/Fas/p53
Inhibina	" "	Desconocida
Activina	" "	Desconocida
NAIPS	" "	Interacción con gonadotropinas
TGFβ1, β2, β3, βRII	" "	Interacción SMAD/factores de transcripción
GDF-9	" "	Interacción con c-kit/inhibina-α (foliculogénesis)
BMP	" "	Desconocida
Smad 2,4	" "	Interacción con reguladores transcripcionales
IGF	" "	Interacción con proteínas de unión a IGF
NTS	" "	Interacción con el receptor de la cinasa Trkβ
NOBOX	" "	Interacción con GDF-9
AHR	" "	Interacción con hidrocarburos policíclicos aromáticos
AMH	" "	Desconocida
Bax	Pro- apoptóticos	P53/Bcl-2/Bcl-XL/c-Myc
Bok	" "	Interacción con Bok/citocromo c
Bad	" "	Interacción con Bad/factores de sobrevivencia
Bak	" "	Ruptura de Boo-Apaf-1
Bik	" "	Ruptura de Boo-Apaf-1
TNF-α	" "	Interacción caspasa-Bcl-2, TNF/TNFR1/transductores intracelulares
Fas y FasL	" "	Interacción con proteasas de cisteína/ICE/caspasas/ gonadotropinas
Caspasas	" "	interacción con Apaf-1/transductores intracelulares
P53	" "	Interacciones Bcl-2/bax/AMPC
c-Myc	" "	Interacción con Bcl-2/c-Myc
Apaf-1	" "	Interacciones con citocromo C/caspasa 9/Boo
Endotelinas	" "	Unión a receptores acoplados a proteínas G
Par-4	" "	Smad/factores de transcripción/co represores nucleares
Granzima B	" "	Permite que señales apoptóticas evadan la mitocondria
PGF2	" "	Desconocida

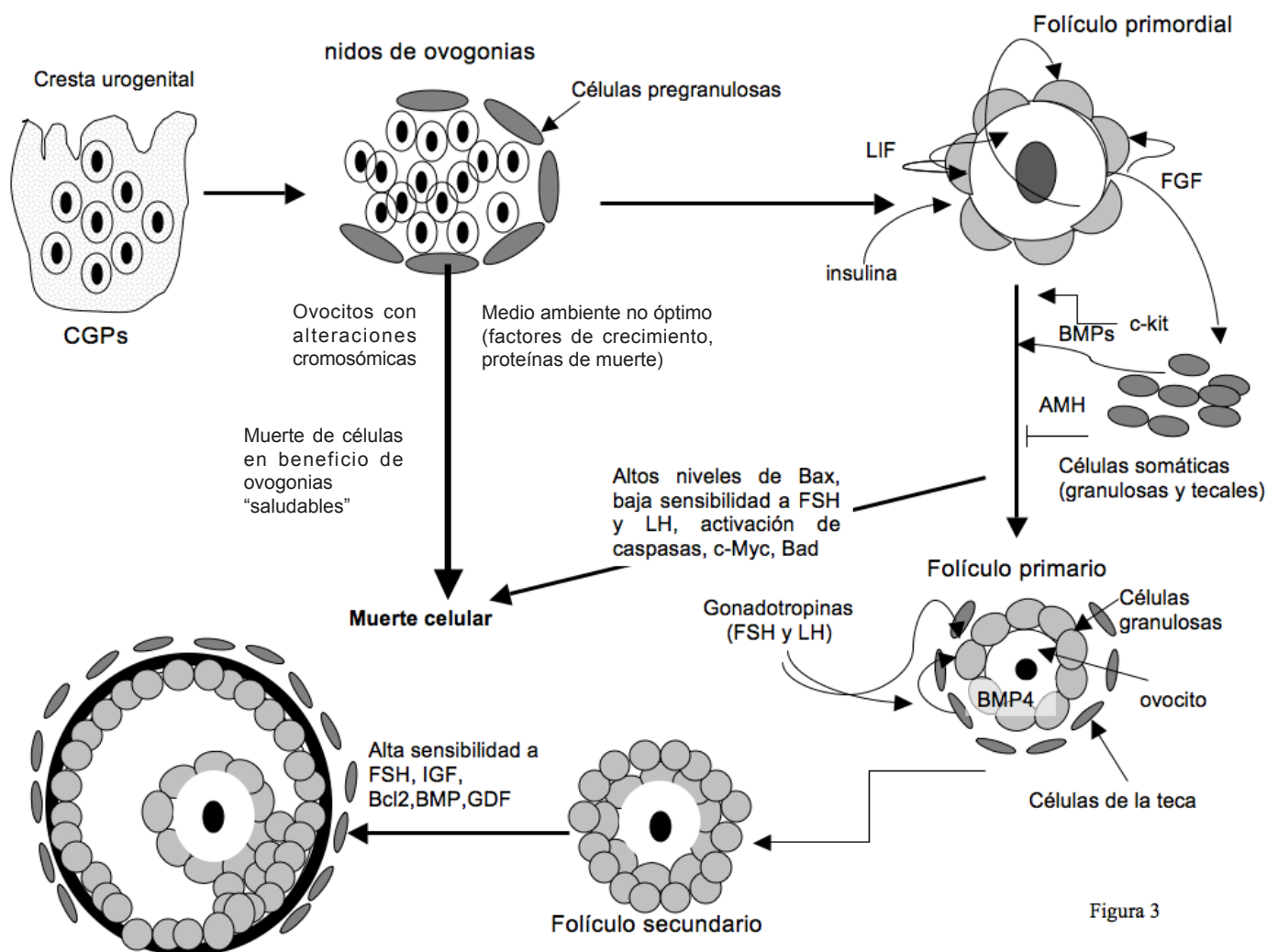


Figura 3

Figura 3. Secuencia de eventos que ocurren durante el desarrollo folicular, desde el establecimiento de las CGPs en las crestas urogenitales, la formación de nidos de ovogonias y la posterior formación de folículos primordiales, primarios, secundarios y antrales y su relación con diferentes proteínas y hormonas producidas por las células somáticas y/o germinales. Estos factores son determinantes para el establecimiento del folículo y para la liberación de gametos viables para la fecundación (modificado de la referencia 14).

REFERENCIAS

1. Pepling ME and Spradling AC (2001) Mouse ovarian germ cell cysts undergo programmed breakdown to form primordial follicles. *Dev Biol.* 234:339-351.
2. Tingen C, Kim A, Woodruff TK. (2009) The primordial pool of follicles and nest breakdown in mammalian ovaries. *Mol Hum Reprod.* 15:795-803.
3. Motta PM, Makabe S, Nottola SA. (1997) The ultrastructure of human reproduction. I. The natural history of the female germ cell: origin, migration and differentiation inside the developing ovary. *Hum Reprod Update.* 3(3):281-95.
4. Richards JS, Pangas AS (2010) The ovary: basic biology and clinical implications. *J Clin Invest.* 120(4):963-972.
5. Richards JS, Pangas AS (2010) New insights into ovarian function. *Fertility control. Handbook of experimental pharmacology,* 198: 3-27.
6. Nilsson EE, Schindler R, Savenkova MI, Skinner M (2011) Inhibitory actions of anti-müllerian hormone (AMH) on ovarian primordial follicle assembly. *PLoS one* 6(5) e20087.
7. Bristol-Gould SK, Kreeger PK, Selkirk CG, Kilen SM, Cook RW, et al. (2006) Postnatal regulation of germ cells by activin: the establishment of the initial follicle pool. *Dev Biol.* 298:132-148.
8. Hartshorne GM, Lyrakou S, Hamoda H, Oloto E, Ghafari F (2009) Oogenesis and cell death in human prenatal ovaries: what are the criteria for oocyte selection?. *Mol Human Reprod.* 15 (12):805-809.
9. Iguchi T, Kamiya K, Uesugi Y, Sayama K, Takasugi N (1991) In vitro fertilization of oocytes from polyovular follicles in mouse ovaries exposed neonatally to diethylstilbestrol. *In vivo (Athens, Greece)* 5:359-363.
10. Chen Y; Jefferson WN; Newbold RR, Padilla-Banks E; Pepling ME. (2007) Estradiol, progesterone and genistein inhibit oocyte nest breakdown and primordial follicle assembly in the neonatal mouse ovary in vitro and in vivo. *Endocrinology.* 148(8):3580-3590.
11. Johnson AI (2003) Intracellular mechanism regulating cell survival in ovarian follicles. *Animal Reprod Sci.* 78:185-201.
12. Albamonte MI, Albamonte MS, Stella I, Zuccardi L, Vitullo AD (2013) The infant and pubertal human ovary: Balbiani's body-associated VASA expression, immunohistochemical detection of apoptosis-related BCL2 and BAX proteins, and DNA fragmentation. *Human Reprod.* 28(3):698-706.
13. Young JM, McNeilly AS (2010) Theca: the forgotten cell of the ovarian follicle. *Reproduction.* 140:489-504.
14. Skinner MK (2005) Regulation of primordial follicle assembly and development. *Human Reprod.* 11(5):461-471.
15. Li Mo, Schatten Heide and Sun Quin-Yuan. (2009) Androgens receptor's destiny in mammalian oocytes: a new hypothesis. *Molecular Human Reproduction.* 15(3):149-154.
16. Hussein MR (2005) Apoptosis in the ovary: molecular mechanism. *Hum Reprod Update.* 11:162-177.

PARTICIPACIÓN DE LAS BOMBAS DE CALCIO DEL RETÍCULO ENDOPLÁSMICO EN EL CÁNCER*

Lucía Flores Peredo, Gabriela Rodríguez y Ángel Zarain Herzberg

Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM, México D.F.

Correo E: zarain@unam.mx

RESUMEN

El ión calcio (Ca^{2+}) es un segundo mensajero que regula diferentes procesos como son la diferenciación, el crecimiento y la muerte celular, por lo cual la desregulación en el manejo de Ca^{2+} intracelular influye de forma importante en el desarrollo de procesos neoplásicos. Las ATPasas de Ca^{2+} del retículo sarco/endoplásmico (SERCA) son fundamentales para mantener la homeostasis intracelular de Ca^{2+} al bombear Ca^{2+} dentro de los retículos sarcoplásmico y endoplásmico. Recientemente se han reportado alteraciones en la expresión de las bombas SERCA en diferentes tipos de cáncer en: boca, pulmón, colon, estómago, sistema nervioso central, tiroides, mama y próstata. Dichas alteraciones correlacionan con el grado histológico de los tumores, indicando su utilidad como marcadores del pronóstico y evolución de la enfermedad. Entre las causas de la desregulación en la expresión de las bombas SERCA se han encontrado mutaciones puntuales, hipermetilación del promotor, así como la alteración de vías de señalización dependientes de calcio.

PALABRAS

CLAVE:

SERCA, calcio, cáncer, diferenciación celular.

ABSTRACT

The calcium ion (Ca^{2+}) is a second messenger that regulates different processes such as differentiation, growth and cell death, by which Ca^{2+} handling deregulation influences significantly the development of neoplastic processes. The Ca^{2+} -ATPases from the sarco/endoplasmic reticulum (SERCA) are fundamental for maintaining intracellular Ca^{2+} homeostasis by pumping Ca^{2+} into the sarcoplasmic and endoplasmic reticulum. Recently, have been reported alterations in the expression of SERCA pumps in different types of cancer: mouth, lung, colon, stomach, central nervous system, thyroid, breast, and prostate. These changes correlated with the histological grade of tumors, indicating its usefulness as markers of prognosis and evolution of the disease. Among the causes of the deregulation of the expression of the SERCA pumps are point mutations, hypermethylation of the promoter, as well as alteration of calcium signaling pathways.

