ISSN-1665-1995

REB 2014

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. 33 No. 3 SEPTIEMBRE 2014

COMITÉ EDITORIAL

EDITOR EN JEFE

JOSÉ VÍCTOR CALDERÓN SALINAS
Departamento de Bioquímica
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

EDITORES

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

ALICIA GAMBOA DE BUEN
Instituto de Ecología
Universidad Nacional Autónoma de México

MARCO ANTONIO JUÁREZ OROPEZA
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

MARÍA ESTHER REVUELTA MIRANDA
Sección Bioquímica y Farmacología Humana
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

ROCÍO SALCEDA SACANELLES
Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

YOLANDA SALDAÑA BALMORI
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

KARLA GUADALUPE CARVAJAL AGUILERA
Instituto Nacional de Pediatría

VÍCTOR M. VALDES LÓPEZ
Facultad de Ciencias
Universidad Nacional Autónoma de México

ÁNGEL ZARAIN HERZBERG
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

EDITORES FUNDADORES

GUILLERMO CARVAJAL SANDOVAL
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
e Instituto Politécnico Nacional

JESÚS MANUEL LEÓN CÁZARES
Facultad de Ciencias Naturales
Universidad Autónoma de Querétaro

ENRIQUE PIÑA GARZA
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

YOLANDA SALDAÑA BALMORI
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

SERGIO SÁNCHEZ ESQUIVEL
Instituto de Investigaciones Biomédicas
Universidad Nacional Autónoma de México

CORRESPONSALES

ROCÍO SALCEDA SACANELLES
Coordinadora
Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

ALEJANDRO MARTÍNEZ MARTÍNEZ
Instituto de Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Chihuahua

SERGIO SÁNCHEZ-ARMÁSS ACUÑA
Departamento de Fisiología y Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí

MARTHA ANGÉLICA QUINTANAR ESCORZA
Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina Humana, Universidad Juárez del Estado de Durango

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

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

REB 2014 Vol 33 Núm. 3 Septiembre 2014

CONTENIDO

COMITÉ EDITORIAL

EDITORIAL

LOS PROGRAMAS DE ESTUDIO
¿REALIDAD O FANTASÍA?
José Víctor Calderón Salinas
Martha Angélica Quintanar Escorza.....75

ARTÍCULOS

EL USO DE PROBIÓTICOS Y LOS BENEFICIOS SOBRE EL SISTEMA INMUNE
Edgar Alejandro Medina Torres,
Sara Elva Espinosa Padilla,
Luz del Carmen Camacho Castillo,
Karla Guadalupe Carvajal Aguilera.....77

OTRAS COMUNICACIONES

CRUCIBIOQ
TERMODINÁMICA
Yolanda Saldaña Balmori y
José de Jesús Martínez González.....86

EL LADO OSCURO DE TAU:
NEURODEGENERACIÓN
A TRAVÉS DE CROMATINA
Gómez-Inclán C.....89

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ
GENERALIDADES DE LAS PROTEÍNAS
TERMODINÁMICA
Yolanda Saldaña Balmori y
José de Jesús Martínez González.....91

INSTRUCCIONES PARA LOS
COLABORADORES DE LA REVISTA DE
EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....92

EDITORIAL

LOS PROGRAMAS DE ESTUDIO ¿REALIDAD O FANTASÍA?

El programa de estudio de una materia, es sin duda un eje principal del proceso educativo, debería dirigir y concertar todos los elementos académico-didácticos para cumplir a cabalidad los objetivos de un proceso educativo. Sin embargo, con mucha frecuencia, en nuestros sistemas educativos a todos los niveles, los programas de estudio son mal elaborados, reproducidos de otras instituciones consideradas de "vanguardia" y frecuentemente no atendidos o considerados por los profesores de la materia

En muchas ocasiones, los programas de estudio son solo copiados y muchas veces mal copiados de otras instituciones, donde han sido revisados y corregidos por pedagogos, psicólogos o actuarios que cumplen puntualmente con los requisitos de un programa teóricamente armado y que alimentado correctamente en forma técnica, académica y científica, resulta en un programa de estudios coherente y académicamente válido. No obstante, su aplicación suele no ser adecuada por motivos diversos, entre los que probablemente el más importante es la falta de infraestructura, sobre todo en los que se requieren prácticas, laboratorios o medios electrónicos de informática para llevarlos a cabo.

En nuestro medio tanto los programas de licenciatura como de posgrado son una fantasía. Por principio, una parte de los profesores se ampara en la libertad académica, la cual no necesariamente se encuentra alineada con la obligación de generar un programa de estudios y ni siquiera seguir uno establecido; lo anterior provoca que en su caso, se elaboren programas de estudio sin los requerimientos formales que los mismos deberían de cumplir y frecuentemente se convierten en un listado de temas, algunas veces hasta incoherentes.

Y que decir cuando se piden objetivos, metas, estrategias de aprendizaje u otros tipos de estructuras formales, lo cual con frecuencia se cubre con deficiencia y se tiene un gran desdeño, desconocimiento y no se entiende la necesidad de ese formalismo.

Lo anterior también es debido a la falta de preparación de estos tópicos de los profesores de pregrado y de posgrado donde se piensa que con solo saber sobre los conceptos de un materia ya se es suficiente para ser un buen profesor y nos rehusamos sistemáticamente a acudir a los cursos correspondientes que en ocasiones ofertan instituciones y que frecuentemente no es posible hacerlos obligatorios.

Lo anterior también es debido a la falta de preparación de estos tópicos, particularmente de los profesores de pregrado; en el caso del posgrado se piensa que con solo saber los conceptos de un materia ya se es suficiente para ser un buen profesor sin acudir a los cursos de capacitación correspondientes, que en ocasiones ofertan diversas instituciones.

Adicionalmente, los cursos sobre didáctica y generación de objetivos, por desconocimiento del campo, percibimos que son con frecuencia tediosos, mal enfocados, no atienden la problemática particular de una materia, y no se encuentran vinculados al área del conocimiento. Asimismo, la generación de los programas aun en condiciones óptimas no garantiza la consecución de los mismos, porque a pesar de que se encuentre adecuadamente preparado, es frecuente que no sea atendido por los profesores del curso, o en otros casos que no pueda efectuarse por razones técnicas logísticas o por falta de materiales. Es decir se generan en ocasiones buenos programas, sin los recursos humanos y técnicos para cumplirlos.