KEY WORDS:

SERCA pump, calcium, cancer, cellular differentiation.

INTRODUCCIÓN

El ión calcio (Ca^{2+}) funciona como segundo mensajero en diversos procesos celulares como son la contracción muscular, la diferenciación, la proliferación, la apoptosis, el estrés oxidativo; así como la síntesis, procesamiento y plegamiento de proteínas. Su participación en procesos tan diversos, se da a través de gradientes de concentración del catión entre los diferentes compartimentos celulares. En células en reposo, la concentración

de Ca^{2+} libre en el citoplasma ($[\text{Ca}^{2+}]_c$) se mantiene aproximadamente entre 100-200 nM, pero se puede incrementar hasta más de 1 μM a través de la movilización de Ca^{2+} desde los reservorios intracelulares como son el retículo endoplásmico (RE), el retículo sarcoplásmico (en células musculares), el aparato de Golgi, las mitocondrias y los lisosomas, o por la entrada de Ca^{2+} a través de la membrana plasmática desde el medio extracelular (1). El aumento en la concentración de Ca^{2+} así como la duración de dicho estímulo constituye la señal

*Aceptado: diciembre de 2013

para diversos procesos como son la proliferación, diferenciación y muerte celular. De tal forma, la función normal de las células exige un sistema de proteínas que se encarguen de retornar la $[Ca^{2+}]$ a niveles basales una vez pasado el estímulo, por lo tanto, la alteración en la homeostasis de Ca^{2+} incide en procesos celulares relevantes en el desarrollo de tumores.

LAS BOMBAS DE CALCIO SERCA

El RE es el reservorio más importante de Ca^{2+} dentro de la célula. La función de la ATPasa de Ca^{2+} del retículo sarco/endoplásmico (SERCA por sus siglas en inglés, "Sarco/Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase") es mantener concentraciones bajas de este catión en el citoplasma de todas las células. Las bombas SERCA son enzimas que acoplan la hidrólisis de una molécula de ATP para realizar el transporte activo de dos iones de Ca^{2+} hacia el interior del RE. Estas bombas muestran un alto grado de conservación entre especies, en humanos las isoformas de SERCA son codificadas por tres genes: *ATP2A1*, *ATP2A2* y *ATP2A3*, cada uno de los cuales da origen a diferentes isoformas de la proteína (SERCA1a y b; SERCA2a-c; SERCA3a-f, respectivamente) como resultado del empalme alternativo del RNAm y cuya expresión se modula de forma tejido específica y dependiendo del estadio del desarrollo (2). Las isoformas SERCA1a y SERCA1b se expresan exclusivamente en músculo esquelético de contracción rápida. La isoforma SERCA2a se expresa principalmente en cardiomiocitos y en músculo esquelético de contracción lenta, mientras que la isoforma SERCA2b tiene expresión ubicua. Las isoformas SERCA3a-f se expresan tanto en células musculares y no musculares, mostrando abundante expresión en células epiteliales, endoteliales, del sistema hematopoyético así como en el sistema nervioso central (SNC).

Las bombas SERCA son mediadores esenciales de las vías de señalización por Ca^{2+} tanto en células excitables como en no excitables. La entrada de Ca^{2+} desde el espacio extracelular activa la liberación del mismo desde el RE, el incremento en la $[Ca^{2+}]_c$ resulta en la activación de vías de señalización celular. Las bombas SERCA restituyen la dinámica del almacén de Ca^{2+} al retornarlo al RE, manteniendo así concentraciones bajas de éste catión en el citoplasma de las células tras la estimulación celular.

La inhibición directa de la actividad de las bombas SERCA ha demostrado que puede conducir a diferentes fenotipos, conforme al tipo celular en el que se inhiba su actividad, por ejemplo, induce la proliferación celular independiente de factor

de crecimiento, induce la activación de linfocitos, promueve un incremento en la producción de partículas virales de VIH, lleva a estrés del RE (vía que conduce a muerte celular programada o apoptosis a causa del vaciado del reservorio), induce el arresto del crecimiento o bien la diferenciación celular (3-5).

PARTICIPACIÓN DE LAS BOMBAS SERCA EN EL CÁNCER

Se han reportado mutaciones de las bombas de calcio SERCA en varios tipos de tumores cancerosos. En particular, se han identificado mutaciones en los genes *ATP2A2* y *ATP2A3*, así como disminución en la expresión de las proteínas SERCA2 y SERCA3 que codifican estos genes, por lo que se ha propuesto una participación importante de las bombas de calcio SERCA en la promoción y mantenimiento de distintas neoplasias como cáncer de colon, estómago, cavidad oral, SNC, tiroides, próstata, mama y posiblemente de otras células malignas (6-11).

En 2004, el análisis de mutaciones en el gen *ATP2A2* en muestras de 52 pacientes con cáncer oral, en 32 pacientes con lesiones pre malignas del mismo tipo celular y de 8 líneas celulares derivadas de éste tipo de cáncer, se identificó solamente una delección de 12 pares de bases en una de las líneas celulares, la cual condujo a un desfase en el marco de lectura a partir del exón 14 de la secuencia codificante, afectando al dominio de unión del ATP de la enzima. El análisis de los niveles de expresión del RNAm y proteína de SERCA2, identificó una disminución significativa entre los pacientes con cáncer. Los autores identificaron hipermetilación de la región promotora del gen *ATP2A2*, en aquellas muestras con baja expresión del gen, restableciendo su expresión mediante tratamiento con 5-azacitidina, un agente desmetilante del DNA. En suma, los autores postularon la posible función de *ATP2A2* como gen supresor de tumores, donde la disminución en su expresión contribuye de forma temprana al desarrollo de cáncer oral (8).

Con el fin de establecer una correlación entre las alteraciones sobre el gen *ATP2A2* y el desarrollo de cáncer, en 2006, el grupo de Korosec (12) estudió la frecuencia de mutaciones en éste gen en muestras de 208 pacientes eslovenos con cáncer de colon y pulmón. Se detectaron mutaciones en 9.6% de los pacientes, y además 5 de ellos tuvieron más de una mutación en el gen *ATP2A2*. Se reportaron 13 mutaciones diferentes: 2 de sentido equivocado (sustitución de una base nitrogenada en el DNA que origina un nuevo triplete que codifica un nuevo aminoácido),

2 deleciones en regiones intrónicas, 1 inserción en un intrón, 8 mutaciones puntuales (2 de ellas en región codificante), 3 en intrones y 3 en el promotor del gen. De las 13 diferentes alteraciones reportadas, solo 2 causaron un cambio en la secuencia de aminoácidos del gen *ATP2A2*; 11 de las mutaciones se hallaron en línea germinal y solo 2 en células somáticas, éstas últimas en región codificante. Además, en el estudio se encontró disminución o ausencia de la expresión de la proteína SERCA2 en 9 muestras diferentes con alguna de las mutaciones reportadas, incluso aquellas que se encontraron en intrones. Los autores identificaron asociación entre la presencia de mutaciones y la disminución en la expresión de SERCA2, sin embargo, concluyen que dichas mutaciones no contribuyen en la susceptibilidad a desarrollar cáncer de colon o de pulmón (12).

En el 2008, el grupo de Korosec (13) amplía la búsqueda de mutaciones al gen *ATP2A3*, estableciendo que las mutaciones en ambos genes *ATP2A2* y *ATP2A3* aumentan la susceptibilidad a desarrollar carcinomas de células escamosas en cabeza y nuca (13). El análisis incluyó 79 pacientes con carcinomas y 124 donadores sanos. En el gen *ATP2A2* se encontraron 4 mutaciones puntuales: 2 en el promotor, 1 en el exón 13 y 1 en el intrón XIX. Tres de estas alteraciones se encontraron en línea germinal y 1 en células somáticas. Las mutaciones en el promotor *ATP2A2* corresponden con las reportadas previamente por el mismo grupo en pacientes con cáncer de colon, así como la del intrón XIX. Además, la mutación en el intrón XIX es común en familias con enfermedad de Darier, un trastorno genético de herencia autosómica dominante, que se caracteriza por una diferenciación anormal de la piel a causa de mutaciones en el gen *ATP2A2*. Ninguna de estas mutaciones modificó la secuencia de aminoácidos, pero las que afectaron la región promotora presentaron expresión reducida de RNAm del gen *ATP2A2*. En el gen *ATP2A3* se encontraron 4 mutaciones diferentes en 7 pacientes con cáncer de cabeza y nuca: 2 mutaciones diferentes de sentido equivocado en el exón 14 y 2 en los intrones III y XX.

La cuantificación de los niveles de expresión de RNAm para SERCA2b y SERCA3a-f, no mostró diferencia entre el tejido afectado y el normal del mismo paciente, pero la comparación entre los diferentes pacientes con o sin mutaciones en los genes *ATP2A2* y *ATP2A3*, identificó una disminución significativa solo en aquellos con mutaciones en el promotor del gen *ATP2A2*. El resultado anterior llevó a investigar si la disminución en la expresión correspondía a

la hipermetilación de los promotores de los genes *ATP2A2* y *ATP2A3*, sin embargo, no se encontraron cambios (13).

En 2009, el mismo grupo analizó la frecuencia de mutaciones en el gen *ATP2A3* en 275 muestras de pacientes con cáncer en colon, pulmón o en el SNC (14). Se identificaron 5 diferentes mutaciones, todas en línea germinal: 2 mutaciones de sentido equivocado en el exón 14; 2 mutaciones silenciosas (sustitución de una base nitrogenada sin cambio en el aminoácido que codifica el triplete) en los exones 14 y 22; 1 en el intrón VI y ninguna en el grupo control. La frecuencia de mutaciones en los pacientes por tipo de neoplasia fue: 6.2% en cáncer de colon, 7.8% en SNC y 7.3% en cáncer de pulmón. La mayoría de las mutaciones se encontraron en el exón 14, 15 de las 19 mutaciones detectadas, que además corresponden con el dominio de fosforilación de la bomba SERCA3. También se identificaron 13 diferentes polimorfismos, pero su frecuencia no difiere con los individuos control. Los niveles de expresión de RNAm del gen *ATP2A3* no varían significativamente entre tejidos con cáncer y su contraparte no afectada, ni entre individuos. De los pacientes con alguna mutación sólo se determinó el nivel de expresión en 2 de ellos, en la correspondiente a una mutación en el intrón VI se encontró reducción en la expresión tanto de RNAm como de proteína, que los autores atribuyen a que dicha mutación altera el corte y empalme del RNAm. El análisis del estado de metilación del promotor del gen *ATP2A3* no reveló ningún cambio entre los pacientes con los diferentes tipos cáncer. Los autores concluyen que la ausencia de mutaciones somáticas sobre el gen *ATP2A3* indica que éste gen no funciona como supresor tumoral pero que la expresión incompleta del mismo, es suficiente para modificar el ambiente celular y tisular que predispone al desarrollo del cáncer. Además, estos estudios sugieren que las mutaciones en los genes que codifican las bombas SERCA constituyen eventos tempranos en el proceso carcinogénico.

La expresión selectiva de las diferentes isoformas SERCA en las células, aunados con la regulación alterada en la $[\text{Ca}^{2+}]_c$ producto de las mutaciones o de la disminución en su expresión identificadas en diferentes neoplasias, puede favorecer la proliferación y/o mecanismos adaptativos para la supervivencia y resistencia a la apoptosis, promoviendo o sosteniendo el desarrollo de cáncer. Las alteraciones de las bombas SERCA encontradas en los diferentes tipos de cáncer se resumen en la Tabla 1.