También sucede que los profesores deciden modificar, la temática, la estructura y la profundidad del curso atrayéndolo hacia su propia experiencia o a lo que consideran en ese momento de actualidad. Algunos otros optan por un curso previamente estructurado o peor aun utilizan las presentaciones de los últimos congresos, lo cual no atiende con frecuencia los objetivos planteados en el programa.

De tal suerte que un correcto plan de estudios debería depender de su estructura, enfoque en la materia y la correcta a aplicación por el profesor

y la institución; también debería que normar la elaboración de los exámenes, evaluaciones que frecuentemente no son coherentes con la aplicación del programa correspondiente. Los exámenes deberían de ser colegiados, y su correcta aplicación implica obligar a los profesores al cumplimiento del programa de estudios, lo cual no en todos los casos sucede.

Es sin duda necesario que nuestras instituciones generen mejores planes de estudios y debemos de trabajar intensamente para cambiar la perspectiva de que se trata solo de un trámite administrativo inútil. De tal manera que debería ser el eje formal estructural y funcional de cualquier sistema educativo. Por lo que hay que otorgarle el lugar que le corresponde en el plano y ámbito de la institucionalización académica, lo cual sin lugar a duda redituaría en una mejor preparación de los alumnos, asegurando la óptima calidad del proceso educativo y generando una mejor y más fluida relación de los procesos enseñanza–aprendizaje. ¿Será una fantasía?.

José Víctor Calderón Salinas
Departamento de Bioquímica, Cinvestav.
Editor en Jefe.
Martha Angélica Quintanar Escorza
Facultad de Medicina, Universidad Juárez del Estado de Durango.

El Uso de Probióticos y los Beneficios Sobre el Sistema Inmune*

Edgar Alejandro Medina Torres*[1], Sara Elva Espinosa Padilla[1], Luz del Carmen Camacho Castillo[2] y Karla Guadalupe Carvajal Aguilera[2]

[1]Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias y [2]Laboratorio de Nutrición Experimental, Instituto Nacional de Pediatría, México D.F. México. *Autor de correspondencia correo E: emedinat@pediatria.gob.mx

RESUMEN

En los últimos años, cada vez es más recomendado el consumo de alimentos probióticos (contienen microorganismos benéficos vivos) y prebióticos (favorecen el crecimiento de dichos microorganismos), ya sea para prevenir algunas patologías (infecciones intestinales, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis, etc.), como para auxiliar en su tratamiento. A pesar de que no se conocen en su totalidad los mecanismos por los cuales los probióticos actúan, diversos estudios sugieren que participan localmente en la regulación del sistema inmune a través de su interacción con el tejido linfoide asociado a intestino (GALT, Gut Associated Lymphoid Tissue), por lo que no es extraño que uno de los mayores beneficios de su consumo sea la reducción de la inflamación producida en enfermedades autoinmunes e inflamatorias de este órgano. Sin embargo, los efectos benéficos de los probióticos no solo se limitan al intestino, ya que también pueden modular la respuesta inmunológica sistémica, mostrando efectos positivos en enfermedades infecciosas (ejemplo: salmonelosis e infecciones pulmonares por neumococo), así como en alergias y asma. En este trabajo se realizó una revisión acerca del consumo de alimentos probióticos y los beneficios potenciales (remisión de infecciones, reducción de la inflamación, etc.) sobre el organismo a nivel del sistema inmunológico, así como los mecanismos involucrados que se conocen hasta el momento.

PALABRAS CLAVE:
Probióticos, prebióticos, alergia, GALT, inmuno-modulación

ABSTRACT

In the last years, the consumption of probiotics (containing viable beneficial microorganisms) and prebiotics (stimulate the growth of beneficial bacteria) is increasingly recommended to prevent several diseases, as well as to aid in their treatments. Although the exact mechanisms by which probiotics act are not completely known, several studies suggest that probiotics are involved in the immune system regulation through its interaction with the Gut Associated Lymphoid Tissue (GALT), in fact, one of the major benefits of probiotics consumption is contention and improvement of the gut inflammatory and autoimmune diseases. However, the beneficial effects of probiotics are not limited to the gut, they also modulate the systemic immune response, improving infectious diseases, asthma and allergies. In this work we made a review about the consumption of probiotics and its potential benefit at the immune system level, as well as some of the acting mechanisms revealed up to now.

KEY WORDS:
Probiotics, prebiotics, allergy, GALT, immuno-modulation

INTRODUCCIÓN

En la cultura popular es común escuchar frases como "eres lo que comes", o "el principio de un buen día comienza por el desayuno", las cuales hacen referencia al impacto que tienen los hábitos alimenticios en la salud; de la misma forma hemos escuchado las múltiples ventajas que tiene el consumir determinados alimentos (brócoli para prevenir el cáncer, vino para disminuir los efectos del estrés

*Recibido: 6 de junio de 2014 Aceptado: 7 de agosto de 2014

oxidativo, yogurt para mejorar la digestión, etc.).

Si bien, se difunde mucha información acerca de los principales alimentos que debemos consumir por los beneficios que ofrecen a sus consumidores, algunos de estos alimentos por su composición, ya sea por poseer algún tipo de microorganismo vivo (probióticos) o bien por tener algún componente que favorezca el desarrollo de microbiota benéfica para el organismo (prebióticos), estos grupos de alimentos han cobrado relevancia recientemente y despertado el interés de grupos de investigación y profesionales de la salud, por los beneficios potenciales que resultan de su ingesta, para prevenir, coadyuvar en el tratamiento o modificar el curso clínico de diferentes patologías.