La evidencia directa entre la deficiencia de la

TABLA I

Resumen de las alteraciones reportadas en diferentes tipos de neoplasias sobre las bombas de calcio SERCA2 y SERCA3, así como en los genes *ATP2A2* y *ATP2A3* que las codifican.

Tipo de Cáncer	Isoforma alterada	Hallazgo	Tipo de muestra analizado	Efecto de la alteración
Oral	SERCA 2 ↓	Mutaciones y metilación del promotor	Muestras de pacientes y líneas celulares	Evento temprano en el desarrollo de las neoplasias
Carcinoma de células escamosas	SERCA 2 ↓	Ratón transgénico <i>Atp2a2</i> ^{+/-}	Carcinomas: lengua, mucosa, oral, esófago, estómago, pene, ano, vagina	Haploinsuficiencia de SERCA2 suficiente para favorecer el desarrollo de tumores
Tiroides	SERCA 2 ↓	En tejido normal expresión abundante	Líneas celulares y tejido normal de rata	Aumenta el potencial maligno
Mama	SERCA 3 ↓	Disminución de la expresión desde lesiones precancerosas	Muestras de pacientes: lesiones precancerosas y con diferentes grados de malignidad	Marcador temprano de transformación y grado de malignidad
Leucemia granulocítica crónica	SERCA 3 ↓	Diferenciación <i>in vitro</i> con AR aumentan su expresión	Líneas celulares y células aisladas de pacientes	Marcador de la diferenciación mieloide
Pulmón	SERCA 3 ↓	Diferenciación <i>in vitro</i> con SCFAs aumentan su expresión	Muestras de pacientes y líneas celulares	Marcador histoquímico de grado de malignidad. Homeostasis alterada de Ca ²⁺ que promueve la progresión del tumor
Colon, pulmón y SNC	SERCA 2 ↓ o ausente SERCA 3 o normal	Diferentes mutaciones puntuales en línea germinal en ambos genes: <i>ATP2A2</i> y <i>ATP2A3</i>	Muestras de pacientes	La haploinsuficiencia en la expresión de SERCA aumenta la susceptibilidad al desarrollo de cáncer
Colon y estómago	SERCA 3 ↓ o ausente	Diferenciación <i>in vitro</i> con SCFAs aumentan su expresión	Muestras de pacientes y líneas celulares	Marcador histoquímico de grado de malignidad y de estado de diferenciación
Prostata	SERCA 2b ↑	Tratamiento con prolactina disminuye su expresión	Línea de epitelio normal de prostata	Favorece la proliferación

expresión y/o función de las bombas SERCA y la formación de tumores se observó en ratones viejos, heterocigotos para el gen *Atp2a2*. Los ratones heterocigotos (*Atp2a2*^{+/-}) de más de 53 semanas de edad, presentaron una alta incidencia de carcinomas de células escamosas (o epitelio plano) como resultado directo de la haploinsuficiencia (expresión de un solo alelo) del gen *Atp2a2*^{+/-}, que resulta en una disminución en la abundancia de la isoforma SERCA2b (15).

En el ratón, también se ha visto que la tapsigargina, un inhibidor de origen natural irreversible, muy potente y altamente específico de la actividad de la bomba SERCA ya que promueve el desarrollo de tumores con diferentes grados de malignidad sobre la piel del roedor, que correlaciona con el

crecimiento de queratinocitos en cultivo favorecido por tapsigargina (13). Sin embargo, no es claro si estos efectos son por la inhibición parcial de la bomba SERCA2, simulando haploinsuficiencia o a su inhibición completa por el fármaco.

Por otro lado, la expresión de SERCA3 es muy abundante en mucosas y epitelios, sin embargo, se ha visto que disminuye drásticamente hasta incluso hacerse indetectable en carcinomas de mama, colon y mucosa gástrica, estos hallazgos se reportaron tanto en muestras de pacientes como en diferentes líneas celulares (9, 11).

La disminución en la expresión de SERCA2 en líneas tumorales de tiroides y de SERCA3 en líneas de cáncer gástrico y de colon se han asociado principalmente con pérdida de la diferenciación de las

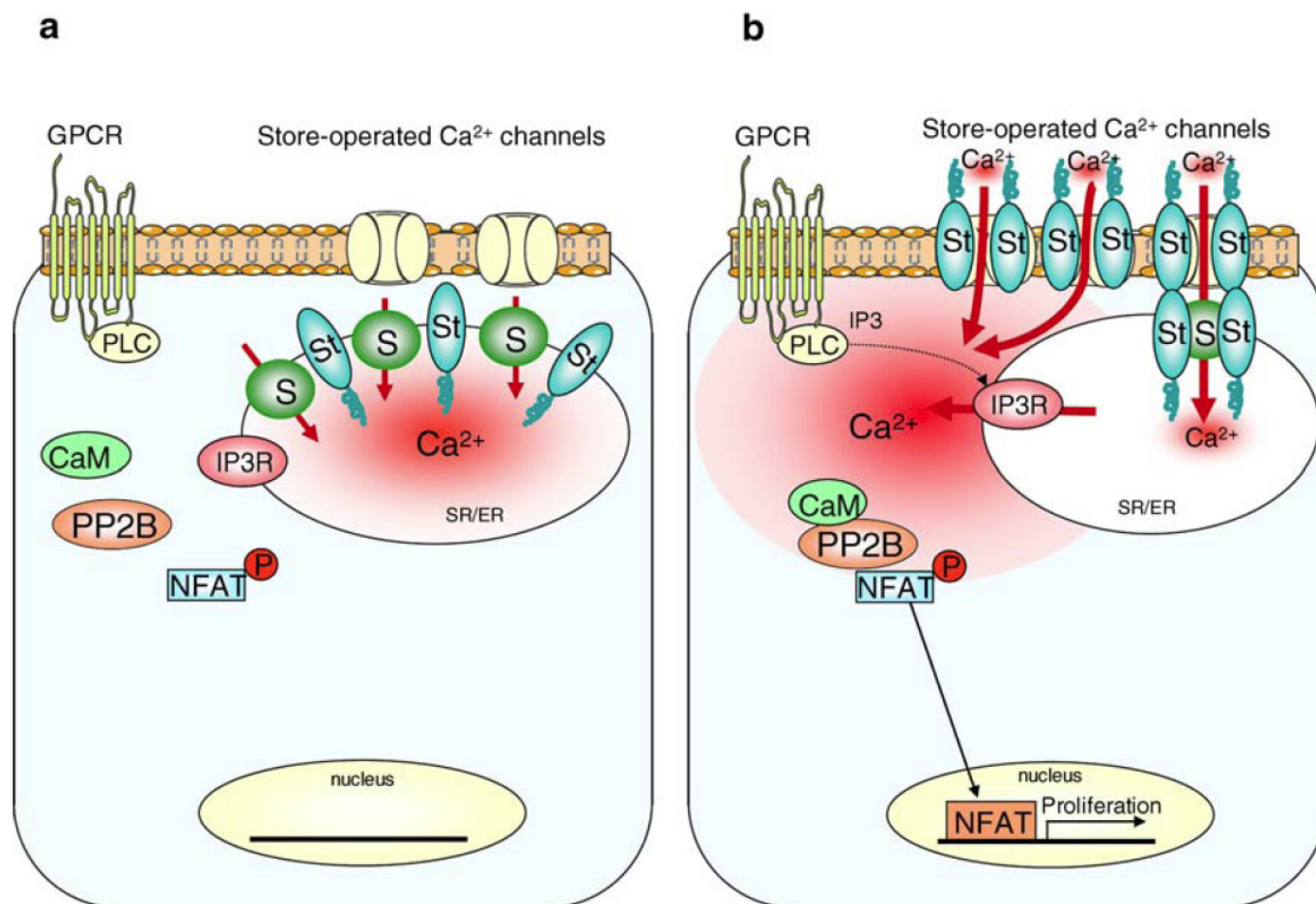


Figura 1. Vía de señalización activada por calcio que regula la proliferación en diferentes tipos celulares. A) Células quiescentes y B) en proliferación. CaM, calmodulina; GPCR, receptor acoplado a proteína G; PLC, fosfolipasa C; PP2B, proteína fosfatasa 2B, también conocida como calcineurina; NFAT, factor nuclear de linfocitos T activados; P, fosfatasa; IP3R, receptor de inositol-1,4,5-trifosfato; S, SERCA (bomba ATPasa de Ca^{2+} del retículo sarco/endoplásmico); SR/ER, retículo sarco/endoplásmico; St, STIM1 (molécula 1 de interacción con el estroma). Tomado de (16).

células cancerosas más que con la transformación neoplásica *per se* (9, 10). También hay evidencia de que la pérdida de la actividad de SERCA y el consecuente vaciado de los depósitos intracelulares induce proliferación en diferentes tipos celulares tanto normales como neoplásicos. La entrada de Ca^{2+} mediante la apertura de canales sensibles al mismo, conducen a la activación del factor de transcripción NFAT (por sus siglas en inglés "Nuclear Factor of Activated T-cells"), cuyos genes blanco conducen a la proliferación y angiogénesis que es la formación de nuevos vasos sanguíneos, relacionados con la diseminación de tumores por el cuerpo (16).

Se propone que la activación de la vía Ca^{2+} /calcineurina/NFAT lleva a un aumento en la proliferación celular a través de un mecanismo que involucra la pérdida o disminución de la actividad de las bombas SERCA y el consecuente vaciado del RE, lo cual activa la entrada de Ca^{2+} desde el espacio

extracelular. La apertura de canales sensibles a Ca^{2+} (SOC, por sus siglas en inglés "Store-Operated Calcium Channels") incrementa la $[\text{Ca}^{2+}]$ intracelular, el cual es detectado por la calmodulina quien a su vez activa a la calcineurina, la cual es una proteína fosfatasa que desfosforila al factor de transcripción NFAT. La translocación de NFAT desfosforilado al núcleo, promueve la expresión de genes específicos relacionados con la proliferación de diversos tipos celulares normales y neoplásicos como por ejemplo ciclinas, c-Fos y c-Jun (ver Figura 1).

El grupo de Crepin (7), reportó que el tratamiento de células inmortalizadas de epitelio normal de próstata, PNT1A, con la hormona prolactina, lleva a un incremento en su tasa de proliferación, un aumento en la expresión de la bomba SERCA2b así como de la $[\text{Ca}^{2+}]$ dentro del RE. El silenciamiento de la expresión de SERCA2b mediante RNAsi (RNA pequeño interferente) produjo una disminución en

la proliferación celular de PNT1A tratadas con prolactina. Por lo tanto, la expresión de SERCA2b y la regulación que ejerce sobre la $[Ca^{2+}]_c$ modulan la proliferación de éstas células (7).

Las bombas SERCA también desempeñan un papel esencial en la síntesis, plegamiento, transporte y secreción de proteínas. La acumulación de proteínas mal plegadas en el RE conduce a la respuesta conocida como estrés del RE el cual lleva al vaciamiento de Ca^{2+} del RE y constituye una señal para la apoptosis. También se ha reportado que la proteína antiapoptótica BCL-2 ejerce su función reduciendo la $[Ca^{2+}]$ del RE por inhibición de la bomba SERCA2 (2, 16).

DIFERENCIACIÓN CELULAR E INDUCCIÓN DE LA EXPRESIÓN DE SERCA3

La expresión de SERCA3 es muy abundante en epitelios, mucosas y en células del linaje hematopoyético, pero además se reporta que su expresión varía a través de los estadios normales de diferenciación. El análisis mediante inmunohistoquímica de biopsias de colon normal mostró la expresión diferencial de SERCA3 a través de las criptas del colon, encontrando menor expresión de SERCA3 en las células madre que ocupan el fondo de la cripta, la cual se va incrementando conforme las células avanzan su grado de diferenciación a lo largo del eje de la cripta hasta llegar a la superficie de la misma donde su expresión es máxima (9).