Por otro lado, el interés científico que se tiene sobre el uso de probióticos y prebióticos, está íntimamente vinculado al aumento en la comprensión que tenemos del sistema inmune y los procesos biológicos y bioquímicos que ocurren en el intestino, mismos que estimulan, regulan e inducen diversos efectos biológicos en el sistema inmunológico a través de la interacción que se tiene localmente con el tejido linfoide asociado a intestino (Gut Associated Lymphoid Tissue, GALT). En este sentido, la evidencia reciente sugiere que el intestino desempeña un papel muy importante en los mecanismos de tolerancia y mantenimiento de la memoria de la respuesta inmune en el organismo.

En esta revisión abordaremos el uso de alimentos probióticos y prebióticos y los beneficios potenciales sobre el organismo que los consume a nivel del sistema inmunológico. Así también, se abordarán las aplicaciones potenciales de acuerdo a la evidencia científica que se ha reportado en años recientes.

PROBIÓTICOS

El término probiótico se introduce en 1965 por Daniel M. Lilly y Rosalie H. Stillwell (1) y quien hacía referencia a aquellas sustancias que son secretadas por microorganismos durante la fase logarítmica de crecimiento y que a diferencia de los antibióticos, favorecen el crecimiento de otros microorganismos. Sin embargo, actualmente el término probiótico hace referencia a un grupo de alimentos que contienen microorganismos viables en cantidades suficientes para modificar la microbiota intestinal del organismo que lo consume, lo que aporta beneficios a su salud.

Entre los alimentos que pueden incluirse en esta definición encontramos principalmente a los yogures, y en lo que respecta a microorganismos podemos enlistar a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* como los integrantes más estudiados de este grupo de microorganismos.

Con los avances en el estudio de los probióticos, paralelamente se investigaba a otro grupo de alimentos que no contenían microorganismos viables, pero que favorecían el desarrollo de microorganismos denominados bacterias de ácido láctico (LAB) entre las que encontramos a las bifidobacterias y los lactobacilos. A este grupo de alimentos, entre los que se encuentran las fibras dietéticas y los fructanos, se les denominó prebióticos y se definen como aquellos alimentos que afectan benéficamente al organismo que los consumen, favoreciendo la actividad y crecimiento selectivo de microbiota benéfica (2).

Si bien no se han aclarado del todo los mecanismos de acción que tienen los alimentos probióticos, las principales hallazgos consisten en cambios cuantitativos de la microbiota del intestino (3), cambios en el metabolismo e inactivación de compuestos tóxicos derivados de la microbiota nociva, fermentación de la comida sin digerir (principalmente carbohidratos), cambios de pH en el intestino, modificación de la relación CO_2/O_2 entre otros (2,4).
Se puede destacar que otros de los efectos que se han reportado trascienden el microambiente intestinal y pueden afectar el desempeño del sistema inmunológico, por lo que recientemente la investigación se ha dirigido al esclarecimiento del posible papel que desempeñan en el control, progreso y prevención de distintas patologías a través de modular la respuesta inmunológica.

Ante este panorama, debemos plantearnos la siguiente pregunta, ¿cómo es posible que el sistema inmunológico sea afectado por los cambios en la microbiota del intestino y/ó por los cambios bioquímicos inducidos por los pro y prebióticos en el intestino?

La primera propuesta al respecto la hizo Elie Metchnikoff en 1907, quien sugirió que las toxinas producidas por microorganismos de putrefacción podrían inhibir el crecimiento de otras bacterias, como resultado de encontrar una población de Europa del Este que tenía una inusual longevidad y que consumía grandes cantidades de productos de leche fermentada (5).

SISTEMA INMUNOLÓGICO E INTESTINO

El sistema inmunológico es capaz de responder a diversos estímulos mediante distintos mecanismos englobados en la inmunidad innata (RII) e inmunidad adaptativa (RIA). Los mecanismos empleados por la RII son de respuesta inmediata y reconocen estructuras moleculares comunes en diferentes grupos de microorganismos (patrones moleculares asociados a patógenos, PAMP), pero ausentes en nuestro organismo. Mecanismos como la fagoci-

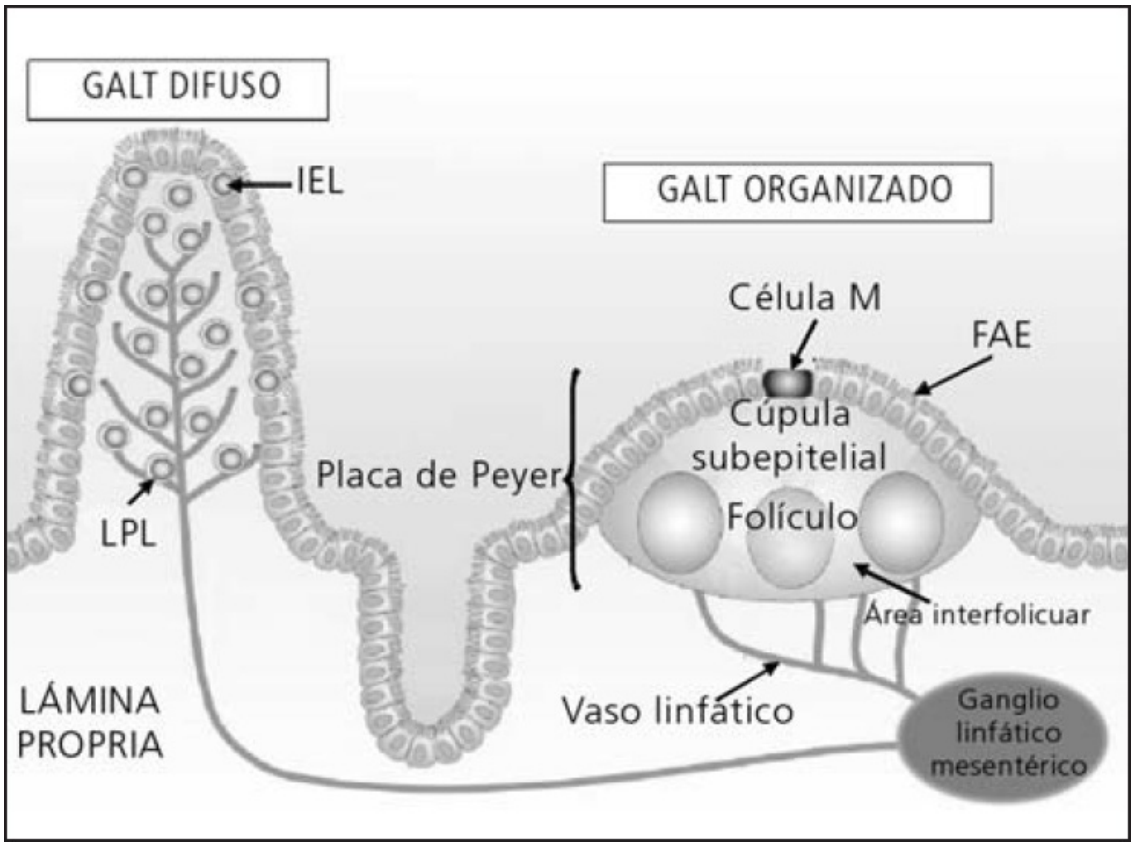


Figura 1. *Tejido linfoide asociado a intestino (GALT).*

tosis, citotoxicidad y el estallido respiratorio, son importantes para eliminar microorganismos de nuestro organismo y al mismo tiempo, algunos de estos mecanismos son importantes para que se activen los mecanismos de la RIA.

Por otra parte, la RIA reconoce de manera específica elementos moleculares más detallados dentro de la estructura de los diferentes microorganismos; de tal manera que estos mecanismos pueden activarse y dirigirse contra un microorganismo de género y especie particular. Los elementos químicos y celulares que participan en la RIA en su gran mayoría deben generarse *de novo* conforme se expone el organismo a un nuevo estímulo, pero en el caso de encontrarse con estímulos detectados previamente, los componentes efectores de la respuesta inmunológica pueden generarse más rápidamente, lo que tiene como consecuencia la reducción del tiempo que toma generar todos los elementos que participan en la RIA; esto contrasta con lo que ocurre en la RII, donde los componentes que participan en ella, están listos para actuar en todo momento y el tiempo que toma generarlos es básicamente el mismo en cada evento.

Ambos tipos de respuesta trabajan de manera regulada, coordinada y complementaria; sin embargo los estímulos desencadenantes de ambos tipos de respuesta pueden ocurrir en diferentes sitios anatómicos, siendo de particular interés para la presente revisión, aquéllos que se llevan a cabo en el intestino y se relacionan con la respuesta inmunológica.

El tejido linfoide es el responsable de generar las clonas reactivas de los linfocitos que median la respuesta de la inmunidad adaptativa, y para que esto ocurra deben estar presentes células presentadoras de antígeno, que son las responsables de procesar las moléculas extrañas (antígenos) y presentarlas a los linfocitos. Este tejido se encuentra a lo largo de todo el organismo y una de las principales ubicaciones de este tejido linfoide es el intestino, por lo que se le denomina tejido linfoide asociado a intestino (GALT) (Fig. 1).

La importancia que tiene el GALT radica en que se encuentra presente en el órgano que está expuesto a los antígenos de 10^{14} bacterias residentes (6) de aproximadamente 50 géneros diferentes y entre 500 y 1000 especies (7) además, éste contiene alrededor del 70% de las células del sistema inmune (8); dicho de otra manera, es en el intestino donde el sistema inmunológico va estar en contacto permanentemente con el mayor número de antígenos microbianos; esto sin contar los antígenos que provienen de los diferentes alimentos que consumimos, entre otros.

Desde el punto de vista biológico, lo antes mencionado tiene gran relevancia para el organismo

y el sistema inmunológico, ya que gran parte de la experiencia inmunológica (en lo que se refiere al reconocimiento de antígenos) y los proceso de tolerancia inmunológica periférica se lleva a cabo en el intestino, por lo que se vuelve trascendente el tipo de microorganismos que lo colonizan.

Por estos motivos, el GALT desempeña un papel muy importante en el reconocimiento efectivo de la flora inocua y simultáneamente la discriminación efectiva de la flora nociva; en conjunto estos dos procesos ayudan a mantener la homeostasis del intestino desde el punto de vista funcional, específicamente el aspecto inmunológico y por otra parte de la microbiota que lo coloniza.

La forma en que se organiza el GALT permite identificar dos tipos de arreglos celulares en este tejido, uno bien organizado y otro difuso. El primero es responsable de la inducción de la respuesta inmune y se caracteriza por tener asociado un ganglio linfático mesentérico y placas de Peyer; mientras que el segundo, es efector de la respuesta inmune ya que tiene asociados a los linfocitos intraepiteliales y de lámina propia. El GALT se encuentran ubicado en la cara antimesentérica del intestino y se encuentra separado del lumen intestinal por una monocapa de células llamada epitelio asociado a folículo (follicle-associated ephitelium, FAE) (Fig. 1).

El FAE está integrado a su vez por células M, células columnares y linfocitos intraepiteliales y algunas células secretoras de moco (9). Las células M son enterocitos que carecen de las microvellosidades en su cara luminal y se especializan en la captura y transporte de antígenos y bacterias del lumen hacia el domo sub-epitelial (subepithelial dome, SED) que es la estructura que está en contacto con el centro germinal del folículo. El SED está compuesto por una mezcla de linfocitos B (LnB), linfocitos T (LnT), células dendríticas (DC) y macrófagos (8).