La pérdida de la diferenciación por la que se caracterizan las células neoplásicas correlaciona con la poca o nula expresión de SERCA3 que se ha encontrado en cáncer de colon, estómago y células leucémicas. Las observaciones anteriores sugieren que la disminución en la expresión de SERCA3 es un evento temprano en el proceso carcinogénico, por lo que podría resultar de utilidad como marcador diagnóstico de varios tipos de cáncer (17).

Por otra parte, la disminución en la expresión de SERCA3 que se encontró en muestras de pacientes y líneas celulares de cáncer de colon y estómago se acentúa conforme aumenta el grado histológico de los tumores, el cual hace referencia a su estado de diferenciación (9). Por lo tanto, el determinar el nivel de expresión de SERCA3 puede ser útil en la clasificación de los tumores e incluso incidir en el pronóstico del paciente según la abundancia en la expresión de ésta proteína.

Experimentos de diferenciación *in vitro* con células tumorales del epitelio intestinal, tratadas con ácidos grasos de cadena corta (SCFAs, por sus siglas en inglés "Small Chain Fatty Acids") como el butirato, mostraron que inducen la expresión de la proteína SERCA3. El butirato, es un producto

natural de la degradación de las fibras de la dieta por las bacterias del intestino, ha sido ampliamente utilizado *in vitro* como inductor de la diferenciación, es uno de los SCFAs más abundantes que se encuentran de forma fisiológica en el lumen del intestino, donde además es la principal fuente de energía para los colonocitos. El incremento en la expresión de SERCA3 es específico ya que la proteína SERCA2b no se altera o disminuye parcialmente tras la diferenciación (9).

El butirato produce cambios morfológicos y bioquímicos, los cuales son reversibles una vez que se remueve del medio de cultivo. El butirato ejerce su efecto a través de la activación de genes específicos, inhibe la actividad de las HDAC (por sus siglas en inglés "Histone Deacetylases"), con lo que la cromatina se relaja y facilita la unión de factores de transcripción sobre el promotor de sus genes blanco para su transcripción. Sin embargo, el perfil de los cambios en la expresión génica después del tratamiento con butirato es heterogéneo. Hay aumento en la expresión de genes de mucina, de proteínas de uniones estrechas y del transportador de monocarboxilatos (MCT1), cada uno relacionado con la formación de un epitelio funcional. Aunque hay aumento en la expresión de genes íntimamente ligados con la proliferación como el oncogen *c-Fos* y la ciclina D3, también se reporta disminución en la expresión del oncogen *c-Myc*, así como de otros genes relacionados con estrés oxidativo como los de la glutatión peroxidasa y la glutatión reductasa. En adición, el butirato previene la activación de genes pro-inflamatorios ya que se ha observado que el tratamiento inhibe la translocación al núcleo del factor de transcripción NF- κ B.

De forma general, el butirato induce la expresión de marcadores de diferenciación celular como la de isoenzimas intestinales, por ejemplo: fosfatasa alcalina, dipeptidil peptidasa IV, sacarasa, isomaltasa y lactasa. En el análisis de expresión de microarreglos de RNAm de individuos sanos tratados con butirato, se han identificado alrededor de 500 genes modulados diferencialmente, en general se ha encontrado activación transcripcional de vías de oxidación de ácidos grasos, cadena transportadora de electrones, estrés oxidativo y apoptosis, así como de genes relacionados con la integridad de los epitelios (18).

El butirato induce el arresto del ciclo celular de forma dependiente de la proteína reguladora p21, promoviendo la diferenciación y finalmente apoptosis. El mecanismo por el cual induce la apoptosis en células epiteliales se relaciona con la expresión de proteínas de la vía del proteasoma e hipofosforilación de la proteína retinoblastoma (Rb) en presencia de butirato. Como parte del mecanismo

de inducción de la diferenciación por butirato, la inhibición de HDAC's es un componente clave, ya que el tratamiento con inhibidores específicos como la tricostatina A, apicidina o vorinostat, también conducen al aumento en la expresión de la bomba SERCA3 (9).

La disminución de la expresión de la bomba SERCA3 en cáncer de colon también se ha relacionado con alteración en la vía de señalización Wnt (por sus siglas en inglés "Wingless"). La inhibición de la vía Wnt/ β -catenina/TCF-4 con una dominante negativa de TCF-4 conduce a la inducción de la expresión de SERCA3 en células de cáncer de colon, demostrando que su expresión está regulada negativamente por la vía Wnt (17).

En los epitelios intestinales existe expresión concomitante de las isoformas de SERCA3 y SERCA2b, sin embargo, cada isoforma posee distinta afinidad por Ca^{2+} , SERCA2b tiene 10 veces mayor afinidad ($K_{0.5}$ de 0.13 μM) que las isoformas de SERCA3 ($K_{0.5}$ de 1.4 μM). A pesar de la baja afinidad por Ca^{2+} de las bombas SERCA3, la velocidad con que hidrolizan ATP es 4 veces mayor al de la isoforma SERCA2b y por lo tanto transportan Ca^{2+} más rápido desde el citoplasma hacia el interior del RE (19, 20).

Se ha propuesto que cada isoforma SERCA maneja las reservas de calcio de forma distinta, SERCA3 se le asocia específicamente con la señalización de Ca^{2+} activada por la liberación del fosfolípido inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3), y la consecuente apertura de los canales de liberación de Ca^{2+} localizados

en la membrana del RE sensibles a este compuesto. En tanto SERCA2b, está relacionada con la cascada de señalización que involucra las funciones constitutivas del RE como síntesis, plegamiento y maduración de proteínas (3).

Se propone que el aumento en la expresión de SERCA3 tras la diferenciación celular implicaría un manejo en la $[\text{Ca}^{2+}]$ por ésta bomba desfavorable para la proliferación celular, promoviendo la diferenciación y por último, la muerte de las células cancerosas. De forma específica, el incremento en la expresión de SERCA3, observado en los modelos de diferenciación con células mieloides y células cancerosas del epitelio intestinal, conduce a un incremento sostenido en la $[\text{Ca}^{2+}]_c$, al disminuir su recaptura tras un estímulo celular, debido a la baja afinidad por Ca^{2+} de SERCA3 (9). Los incrementos en la $[\text{Ca}^{2+}]_c$ son fundamentales para iniciar un programa normal de diferenciación (2, 16).

Por lo tanto, entender los mecanismos que llevan al aumento de la $[\text{Ca}^{2+}]_c$ pueden resultar útiles en la prevención y/o planeación de un tratamiento para neoplasias de origen epitelial así como de células leucémicas con pérdida de la diferenciación. Sin embargo, hay que considerar que la adquisición de un fenotipo más diferenciado no implica necesariamente la pérdida del fenotipo maligno del tumor, por lo que el diseño de una terapia efectiva debe tener como objetivo la muerte de las células transformadas. 

REFERENCIAS

1. Monteith GR, McAndrew D, Faddy HM, Roberts-Thomson SJ (2007) Calcium and cancer: targeting Ca^{2+} transport. *Nat Rev Cancer* 7: 519-530.
2. Brini M, Carafoli E (2009) Calcium pumps in health and disease. *Physiol Rev* 89: 1341-1378.
3. Papp B, Brouland JP, Gelebart P, Kovacs T, Chomienne C (2004) Endoplasmic reticulum calcium transport ATPase expression during differentiation of colon cancer and leukaemia cells. *Biochem Biophys Res Commun* 322: 1223-1236.
4. Launay S, Gianni M, Diomedede L, Machesky LM, Enouf J, Papp B (2003) Enhancement of ATRA-induced cell differentiation by inhibition of calcium accumulation into the endoplasmic reticulum: cross-talk between RAR alpha and calcium-dependent signaling. *Blood* 101:3220-3228.
5. Launay S, Gianni M, Kovacs T, Bredoux R, Bruel A, Gelebart P, Zassadowski F, Chomienne C, Enouf J, Papp B (1999) Lineage-specific modulation of calcium pump expression during myeloid differentiation. *Blood* 93: 4395-4405.
6. Arbabian A, Brouland JP, Apati A, Paszty K, Hegedus L, Enyedi A, Chomienne C, Papp B (2012) Modulation of endoplasmic reticulum calcium pump expression during lung cancer cell differentiation. *FEBS J*:1-11.
7. Crepin A, Bidaux G, Vanden-Abee F, Dewailly E, Goffin V, Prevarskaya N, Slomianny C (2007) Prolactin stimulates prostate cell proliferation by increasing endoplasmic reticulum content due to SERCA 2b over-expression. *Biochem J* 401:49-55.
8. Endo Y, Uzawa K, Mochida Y, Shiiba M, Bukawa H, Yokoe H, Tanzawa H (2004)

- Sarcoendoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase type 2 downregulated in human oral squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 110:225-231.
9. Gelebart P, Kovacs T, Brouland JP, van Gorp R, Grossmann J, Rivard N, Panis Y, Martin V, Bredoux R, Enouf J, Papp B (2002) Expression of endomembrane calcium pumps in colon and gastric cancer cells. Induction of SERCA3 expression during differentiation. *J Biol Chem* 277:26310-26320.
 10. Pacifico F, Ulianich L, De Micheli S, Treglia S, Leonardi A, Vito P, Formisano S, Consiglio E, Di Jeso B (2003) The expression of the sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPases in thyroid and its down-regulation following neoplastic transformation. *J Mol Endocrinol* 30:399-409.
 11. Papp B, Brouland JP (2011) Altered Endoplasmic Reticulum Calcium Pump Expression during Breast Tumorigenesis. *Breast Cancer (Auckl)* 5:163-174.
 12. Korosec B, Glavac D, Rott T, Ravnik-Glavac M (2006) Alterations in the ATP2A2 gene in correlation with colon and lung cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 171:105-111.
 13. Korosec B, Glavac D, Volavsek M, Ravnik-Glavac M (2008) Alterations in genes encoding sarcoplasmic-endoplasmic reticulum Ca^{2+} pumps in association with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 181:112-118.
 14. Korosec B, Glavac D, Volavsek M, Ravnik-Glavac M (2009) ATP2A3 gene is involved in cancer susceptibility. *Cancer Genet Cytogenet* 188:88-94.
 15. Liu LH, Boivin GP, Prasad V, Periasamy M, Shull GE (2001) Squamous cell tumors in mice heterozygous for a null allele of Atp2a2, encoding the sarco(endo)plasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase isoform 2 Ca^{2+} pump. *J Biol Chem* 276:26737-26740.
 16. Lipskaia L, Hulot JS, Lompre AM (2007) Role of sarco/endoplasmic reticulum calcium content and calcium ATPase activity in the control of cell growth and proliferation. *Pflugers Arch* 457:673-685.
 17. Brouland JP, Gelebart P, Kovacs T, Enouf J, Grossmann J, Papp B (2005) The loss of sarco/endoplasmic reticulum calcium transport ATPase 3 expression is an early event during the multistep process of colon carcinogenesis. *Am J Pathol* 167:233-242.
 18. Vanhoutvin SA, Troost FJ, Hamer HM, Lindsey PJ, Koek GH, Jonkers DM, Kodde A, Venema K, Brummer RJ (2009) Butyrate-induced transcriptional changes in human colonic mucosa. *PLoS One* 4:e6759.
 19. Dode L, Andersen JP, Leslie N, Dhitavat J, Vilsen B, Hovnanian A (2003) Dissection of the functional differences between sarco(endo)plasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase (SERCA) 1 and 2 isoforms and characterization of Darier disease (SERCA2) mutants by steady-state and transient kinetic analyses. *J Biol Chem* 278:47877-47889.
 20. Dode L, Vilsen B, Van Baelen K, Wuytack F, Clausen JD, Andersen JP (2002) Dissection of the functional differences between sarco(endo)plasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase (SERCA) 1 and 3 isoforms by steady-state and transient kinetic analyses. *J Biol Chem* 277:45579-45591.