COLONIZACIÓN DEL INTESTINO Y EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

El intestino permanece estéril hasta el momento del nacimiento, posteriormente, el tracto gastrointestinal se coloniza con diferentes microorganismos constituyendo lo que se conoce como microbiota, integrada principalmente por anaerobios facultativos provenientes de la microbiota de la madre (7). Sin embargo hay diversos factores que van a influir sobre la colonización de intestino del recién nacido, entre ellos podemos mencionar la forma de nacimiento (cesárea o parto natural), el tipo de alimentación al nacimiento (seno materno o fórmula láctea) y más adelante el proceso de ablactación. En este sentido se han encontrado diferencias importantes en la microbiota intestinal de los recién nacidos que son alimentados con seno materno exclusivo, en estos niños predominan las bifidobacterias y los lactobacilos, mientras que los niños que son alimentados con fórmula tienen una variedad más amplia de microorganismos que están poblando sus intestinos (bifidobacterias, *clostridium*, bacteroides y *estreptococos*) (2), esto debido principalmente al contenido de oligosacáridos en la leche materna, entre los que destaca la lactosa, por ser el oligosacárido de mayor abundancia y puede estar presente en cantidades que van de 4 a 6 g por cada 100 mL de leche materna durante los primeros días de lactancia (10); sin embargo hay al menos otros 30 oligosacáridos de importancia (11) los cuales fungen como probióticos, favoreciendo preferentemente el desarrollo de microorganismos de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.

La presencia de las bacterias de estos dos géneros en los primeros seis meses de vida del lactante permite que se presenten dos fenómenos trascendentales: 1) que se generen las condiciones de microambiente favorables para que se desarrollen las bacterias benéficas (*Lactobacillus* y *Bifidobacterium*) y al mismo tiempo que la actividad metabólica de esta microbiota impida el desarrollo de bacterias patógenas, y 2) que la presencia de elementos estructurales y productos del metabolismo de esta microbiota establezcan las condiciones de homeostasis del intestino recién colonizado que permitan el desarrollo de la tolerancia inmunológica a la microbiota y a elementos moleculares como los polisacáridos, presentes en la pared celular de las bacterias, y al mismo tiempo se generen las condiciones que permitan una transición y adaptación a los cambios en la microbiota como consecuencia de los subsecuentes cambios de dieta, mismos que concluyen entre los 12 y 18 meses de vida. (12, 13)

Existen otros factores externos que alteran la forma en que se coloniza el intestino del recién nacido. El uso de antibióticos por ejemplo, condiciona selectivamente la colonización del intestino al eliminar selectivamente algunos componentes de la microbiota del intestino y con ello generar el microambiente necesario para el desarrollo de bacterias no convencionales como las pertenecientes al género *Clostridium*, lo que puede desencadenar problemas de diarrea asociada al uso de antibióticos. En otros casos, la presencia de bacterias no convencionales del lactante alimentado con seno materno se ha relacionado con problemas de asma y alergia en edades posteriores (12).

Por otro lado, se ha encontrado evidencia sugerente de que la producción de IgA y el efecto que tienen sobre la actividad bacteriana modifica la expresión de los genes que pueden codificar determinantes antigénicos de la bacteria y también regula

la diversidad de epítopes que expresan las bacterias en el lumen intestinal (14); en donde, las células M están especializadas en la captura de antígenos y bacterias, los cuales llegan al domo sub-epitelial y entran en contacto con los macrófagos y DC, quienes van a ser los responsables de procesar esos antígenos y presentarlos a los linfocitos T vírgenes o *naive* que se encuentran en el centro germinal; estos procesos en conjunto, participan en el mantenimiento de la homeostasis intestinal.

Diversos grupos de investigación han evidenciado el papel de la microbiota en la fisiología del intestino y se han descrito algunos de los mecanismos inmunológicos que regulan el funcionamiento del mismo, entre los que destacan, 1) el incremento en la cantidad y función de los linfocitos T_{reg}, 2) la maduración de células dendríticas y 3) la inducción de la secreción de IL-10 en esta población celular, 4) la regulación del balance entre las respuestas tipo Th1/Th2 por la presencia de IL-10 o por la señalización a través de TLR inducida por los motivos ricos en CpG (15), 5) la señalización de TLR-2 y TLR-4 de las cuales se ha demostrado que contribuyen a la recuperación de la integridad y función del intestino en modelos de daño intestinal (2). La ausencia de la microbiota benéfica (*Bacteroides, Eubacterias, Bifidobacterias*, etc.) en el intestino y de los efectos que tiene la misma sobre el sistema inmunológico, se refleja en el incremento de patologías del intestino en aquellos individuos que carecen de la microbiota benéfica (principalmente bacterias de los genéros *Lactobacillus y Bifidobacterium*).

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS Y AUTO INMUNES DEL INTESTINO

Una de las principales condiciones que afectan el funcionamiento del intestino y que están presentes en algunas patologías, es la inflamación aguda o crónica, la cual puede presentarse como resultado de una infección o en algunos casos, por alteraciones fisiológicas que tienen como resultado el funcionamiento anómalo del sistema inmunológico.

Se ha propuesto que una de las principales causas de los procesos inflamatorios que ocurren en el intestino es la ausencia de balance entre las respuestas Th1 y Th2. En este sentido se ha documentado un incremento en el número de linfocitos Th1 y Th17 en la lámina propia de pacientes con enfermedad inflamatoria del intestino, comparado con los individuos sanos (16).

Los probióticos contribuyen de manera importante a regular la síntesis de metabolitos (especies reactivas de oxígeno), citosinas pro-inflamatorias (TNF-α, IL-8, IFN-γ) mediante la regulación de la expresión del factor de transcripción NF-κB, a través del estímulo del sistema inmunológico, con lo que se favorecen respuestas de tipo Th1 al inducir la síntesis de citosinas anti-inflamatorias como IL-10, y TGF-β (12, 17). En el caso de las enfermedades inflamatorias del intestino existe evidencia de que la cepa OLL2809 de *Lactobacillus gasseri* favorece una mejor interacción entre el epitelio gástrico y la microbiota, lo que induce la expresión de Nrf2, un factor de transcripción que regula positivamente la expresión de genes relacionadas con mecanismos de protección contra las especies reactivas de oxigeno (ROS): glutatión S-tranferasa (GSTs), NAD(P)H:quinona reductasa (NQO1) y glutamicilcisteina ligasa gamma (gGCL) (18) entre otras.

Por otra parte, algunas cepas pueden reducir la permeabilidad de las células del epitelio intestinal y con ello reducir la inflamación, este hallazgo se ha reportado en modelos *in vitro* e *in vivo* de colitis inducida, cuando se han tratado con *Lactobacillus kefiranofaciens* y *Lactobacillus rhamnosus* (19, 5).