DISEÑO DEL JUEGO JEOPARDY PARA EL APRENDIZAJE EN LA ASIGNATURA DE BIOQUÍMICA*

**Javier Gutiérrez Jiménez, Lorena Mercedes Luna Cazáres y
Sandra Aurora González Sánchez**

Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México.
Correo E: javier.gutierrez@unicach.mx

RESUMEN

El juego de Jeopardy! es un concurso televisivo en el que se hacen preguntas a los participantes sobre diversos temas de cultura general. Uno de los jugadores elige uno de los paneles del tablero y se muestra una pista en forma de respuesta, el concursante debe dar su respuesta en forma de pregunta. Esta modalidad de juego se ha utilizado con fines didácticos; de hecho, la literatura muestra efectos positivos como una mejor cooperación entre los estudiantes, el reforzamiento de los conceptos y un mejor desempeño para la resolución de exámenes. Así, el propósito de este trabajo es mostrar la forma de construir la herramienta didáctica denominada Jeopardy bioquímico basada en el juego Microbial Jeopardy!™ con algunas modificaciones. Para crear la presentación se usó el programa informático Power Point (Microsoft Office, 2007) y como ejemplo se usaron tres tópicos de bioquímica: ácidos nucleicos, proteínas y ADN recombinante.

PALABRAS

CLAVE:

Bioquímica, enseñanza, juego.

ABSTRACT

The Jeopardy! game is a television quiz show in which questions about general knowledge are presented to contestants; they must answer in question form. This game has been used with educational purposes and scientific literature shows evidence about their didactic benefits. The purpose of this work was to show how to construct a ludic didactic tool named The biochemistry Jeopardy, based on the Microbial Jeopardy!™ game with some modifications. A series of slides were created by means of the Power Point software (Microsoft Office, 2007) and three main topics about biochemistry were used as an example: nucleic acids, proteins, and recombinant DNA.

KEY WORDS:

Biochemistry, teaching, game.

INTRODUCCIÓN

La bioquímica estudia la estructura, organización y las transformaciones químicas que ocurren en los seres vivos, por tanto es impensable que un biólogo en formación no posea conocimientos sólidos en esta disciplina; asimismo, los avances de las últimas décadas implican la organización de una gran cantidad de información de tal manera que permita adquirir, a quienes la cursan un conocimiento significativo.

La materia de bioquímica se caracteriza por tener una gran cantidad de contenidos en los programas académicos de asignatura, lo que puede implicar dificultades para su aprendizaje, ya sea

por los aspectos intrínsecos de la disciplina debido a que estudia moléculas y procesos que no es posible ver, por los procesos de razonamiento de los estudiantes o por el tipo de instrucción recibidos, por lo que la enseñanza de la bioquímica es un desafío, ya que el estudiante debe integrar estructuras de conocimiento complejas.

Hasta hace algunos años los libros de texto y los medios masivos de comunicación eran la fuente de información más importante para docentes y estudiantes, mientras que ahora, a partir de la introducción de la computadora y el internet se han propiciado otras formas de enseñanza. Es así que desde hace más de cuatro décadas las computadoras irrumpieron en los escenarios educativos,

*Aceptado: diciembre de 2013

producto del desarrollo y avance tecnológico. Gracias a ello, los profesores tienen mayor flexibilidad en sus posibilidades de estructurar y secuenciar los contenidos con el objetivo de enseñar a los alumnos en una forma más sofisticada para así modelar habilidades cognitivas (1).

Por lo tanto, la construcción del conocimiento bioquímico puede ser facilitada por el uso de las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) pues permiten crear animaciones, tutoriales, ejercicios interactivos, laboratorios virtuales y simulaciones que pueden ayudar a construir representaciones mentales de los fenómenos moleculares. Es así que estos nuevos materiales didácticos pueden ayudar a los alumnos a comprender conceptos abstractos (2). Además, las tecnologías digitales favorecen la creación de ambientes de aprendizaje flexibles que permiten tanto la inclusión de materiales innovadores, como el propiciar la interacción profesor-estudiante y estudiante-estudiante dentro y fuera del aula (3). Es un hecho que la incorporación de la tecnología como medio de comunicación e información es un instrumento indiscutible y hoy en día, necesario para fines educativos (4).

Aun en ambientes virtuales con poca inversión, es decir, utilizando computadoras de escritorio es posible apoyar tres procesos fundamentales en la formación del estudiante: el procesamiento de la información, la interacción y la comunicación.

En la actualidad los alumnos no sólo emplean la computadora con fines recreativos sino también para obtener y manejar información al realizar sus trabajos escolares, lo que refuerza más la idea de que es una herramienta didáctica recomendable para utilizar en el salón de clases. Debido a lo familiarizados que están con este recurso, es idóneo emplearlo para propiciar la enseñanza y el aprendizaje de la bioquímica en el salón de clases mediante el juego (5), es decir, el docente puede emplear una estrategia lúdica creando materiales adecuados a sus objetivos de enseñanza, convirtiéndose en un guía del aprendizaje, más que la única fuente del conocimiento.

Además, una estrategia lúdica permite que cuando los estudiantes aborden temas que presentan dificultad en el aprendizaje, éstos sean mejor asimilados, así como a comprender conceptos abstractos tales como las estructuras moleculares y sus enlaces. También fomenta el trabajo en grupo, lo que puede ayudar a superar dificultades no solo de aprendizaje sino de comunicación, aunado a lo anterior le proporciona mayor protagonismo en su proceso de formación, acorde a las tendencias educativas actuales.

Bajo este contexto, el propósito del presente trabajo es mostrar la manera de construir una estrategia de tipo lúdica para el aprendizaje de la bioquímica, basada en el juego Microbial Jeopardy!™, empleando el programa computacional Power point de Microsoft. Para tal fin, se presentan la elaboración de esta estrategia en dos rubros: el diseño del juego usando un programa computacional y la forma de utilizarlo en el aula.

CONSTRUCCIÓN DEL JEOPARDY BIOQUÍMICO

El Jeopardy bioquímico puede aplicarse después de que el docente haya completado la revisión de uno o varios temas con sus alumnos. Se realiza una serie de preguntas con sus respuestas; dichas preguntas pueden abordar desde los aspectos básicos del tema hasta las de razonamiento crítico; estas deben de ser claras con respuestas concretas.

La elaboración del juego inicia creando un archivo en el programa Power Point (Microsoft Office, 2007), en la primera diapositiva se escriben datos generales como el título del tema de aprendizaje, fecha de elaboración y autor. En la segunda diapositiva se inserta una tabla de ocho filas divididas en cuatro columnas. En la fila de la primera columna se anota como título la palabra pregunta, en las siguientes los títulos de los tópicos encabezan cada columna (fila 1): ácidos nucleicos, proteínas y ADN recombinante. El resto de las filas (columnas dos a cuatro) contendrán los valores asignados a cada pregunta: las celdas de la fila dos 100 puntos; las de la fila tres 200 puntos y así sucesivamente hasta la fila ocho cuyas celdas tendrán un valor de 700 puntos (Fig. 1).

A partir de la tercera diapositiva se muestran las preguntas, las cuales tendrán diferentes grados de dificultad. En la parte superior se anotan el nombre del tópico, el número de la pregunta y su valor en puntos, por ejemplo ácidos nucleicos, pregunta 1= 100 puntos; en el área de objetos se escribe la pregunta, aquí también se pueden insertar imágenes alusivas a ésta (Fig. 2). En la parte inferior de las diapositivas se puede anotar la respuesta en un cuadro de texto con animación, el cual se muestra luego de hacer *clic* sobre la dispositiva para exhibirla (ver archivo electrónico, disponible en la liga de abajo).

En las diapositivas siguientes se anotan el resto de preguntas cuyo valor se incrementa en 100 unidades hasta llegar a 700 puntos. Después se insertan las diapositivas de los temas subsecuentes (proteínas y ADN recombinante) y se elaboran de acuerdo a lo descrito en las líneas anteriores.

Jeopardy bioquímico

PREGUNTAS	ÁCIDOS NUCLEICOS	PROTEÍNAS	ADN RECOMBINANTE
1	100	100	100
2	200	200	200
3	300	300	300
4	400	400	400
5	500	500	500
6	600	600	600
7	700	700	700

Figura 1. Diapositiva de tópicos de bioquímica y valores de las preguntas.

ORGANIZACIÓN

Finalmente, se crean los hipervínculos entre dos diapositivas de la misma presentación. En la diapositiva que contiene la tabla se selecciona el texto que indica el valor en puntos del tópico, por ejemplo, el número 100 de ácidos nucleicos; después en la pestaña INSERTAR se da un *clic* en la opción HIPERVÍNCULO y cuando aparezca la ventana se da *clic* sobre la opción LUGAR DE ESTE DOCUMENTO y se selecciona la diapositiva donde está la pregunta sobre ácidos nucleicos 100 puntos; se da *clic* en ACEPTAR (Fig. 3).

El número 100 se tornará de color azul y subrayado, esto indica que el hipervínculo se ha insertado. Después, ir a la diapositiva donde esté la pregunta sobre ácidos nucleicos 100 puntos, se selecciona este texto, se da clic en la opción HIPERVÍNCULO de la pestaña INSERTAR, se elige la opción LUGAR DE ESTE DOCUMENTO y se selecciona la diapositiva que contiene la tabla (diapositiva 2); dar *clic* en ACEPTAR (Fig. 4).

De esta manera se van vinculando las otras diapositivas; aquellas que contengan los reactivos se vincularán a la diapositiva que muestra la tabla. Cuando se habilite la presentación con diapositivas durante la clase, los textos de las diapositivas donde haya hipervínculos aparecerán en color azul y subrayado (estilo por defecto del programa Power Point). La última diapositiva de la presentación contiene las referencias consultadas para la elaboración de las preguntas, las ligas de Internet de donde proceden las imágenes u otro tipo de información. El archivo Jeopardy bioquímico que se presenta aquí puede descargarse desde la dirección:

<https://drive.google.com/a/unicach.mx/file/d/0B69g8h7NktTvRnItWIFfcDB0TUE/edit?usp=sharing>

a fin de que pueda servir como plantilla y el docente

pueda hacer las modificaciones que crea convenientes (cambiar tópicos, reactivos, imágenes, etc.).

DINÁMICA DEL JUEGO

Se organiza a los estudiantes en equipos de 4 a 6 integrantes, se identifican a éstos con un número o con un nombre (los integrantes deciden) alusivo al tema que se va a reafirmar y/o evaluar (6). Se anotan los números de los equipos en el pizarrón y se les indica que comenzará una ronda de preguntas respetando el orden de éstos. Con un video proyector, se muestra la tabla de los tópicos y sus valores (diapositiva 2) y al equipo uno se le pide que elija un tópico y el puntaje que desee; se da *clic* sobre la opción indicada por los integrantes y deberá visualizarse la pregunta elegida.

ÁCIDOS NUCLEICOS 100 PUNTOS

¿Cuáles son los componentes de un nucleósido y de un nucleótido?