Como hemos visto, se han evaluado de manera individual varios microorganismos para establecer los posibles beneficios que aportan en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino, pero también se han diseñado presentaciones comerciales que contienen una mezcla de varias especies de lactobacilos y bifidobacterias, lo cual pudiera ser útil para obtener un efecto sinérgico o bien en combinaciones selectivas para generar una microbiota específica de acuerdo a la enfermedad que desea tratarse (2).

INHIBICIÓN DEL CRECIMIENTO DE BACTERIAS NOCIVAS Y PROMOCIÓN DEL CRECIMIENTO DE MICROBIOTA BENÉFICA

Una de las principales actividades atribuidas a los probióticos en el intestino tiene que ver con su capacidad para regular el crecimiento selectivo de otras bacterias; esto es posible gracias a que algunos de los productos del metabolismo de los probióticos pueden ser aprovechados por la microbiota ácido-láctica (LAB). Las principales moléculas que se han encontrado en el intestino como producto de la actividad metabólica de las bacterias LAB son: etanol, lactato, acetato, ácido fólico, piruvato, succinato, mismos que pueden ser metabolizados para producir ácidos grasos de cadena corta SCFA (13, 14). Por ejemplo, se ha encontrado que los sobrenadantes de cultivo de *Lactobacillus gasseri* inhiben el crecimiento de *Escherichia coli*, *Bacillus cereus* y *Pseudomona aeruginosa*, importante microbiota nociva para el humano (2).

De igual importancia es el hecho de que la microbiota benéfica además de inhibir el crecimiento de microorganismos nocivos, puede favorecer el

crecimiento de otras especies de bacterias benéficas, ya sea por generar metabolitos que pueden ser aprovechados por otros comensales, o bien por la producción de moléculas que inhiban o dificulten el establecimiento de bacterias patógenas en el intestino.

Es muy importante resaltar que ambos procesos ocurren de manera simultánea y que la complejidad de las relaciones biológicas que ocurren en el intestino, son una intrincada red de interacciones de mutuo beneficio, en donde los productos finales del metabolismo de un microorganismo especializado en un nicho dentro del intestino, pueden servir como el sustrato para otro y de manera simultánea la presencia de estos microorganismos pueden inducir cambios en el microambiente intestinal.

Este hecho puede resumirse revisando el caso de las bifidobacterias; estas bacterias pueden aprovechar muy eficientemente los diferentes derivados de polisacáridos presentes en el microambiente intestinal y al mismo tiempo condicionar el crecimiento de bacterias en el mismo ambiente, ya que parte de los productos finales de su metabolismo incluyen ácidos, como el acético y láctico, lo que disminuye el pH en el lumen intestinal (20); las condiciones de pH ácido impuestas por los metabolitos producidos por las bifidobacterias son el nicho adecuado para que se desarrollen otras bacterias, como las del género *Lactobacillus*, las cuales inducen la producción de mucinas en la mucosa intestinal, lo que dificulta la adhesión de microbiota nociva al epitelio intestinal.

REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE CITOCINAS

Se ha demostrado que *Lactobacillus* puede inducir un incremento en la secreción de IL-6 e inhibición de producción de IL-10, TNF-a e IL-12 (citocinas pro-inflamatorias) en células dendríticas. Las modificaciones en la producción de citocinas como de IL-10, TNF-a e IL-6 están relacionadas con el desarrollo de alteraciones del sueño (21), lo que pone en perspectiva un aspecto complementario de tratamiento.

En otro estudio se demostró que el probiótico Bio-Three, compuesto de tres microorganismos (*Bacillus mesentericus, Clostridium butyricum* y *Enterococcus faecalis*) aumentó la producción de las citocinas IL-10, IL-12 e IFN-g (citocinas Th1) en cultivos de 24 h de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de donadores sanos que no consumían probióticos; en contraste, los cultivos donde no se usó Bio-Three, las concentraciones de las citocinas previamente mencionadas era más bajo y las concentraciones de IL-4 y TNF-a fueron mayores (21).

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Uno de los efectos más evidentes con el consumo de probióticos es su papel en la prevención y en el control de infecciones diversas. Existen estudios donde se demuestra que la presencia de ciertas cepas en el intestino puede modular la presencia de microorganismos incluso en otros órganos periféricos. En un modelo de infección crónica de paratuberculosis por *Micobacterium avium* en ratones, se demostró que la cepa NP-51 de *Lactobacillus animalis* reduce la producción de IL-6 e IFN-g e incrementa los niveles de TNF-a e IL-17, lo que reduce la inflamación en el intestino y mejora la condición clínica de los ratones infectados (22).

Estudios hechos en humanos demostraron que en un grupo de adultos mayores que consumieron probióticos tres veces al día por 30 días hubo una reducción en la prevalencia de cándida y un aumento en los niveles de IgA presentes en la cavidad oral (23); este hecho sugiere un efecto sistémico de los probióticos sobre el sistema inmunológico.

Otros reportes muestran como *Lactobacillus casei* puede modular la inflamación que tiene lugar en el pulmón como consecuencia de una infección pulmonar, en este estudio refieren la disminución de las concentraciones de TNF-a, IL-6 e IL-1b en los ratones que fueron tratados con el probiótico (24).

En otros estudios se ha establecido que diferentes cepas de un mismo microrganismo pueden tener diferencias en el nivel de respuesta que generan, de tal manera que hace necesario dirigir estudios para establecer el tipo de respuesta que generan ciertas cepas de probióticos para poder orientar su uso terapéutico; ese es el caso de *Lactobacillus rhamnosus*,(Lr) con este microorganismo, se evaluaron los efectos que tenía este probiótico en el control de infecciones con *Salmonella typhimurium* (intestinal) y *Streptococcus pneumoniae* (pulmonar). Del mismo modo, la cepa Lr05 se empleó en los ratones infectados con los dos microorganismos patógenos y se encontró evidencia de control de ambas infecciones, mientras que con la cepa Lr06 solo se observó control de la infección intestinal; además se reportaron incrementos en la producción de las citocinas IFN-g, IL-6, IL-4 e IL-10 (25).