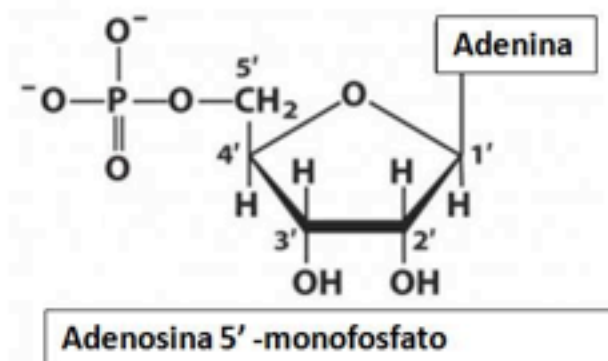


Figura 2. Diapositiva de un reactivo sobre ácidos nucleicos con valor de 100 puntos.

Jeopardy bioquímico

PREGUNTAS	ÁCIDOS NUCLEICOS	PROTEÍNAS	ADN RECOMBINANTE
1	100	100	100

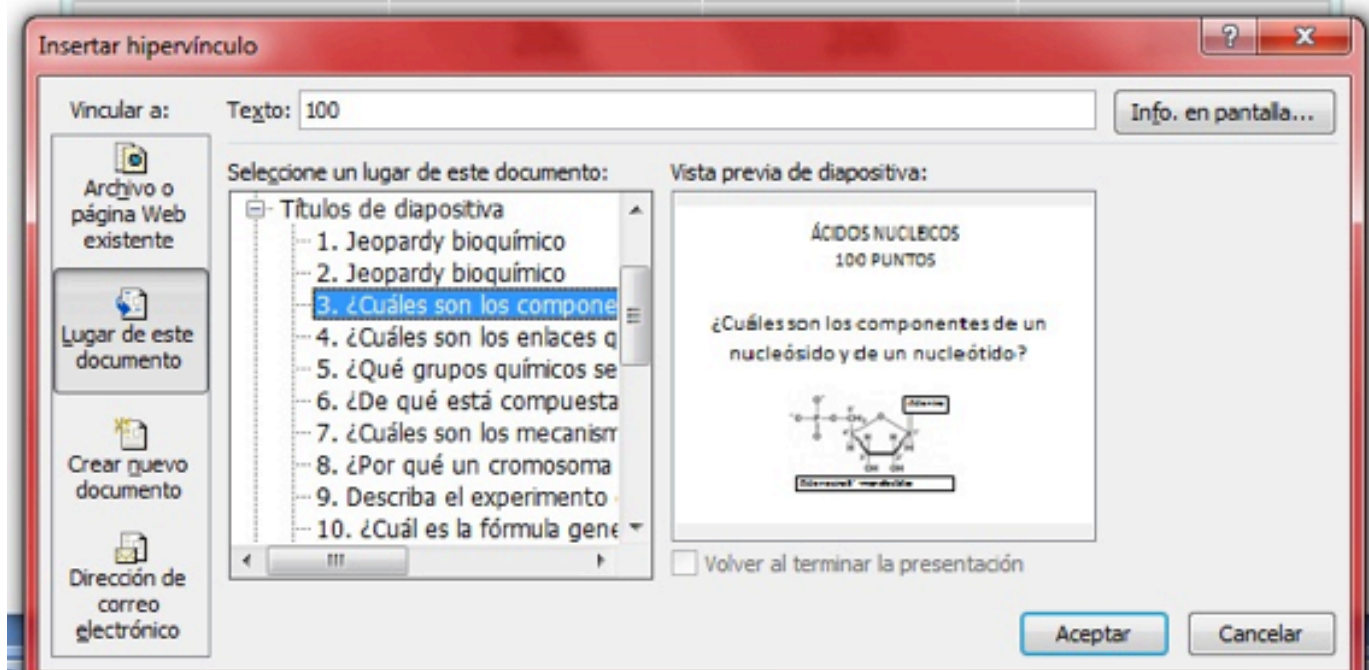


Figura 3. Vinculación de la diapositiva que contiene la tabla de preguntas con la diapositiva del reactivo ácidos nucleicos 100 puntos.

El tiempo permitido a cada equipo para responder a la pregunta es de 15 a 30 segundos, si la respuesta es errónea o si ellos manifiestan no conocer la respuesta, se concede a otro equipo la participación; en este caso, al equipo que más rápidamente haya solicitado su intervención para responder. Si la respuesta es correcta, los puntos se adjudican al equipo y se anotan en el pizarrón. De esta manera se cuestionan a todos los equipos hasta terminar una primera ronda de preguntas. A continuación se inicia otra ronda de preguntas hasta terminar con los reactivos. Finalmente, se suman los puntos obtenidos por cada equipo y se otorga un primer, segundo y tercer lugar.

La aplicación de esta estrategia lúdica se ha aplicado en diferentes escenarios educativos. Los estudiantes de medicina de la Universidad de Oklahoma, E.U.A. obtuvieron mejores resultados en sus exámenes, se fomentó la cooperación entre ellos y se estimuló la participación activa (7). Marques Araujo y colaboradores en 2012 (8) implementaron tres modalidades de juego en un curso de matemáticas financieras de una Universidad pública de Brasil, destacando la preferencia de los estudiantes por la estrategia estilo

Jeopardy. Estos autores observaron que el uso de este tipo de juegos en las clases incrementó el interés de los alumnos, se desarrolló un compromiso emocional durante el juego y en todo el semestre, manteniendo interés en las fechas en las que se aplicarían dichas estrategias didácticas. Resultados similares se observaron al implementar esta herramienta en la Universidad Nacional de Colombia, para la enseñanza de la gestión de compañías de *software* (9).

La didáctica lúdica tiene en cuenta el carácter global, constructivo e integral del aprendizaje significativo. La misma, como su nombre lo indica, se remite al juego y para nadie es un secreto que se aprende con mucha facilidad aquello que produce gozo, si el juego se percibe y se vive realmente como tal, compromete y divierte al mismo tiempo. La relación armónica de compromiso y diversión se remite al placer físico de la actividad sin negar por ello el esfuerzo cognitivo y psicofísico (10).

Es necesario precisar, como señalan García-Ruiz y colaboradores en 2005 (11) que las nuevas tecnologías no deben ser consideradas como la panacea que resolverá todos los problemas de enseñanza, pues aunque pueden ser útiles en un contexto de-

terminado pueden no serlo en otro. Sin embargo, se emplean como una herramienta didáctica que hace que las clases cuyos contenidos tan densos en teoría

como es el caso de bioquímica, sean más atractivos y dinámicos, generando así procesos efectivos de enseñanza-aprendizaje. 

ÁCIDOS NUCLEICOS 100 PUNTOS

¿Cuáles son los componentes de un nucleósido y de un nucleótido?

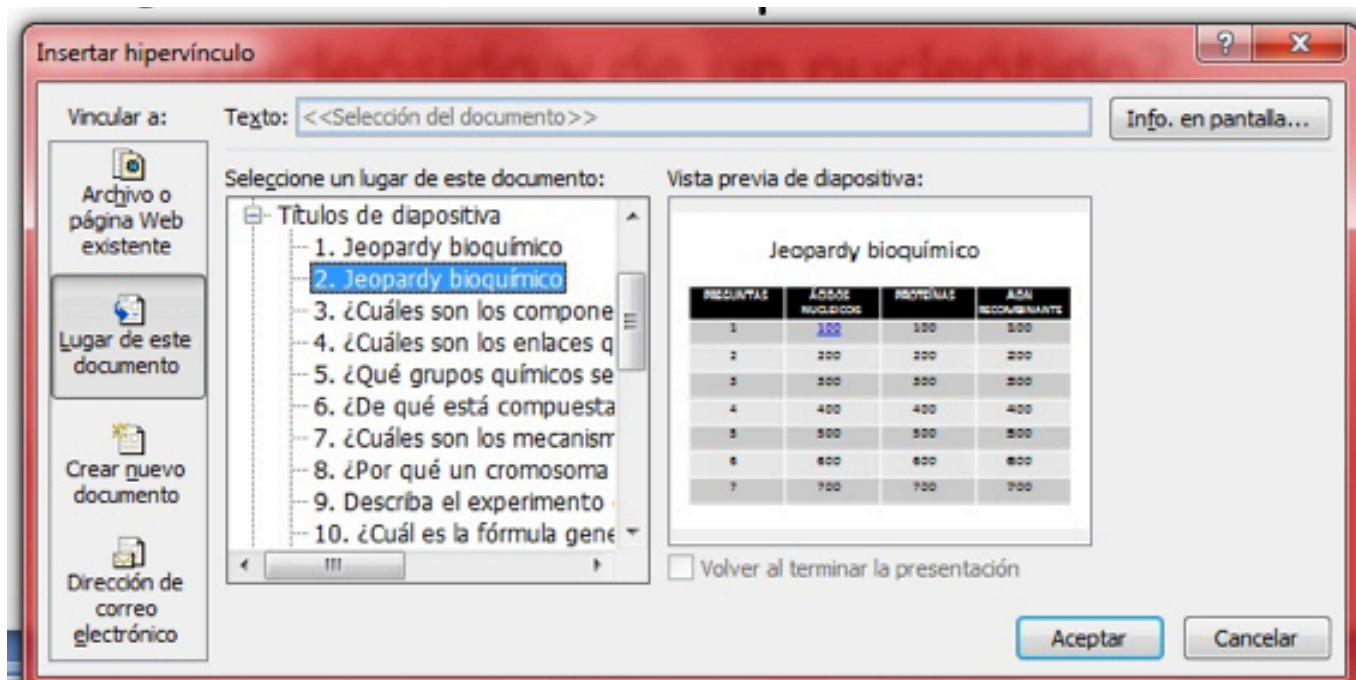


Figura 4. Vinculación del reactivo ácidos nucleicos 100 con la diapositiva de tópicos de biología molecular.

REFERENCIAS

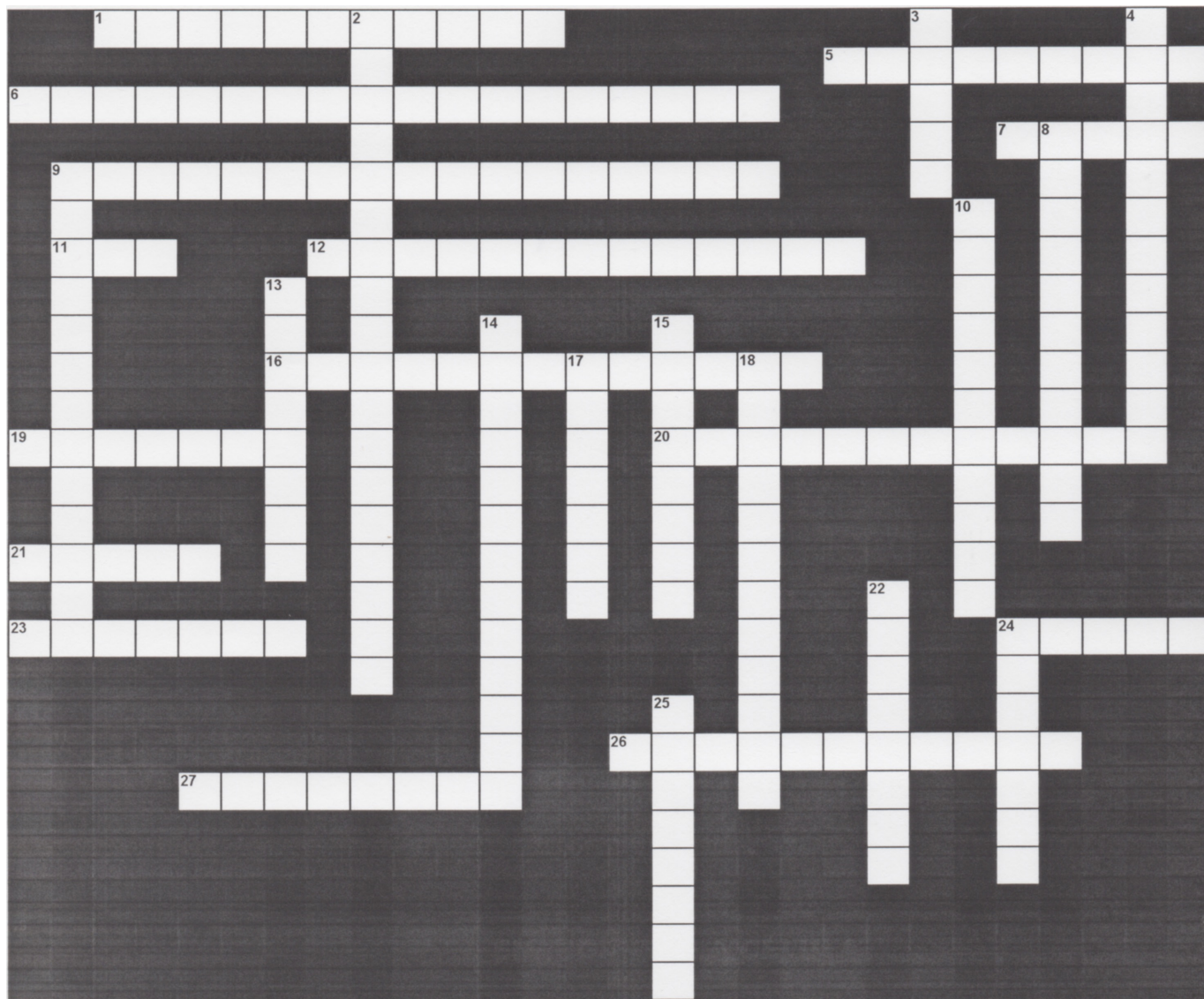
1. Jiménez Aleixandre MP, Caamaño A, Oñorbe A, Pedrinaci E, de Pro A (2010) Enseñar ciencias. Graó, Barcelona, España, p 240.
2. Sánchez MR, Miguel V, Díaz K, Vílchez G, Villasmil S, López MG (2009) Entorno virtual de enseñanza-aprendizaje para la construcción del conocimiento en bioquímica médica. *Revista de la Facultad de Medicina, Caracas, Venezuela* 32:31-37.
3. Miguel V, López MG, Ramos L, Villarroel O, Montañó N, Hernández Y (2009) Experiencia en la construcción de un objeto de aprendizaje sobre el ciclo de Krebs para favorecer el proceso de enseñanza aprendizaje en Bioquímica. SPDECE '07. IV Simposio Pluridisciplinar sobre Diseño, Evaluación y Desarrollo de Contenidos Educativos Reutilizables. Bilbao, España. Disponible en: <http://ftp.informatik.rwth-aachen.de/Publications/CEUR-WS/Vol-318/Miguel.pdf> (fecha de consulta: 25 de septiembre del 2013).
4. Gil S (1997) Nuevas tecnologías en la enseñanza de la física oportunidades y desafíos. *Educ en Ciencias* 1:1-10.
5. Palacino Rodríguez F (2007) Competencias comunicativas, aprendizaje y enseñanza de las Ciencias Naturales: un enfoque lúdico. *Rev Elect Ens Cien* 6:275-298.
6. Vigna J (2002) Microbial Jeopardy!™ Review and assessment. (www.microbelibrary.org).
7. Blewet EL, Kisamore JL (2009) Evaluation of an interactive, case-based review session in teaching medical microbiology. *BMC Med Educ* 9:56.
8. Marques Araujo C, Almeida Spritzer IMP, Gomes de Souza C (2012) Technology innovation –electronic game in the Brazilian higher education. *J Technol Manag Innov* 7:32-42.
9. Zapata C (2010) A classroom game for teaching management of software companies. *Dyna* 77:290-299.
10. Caon F (2006) El placer en el aprendizaje de la lengua. Un desafío metodológico. Guerra Edizioni, Venecia, Italia, p 51.
11. García-Ruiz MA, Bustos-Mendoza C, Andrade-Aréchiga M, Acosta-Díaz R (2005) Panorama de la realidad virtual aplicada a la enseñanza de propiedades moleculares. *Educ Quím* 17:114-120.

CRUCIBIOQ®

LA ENERGÍA EN LA CÉLULA

Yolanda Saldaña Balmori

Correo E: balmori@laguna.fmedic.unam.mx



HORIZONTALES

1. Nombre que en termodinámica se le da a las reacciones que pueden realizarse sin que se le agregue energía externa al sistema ya que tienen un $\Delta G < 0$.
5. Aunque el término proviene directamente de un elemento químico, esta reacción no siempre lo implica, sino que se refiere al proceso en el que un elemento o molécula pierde electrones.
6. Es la tendencia relativa que tiene un átomo para atraer a los electrones de otro átomo cuando ambos forman un enlace químico, esto depende de su estado de oxidación.
7. Así se designan a las reacciones en las que hay transferencia de electrones desde una molécula dadora a otra que es la aceptora.
9. Nombre del metabolito de la vía glucolítica cuya energía libre de hidrólisis, es fuertemente

negativa debido a que la fosforilación del grupo enólico impide la formación de la configuración ceto que es más estable.

11. Fuente primaria de la energía que es captada por los vegetales y transformada en productos alimenticios para ser utilizados por los animales; ya en ellos, mediante las vías catabólicas se sintetizan moléculas energéticamente cargadas que son las que proporcionan la energía necesaria en los procesos anabólicos de los animales.
12. Parte de la termodinámica que estudia las reacciones energéticas y las conversiones de energía en los sistemas biológicos.
16. Así son las reacciones espontáneas en las que hay liberación de calor ya que para que discurran en sentido contrario, se les tiene que aportar energía de otro sistema, como por ejemplo la que proporciona la hidrólisis de un compuesto rico en energía, como es el ATP.
19. Cuando esta molécula se activa mediante la hidrólisis del ATP, está apta para iniciar las vías de la glucólisis y de la síntesis del glucógeno.
20. Este tipo de reacciones químicas absorben calor, tienen ΔH positivo; como por ejemplo, aquellas que se realizan en la parte alta de la atmósfera en la que el oxígeno, con la participación de las radiaciones ultravioleta del Sol se transforma en ozono.
21. La energía libre de _____ indica la cantidad de energía que es capaz de realizar trabajo durante una reacción a presión y temperatura constantes; cuando el producto tiene menor energía libre la reacción tiene un ΔG con signo negativo y hay liberación de energía útil para realizar trabajo.
23. La primera ley de la termodinámica dice que ésta no puede crearse ni destruirse, sino transformarse.
24. Forma en la que la energía se libera de la degradación celular de los alimentos que no se usa para realizar trabajo.
26. El 1,3-bisfosfoglicerato y el fosfoenolpiruvato son dos _____ que ceden su energía al ATP, que a su vez, la emplea en reacciones de activación o bien para realizar trabajo mecánico, químico u osmótico.
27. Este término indica el grado de desorden de un sistema que señala que en el máximo desorden hay un óptimo equilibrio.

VERTICALES

2. Molécula que al hidrolizarse el último fosfato (γ), genera 31.5 kJoules/mol, energía que se

utiliza en la activación de moléculas ya sea para procesos sintéticos o degradativos en la célula.

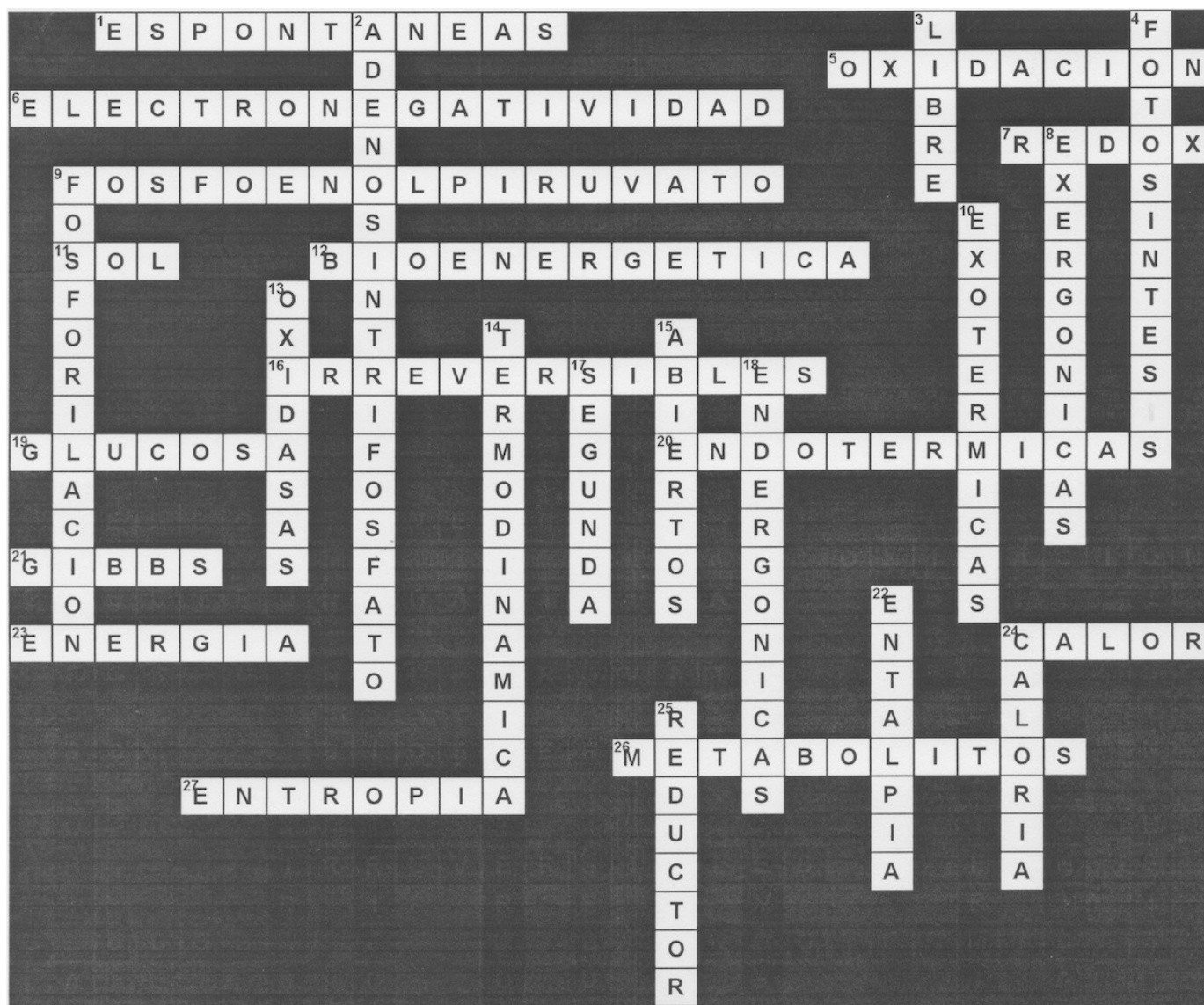
3. ΔG° es la diferencia entre el contenido de energía _____ de los productos y el contenido de esa energía de los reactantes a pH 7, en condiciones estándar.
4. Nombre que recibe el proceso en el que los electrones de la clorofila pasan a través de una serie de aceptores que convierten a la energía eléctrica en energía química.
8. Son las reacciones químicas en las que hay liberación de energía libre, tienen un ΔG negativo; un ejemplo es la transformación de fosfoenolpiruvato en enolpiruvato en donde la energía liberada se utiliza para fosforilar al ADP.
9. Vía oxidativa mediante la cual la célula aeróbica, dispone de una complicada maquinaria para liberar paulatinamente la energía acumulada en NADH y $FADH_2$.
10. Son las reacciones con ΔH negativo en las que hay desprendimiento de energía debido a que la energía contenida en los sustratos, es mayor que la presente en los productos.
13. Son las enzimas que catalizan a las reacciones en las que el oxígeno molecular es el aceptor final de electrones.
14. Ciencia que estudia el calor, la energía, el trabajo y los cambios que se producen en los sistemas; su base principal es la conservación de la energía ya que esta fluye espontáneamente de lo más caliente hacia lo frío y no en sentido inverso.
15. Los organismos vivos desde el punto de vista termodinámico son sistemas _____, ya que ingieren alimentos, generan trabajo y calor, además de que liberan desechos.
17. En esta ley de la termodinámica se establece que los procesos espontáneos se caracterizan por el óptimo desorden.
18. Son las reacciones químicas que no pueden proceder espontáneamente, tienen un ΔG positivo ya que dependen de que se les proporcione la energía necesaria para su realización.
22. Con este término se define al contenido calórico de un sistema; cuando en una reacción química se libera calor, disminuye el contenido calórico de los reactantes, la reacción es exotérmica y tiene un ΔH negativo.
24. Es la cantidad de calor necesaria para pasar la temperatura de un gramo de agua de 15 a 16 °C, es equivalente a 4.18 joules.
25. Es el componente de una reacción química que cede electrones en una reacción de óxido-reducción.