En este sentido, se demuestra que el uso de diferentes cepas de probióticos puede generar una gamma de combinaciones que resulten más eficaces dependiendo del tipo de infección que se trate, además de tener un efecto inmunomodulador a nivel sistémico desde el lumen intestinal.

ALERGIAS Y ASMA

Este grupo de patologías se caracterizan por los procesos inflamatorios descontrolados reflejados en el desequilibrio de la respuesta Th1/Th2 (local o sistémica), y la poca tolerancia del organismo a la exposición de antígenos que se encuentran en abundancia a nuestro alrededor o a los que nos exponemos de manera intencional (alimentos). Existen estudios en los que se ha encontrado correlación entre el exceso de limpieza durante la infancia de aquellos individuos que presentan problemas de alergia y asma (hipótesis de la higiene).

En los niños es común que la exposición a todos estos antígenos se lleve a cabo en el intestino, debido a que llevan con frecuencias un sin número de objetos a la boca (con su respectiva carga de microorganismos); es por este hecho que se ha planteado la importancia que tiene el papel del intestino y la microbiota intestinal como elementos clave en el establecimiento de los mecanismos de tolerancia inmunológica.

Entre los efectos benéficos del uso de probióticos en casos de asma, encontramos la disminución de eosinófilos presentes en lavados broncoalveolares y reducción en los niveles de IgE totales en ratones tratados con la cepa Lcr35 de *Lactobacillus casei rhamnosus* (26).

En humanos en un estudio de doble ciego se evaluó el efecto que tiene *Lactobacillus salivarius* en pacientes con rinitis alérgica, en dicho estudio se administraron diariamente $4x10^9$ unidades formadoras de colonias (UFC) durante 12 semanas, dando seguimiento por 7 meses a los pacientes con el tratamiento y el placebo. Los pacientes que recibieron el placebo tuvieron reducción en las manifestaciones clínicas en ojos y nariz y a partir de las dos semanas de tratamiento y en el uso de medicamentos a partir de la 4ª semana de tratamiento en contraste con lo observado en el grupo que recibía el placebo (27).

En otro estudio se dio leche fermentada y complementada con $1x10^8$ UFC de *Lactobacillus casei* a niños con rinitis y asma, encontrándose que los eventos de rinitis eran menores en los niños que recibieron el probiótico con respecto al grupo que recibió el placebo, a diferencia de lo que se observó en los pacientes con asma, en los cuales no se observaron deferencias significativas (28).

El uso de probióticos para controlar o mejorar las condiciones clínicas de los pacientes con alergia y asma, al igual que en otros casos, se desconoce a detalle el mecanismo de los que se valen para favorecer los mecanismos que re-establecen el equilibrio entre la respuesta Th_1 y Th_2. En el caso de estas dos patologías el ambiente Th_2 (IL-4, IL-5) es el responsable de que existan respuestas exacerbadas contra alérgenos, y este perfil está condicionado por la actividad de linfocitos Th_2. Se piensa que los probióticos aumentan el número de linfocitos T reguladores en los nódulos linfáticos mesentéricos; estos linfocitos inhiben la producción de citocinas de los linfocitos Th_2 mediante la producción de citocinas como IL-10, TNF-α e IFN-γ; de esta manera se reduce la inflamación ocasionada por la actividad de las citocinas del perfil Th_2, lo que explica la mejora clínica de los pacientes con asma y alergía que toman probióticos como parte complementaria de su tratamiento.

CONCLUSIONES

Si bien hay varios estudios que intentan probar con evidencia sólida el aporte a la salud en lo que refiere a la inducción y regulación de la respuesta inmunológica tanto local (intestino) como sistémica del individuo que consume probióticos, en la comunidad científica hay un consenso en que debe de profundizarse más en el estudio de los probióticos tanto en las presentaciones farmacéuticas pero sobre todo en los alimentos que contienen probióticos y realizar protocolos con diseños más estrictos, con mayor control en las dosis administradas, con seguimientos más largos de los organismos en estudio, de cohortes más grandes y que den continuidad a los hallazgos reportados con una determinada cepa. Esto con la finalidad de que los hallazgos no se pierdan en trabajos anecdóticos, y que se pueda establecer el beneficio real y específico de las cepas para apoyar el tratamiento de diferentes patologías.

Queda claro que las mejoras clínicas más evidentes se observan cuando se administran probióticos en el tratamiento de enfermedades intestinales, sobre todo, en aquellas donde el tejido intestinal se encuentra inflamado; pero quedan muchos pendientes en otras patologías como asma y alergia, infecciones no intestinales, cáncer y autoinmunidad, que si bien son padecimientos en los que se han realizado algunos estudios, ya no se incluyeron en el presente texto.

Sin embargo, aún cuando se han reportado muchos tipos de beneficios al organismo receptor de probióticos y prebióticos, "estamos lejos de la comprensión de lo que constituye un microbioma intestinal saludable que promueve la tolerancia", y la homeostasis. La falta de consistencia en resultados, los seguimientos de corto plazo en los diferentes modelos experimentales empleados, la falta de trabajo interdiciplinario y las limitaciones técnicas que se tienen para aislar y mantener *in*

vitro a varios de los microorganismos de la microbiota; hacen que este campo de investigación tenga muchos retos pendientes de resolver.

Finalmente, el esclarecimiento de la relación, regulación y funcionamiento de la microbiota en el microambiente intestinal del hospedero, han planteado la necesidad de cambiar la forma en que vemos a este tipo de sistemas biológicos, al pasar del estudio de las contribuciones individuales que tiene cada componente, a ver de forma integral las relaciones biológicas que tienen todos los organismos que integran a este recién avistado superorganismo u holobionte, lo que deja un gran reto para los científicos y profesionales del área clínica que trabajan en esta área del conocimiento.