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ[®]

LA ENERGÍA EN LA CÉLULA

Yolanda Saldaña Balmori

Correo E: balmori@laguna.fmedic.unam.mx



ÍNDICE ANUAL DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA 2012

AUTORES DE EDITORIALES

Calderón Salinas José Víctor. (2013) Las evaluaciones de ingreso. REB 32(2):51-52

José Víctor Calderón Salinas, Laura Guerrero Medrano y María Maldonado Vega. (2013) La prueba PISA vuelve a ser nota. REB 32(4):125-127

Hernández Palafox Corín y Calderón Salinas José Víctor. (2013) Motivación de los estudiantes de posgrado. REB 32(3):89-90

Tapia Ricardo. (2013) La ética y los fraudes en investigación científica. REB 32(1):1-2

AUTORES DE LOS ARTÍCULOS

Calderón Salinas José Víctor, Muñoz Reyes Elvia Guadalupe y Quintanar Escorza Martha Angélica. (2013) Estrés oxidativo y diabetes mellitus REB 32(2):53-66

Cuervo Escalona Javier y Calderón Salinas José Víctor. (2013) México como ente innovador. REB 32(1):13-18

Flores Peredo Lucía, Gabriela Rodríguez y Ángel Zarain Herzberg. (2013) Participación de las bombas de Calcio del retículo endoplásmico en el cáncer. REB 32(4):137-144

Gallegos I Belem, Cuevas Blanca, Pérez Campos Eduardo, Coutiño Rocío y Hernández Cruz Pedro. (2013) El papel de la galectina-3 en el desarrollo del cáncer de mama. REB 32(1):3-12

Gutiérrez Aguilar Manuel y Corona de la Peña Norma. (2013) La levadura del pan como modelo para el estudio del poro de transición de la permeabilidad mitocondrial. REB 32(3):91-96

Gutiérrez Jiménez Javier, Luna Cázares Lorena Mercedes y González Sánchez Sandra Aurora. (2013) Diseño del juego Jeopardy para el aprendizaje en la asignatura de Bioquímica. REB 32(4):145-150

Lira Silva Elizabeth y Jasso Chávez Ricardo. (2013) Comparación de los diferentes métodos de análisis cinéticos para determinar el tipo de inhibición de dos compuestos. REB 32(1):19-32

Peralta Delgado Irma y Nicolás Velázquez Pedro. (2013) Foliculogénesis: Camino hacia la sobrevivencia o la muerte celular. REB 32(4):128-136

Pérez Landero Sergio y Nieto Sotelo Jorge. (2013) La ruta de señalización de la cinasa de proteína tipo A dependiente del AMPc en *Saccharomyces cerevisiae*. REB 32(3):97-105

Salazar Iribe Alexis y Gamboa de Buen Alicia. (2013) Importancia de las pectinas en la dinámica de la pared celular durante el desarrollo vegetal. REB 32(2):67-75

AUTORES DE OTRAS COMUNICACIONES

Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C. (2013) Convocatoria para presentar trabajos en el XXI Congreso. REB 32(1):44-46

Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C. (2013) Cartel de invitación para presentar trabajos en el XXI Congreso. REB 32(1):47

Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C. (2013) Convocatoria para presentar trabajos en el XXI Congreso. REB 32(2):82-84

Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C. (2013) Cartel de invitación para presentar trabajos en el XXI Congreso. REB 32(2):85

Calderón Salinas José Víctor. (2013) Gracias Marivel, nuestra Asistente editorial. REB 32(3):121-122

de Alba Aguayo David R y Rueda Angélica. (2013) Determinación del ciclo umbral y la eficiencia para la PCR cuantitativa en tiempo real. Problema bioquímico y su respuesta. REB 32(1):36-39 y 41-42

Lira Silva Elizabeth y Jasso Chávez Ricardo. (2013) Cinética enzimática. Problema bioquímico y su respuesta REB 32(3):110 y 112-118

Ortega Granillo Augusto, Soto Tinoco Eva Carolina y Feria Pliego Jessica Abigail. (2013) Un acoplamiento α -mente inesperado: KDEL-R se une a proteínas G. REB 32(2):79-80

Rodríguez-Gama Alejandro y Ortega-Granillo Augusto. (2013) Noradrenalina genera un microambiente inductor de metástasis vía la cinasa SRC. REB 32(3):119-120

Saldaña Balmori Yolanda y Delgadillo Gutiérrez Héctor Javier. (2013) Origen de las células. CRUCIBIOQ y su solución. REB 32(1):33-35 y 40

Saldaña Balmori Yolanda y Delgadillo Gutiérrez Héctor Javier. (2013) La célula. CRUCIBIOQ y su solución. REB 32(2):76-78 y 81

Saldaña Balmori Yolanda y Salceda Sacanelles Rocío. (2013) Glicosilación. CRUCIBIOQ y su solución. REB 32(3):106-109 y 111

Saldaña Balmori Yolanda. (2013) La energía en la célula. CRUCIBIOQ y su solución. REB 32(4):151-152 y 153

Sociedad Mexicana de Bioquímica, A. C. (2013) Convocatoria a todos los socios numerarios. REB 32(1):43

Sociedad Mexicana de Bioquímica, A. C. (2013) Convocatoria a todos los socios numerarios. REB 32(2):86

TÍTULOS DE EDITORIALES

ética y los fraudes en investigación científica. (2013) La Tapia Ricardo. REB 32(1):1-2

evaluaciones de ingreso. Las (2013) Calderón Salinas José Víctor. REB 32(2):51-52

Motivación de los estudiantes de posgrado. (2013) Hernández Palafox Corín y Calderón Salinas José Víctor. REB 32(3):89-90

La prueba PISA vuelve a ser nota. (2013) Calderón Salinas José Víctor, Laura Guerrero Medrano y María Maldonado Vega. REB 32(4):125-127

TÍTULOS DE LOS ARTÍCULOS

Comparación de los diferentes métodos de análisis cinéticos para determinar el tipo de inhibición de dos compuestos. (2013) Lira Silva Elizabeth y Jasso Chávez Ricardo. REB 32(1):19-32

Diseño del juego Jeopardy para el aprendizaje en la asignatura de Bioquímica. (2013) Gutiérrez Jiménez Javier, Luna Cázares Lorena Mercedes y González Sánchez Sandra Aurora REB 32(4):145-150

Estrés oxidativo y diabetes mellitus. (2013) Calderón Salinas José Víctor, Muñoz Reyes Elvia Guadalupe y Quintanar Escorza Martha Angélica. REB 32(2):53-66

Foliculogénesis: Camino hacia la sobrevivencia o la muerte celular. (2013) Peralta Delgado Irma y Nicolás Velázquez Pedro REB 32(4):128-136

galectina-3 en el desarrollo del cáncer de mama. El papel de la (2013) Gallegos I Belem, Cuevas Blanca, Pérez Campos Eduardo, Coutiño Rocío y Hernández Cruz Pedro. REB 32(1):3-12

levadura del pan como modelo para el estudio del poro de transición de la permeabilidad mitocondrial. La (2013) Gutiérrez Aguilar Manuel y Corona de la Peña Norma. REB 32(3):91-96

México como ente innovador. (2013) Cuervo Escalona Javier y Calderón Salinas José Víctor. REB 32(1):13-18

Participación de las bombas de Calcio del retículo endoplásmico en el cáncer. (2013) Flores Peredo Lucía, Gabriela Rodríguez y Ángel Zarain Herzberg REB 32(4):137-144

pectinas en la dinámica de la pared celular durante el desarrollo vegetal. Importancia de las (2013) Salazar Iribe Alexis y Gamboa de Buen Alicia. REB 32(2):67-75

señalización de la cinasa de proteína tipo A dependiente del AMPc en Saccharomyces cerevisiae . La ruta de (2013) Pérez Landero Sergio y Nieto Sotelo Jorge. REB 32(3):97-105

TÍTULOS DE OTRAS COMUNICACIONES

Cartel de invitación para presentar trabajos en el XXI Congreso. (2013). Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C. REB 32(1):47

Cartel de invitación para presentar trabajos en el XXI Congreso. (2013) Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C. REB 32(2):85

célula. CRUCIBIOQ y su solución. La (2013) Saldaña Balmori Yolanda y Delgadillo Gutiérrez Héctor Javier. REB 32(2):76-78 y 81

Cinética enzimática. Problema bioquímico y su respuesta. (2013) Lira Silva Elizabeth y Jasso Chávez Ricardo. REB 32(3):110 y 112-118

Convocatoria a todos los socios numerarios. (2013) Sociedad Mexicana de Bioquímica, A. C. REB 32(1):43

Convocatoria a todos los socios numerarios (2013) Sociedad Mexicana de Bioquímica, A. C. REB 32(2):86

Convocatoria para presentar trabajos en el XXI Congreso. (2013) Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C. REB 32(1):44-46

Convocatoria para presentar trabajos en el XXI Congreso. (2013) Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C. REB 32(2):82-84

Determinación del ciclo umbral y la eficiencia para la PCR cuantitativa en tiempo real. Problema bioquímico y su respuesta. (2013) de Alba Aguayo David R y Rueda Angélica. REB 32(1):36-39 y 41-42

energía en la célula. CRUCIBIOQ y su solución. La (2013) Saldaña Balmori Yolanda. REB 32(4):151-152 y 153

Glicosilación. CRUCIBIOQ y su solución. (2013) Saldaña Balmori Yolanda y Salceda Sacanelles Rocío. REB 32(3):106-109 y 111

Gracias Marivel, nuestra Asistente editorial. (2013) Calderón Salinas José Víctor. REB 32(3):121-122

KDEL-R se une a proteínas G. Un acoplamiento α -mente inesperado: (2013) Ortega Granillo Augusto, Soto Tinoco Eva Carolina y Feria Pliego Jessica Abigail. REB 32(2):79-80

Noradrenalina genera un microambiente inductor de metástasis vía la cinasa SRC. (2013) Rodríguez-Gama Alejandro y Ortega-Granillo Augusto. REB 32(3):119-120

Origen de las células. CRUCIBIOQ y su solución. (2013) Saldaña Balmori Yolanda y Delgadillo Gutiérrez Héctor Javier. REB 32(1):33-35 y 40

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.