REFERENCIAS

1. Lilly DM, Stillwell RH (1965) Probiotics: Growth-Promoting Factors Produced by Microorganisms. Science 147:747-748.
2. Gibson G, Roberfroid MB (1995) Dietary Modulation of the Human Colonie Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. J Nutr 125:1401-1412.
3. Berrilli F, Di Cave D, Cavallero S, D'amelio S (2012) Interactions between parasites and microbial communities in the human gut. Front Cell and Infect Microbiol 2:141.
4. Uccello M, Malaguarnera G, Basile F, D'agata V, Malaguarnera M, Bertino G, Vacante M, Drago F, Biondi A (2012) Potential role of probiotics on colorectal cancer Prevention. Surgery 12 Suppl 1:S35.
5. Vieira TA, Teixeira MM, Martins FS (2013) The role of probiotics and prebiotics in inducing gut immunity. Front Immunol 4:445.
6. Guzman JR, Conlin VS and Jobin C (2013) Diet, Microbiome, and the Intestinal Epithelium: An Essential Triumvirate? BioMed Res Int 2013:425146
7. Foxx-Orenstein A, Chey WD (2012) Manipulation of the Gut Microbiota as a Novel Treatment Strategy for Gastrointestinal Disorders. Am J Gastroenterol Suppl 1:41-46.
8. Jung C, Hugot JP, Barreau F (2010) Peyer's Patches: The Immune Sensors of the Intestine. Inter J Inflamma 2010:823710.
9. Mowat AM (2003) Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. Nat Rev Immunol 3:331-341.
10. Harzer G, Haug M, Bindels JG (1986) Biochemistry of maternal milk in early lactation. Hum Nutr Appl Nutr 40 Suppl 1:11-18.
11. Jenness R (1979) The composition of human milk. Semin Perinatol 3:225-239.
12. Walker WA (2013) Initial intestinal colonization in the human infant and immune homeostasis. Ann Nutr Metab. 63 Suppl 2:8-15.
13. Gudiel-Urbano MY, Goni I (2001) Oligosacáridos de la leche humana: Papel en la salud y en el desarrollo del lactante. Latinoam Nutr 4:332-339.
14. Peterson DA, McNulty NP, Guruge JL, Gordon JI (2007) IgA Response to Symbiotic Bacteria as a Mediator of Gut Homeostasis. Cell Host & Microbe 2:328-339.
15. Kant R, de Vos WM, Palva A, Satokari R (2014) Immunostimulatory CpG motifs in the genomes of gut bacteria and their role in human health and disease. J Med Microbiol; 63(Pt 2):293-308.
16. Kayama H, Nishimura J, Takeda K. (2013) Regulation of Intestinal Homeostasis by Innate Immune Cells. Immune Network (13) 6:227-234.
17. Luongo D, Miyamoto J, Bergamo P, Nazzaro F, Baruzzi F, Sashihara T, Tanabe S, Rossi M (2013) Differential modulation of innate immunity in vitro by probiotic strains of Lactobacillus gasseri. BMC Microbiol 13:298.
18. Chen YP, Hsiao PJ, Hong WS, Dai TY, and Chen MJ (2012) *Lactobacillus kefiranofaciens* M1 isolated from milk kefir grains ameliorates experimental colitis *in vitro* and *in vivo*. J Dairy Sci, 95:63-74.
19. Wang Y, Liu Y, Sidhu A, Ma Z, McClain C, Feng W (2012) *Lactobacillus rhamnosus* GG culture supernatant ameliorates acute alcohol-induced intestinal permeability and liver injury. Ame J Physio 303:G32-G41.
20. Tauseef A, Choe J, Awab A, Wagener TL, Orr W (2013) Sleep, immunity and inflammation in gastrointestinal disorders. World J Gastroenterol 28; 19:9231-9239.
21. Hua MC, Lin TY, Lai MW, Kong MS, Chang HJ, Chen CC (2009) Probiotic Bio-Three induces Th1 and anti-inflammatory effects in PBMC and dendritic cells. World J Gastroenterol 2010; 16:3529-3540.

22. Karunasena E, Kurkure PC, Lackey RD, McMahon KW, Kiernan EP, Graham SG, Alabady MS, Campos DL, Tatum OL, Brashears MM (2013) Effects of the probiotic *Lactobacillus animalis* in murine *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis infection. BMC Microbiology; 13:8.
23. Mendoça F, Santos S, Faria I, Gonçalves, Silva C, Jorge A, Leao M (2012) Effects of Probiotic Bacteria on Candida Presence and IgA Anti-Candida in the Oral Cavity of Elderly. Braz Dent J 23:534-538.
24. Haro C, Villena J, Zelaya H, Alvarez S, Agüero G (2009) *Lactobacillus casei* modulates the inflammation-coagulation interaction in a pneumococcal pneumonia experimental model. Journal of Inflammation; 6:28.
25. Salva S, Villena J and Alvarez S (2010) Immunomodulatory activity of *Lactobacillus rhamnosus* strains isolated from goat milk: Impact on intestinal and respiratory infections. J Food Microbiol 141: 82-89.
26. Yu J, Jang SO, Kim BJ, Song YH, Kwon JW, Kang MJ, Choi WA, Jung HD, Hong SJ (2010) The Effects of *Lactobacillus rhamnosus* on the Prevention of Asthma in a Murine Model. Allergy Asthma Immunol Res; 2:199-205.
27. Giovannini M, Agostoni C, Riva E, Salvini F, Ruscitto A, Vincenzo-Zuccotti G, Radaelli G (2007) A Randomized Prospective Double Blind Controlled Trial on Effects of Long-Term Consumption of Fermented Milk Containing *Lactobacillus casei* in Pre-School Children With Allergic Asthma and/or Rhinitis. Pediatric Research 62:215–220.
28. Lin TY, Chen CJ, Chen LK, Wen SH, Jan RH (2013) Effect of probiotics on allergic rhinitis in Df, Dp or dust-sensitive children: a randomized double blind controlled trial. Indian Pediatr 50:209-213.

Lecturas recomendadas

Ha-Jung K, Hyung YK, So-Yeon L, Ju-Hee S, Eun L, Soo-Jong H (2013) Clinical efficacy and mechanism of probiotics in allergic diseases. Korean J Pediatr 56:369-376.

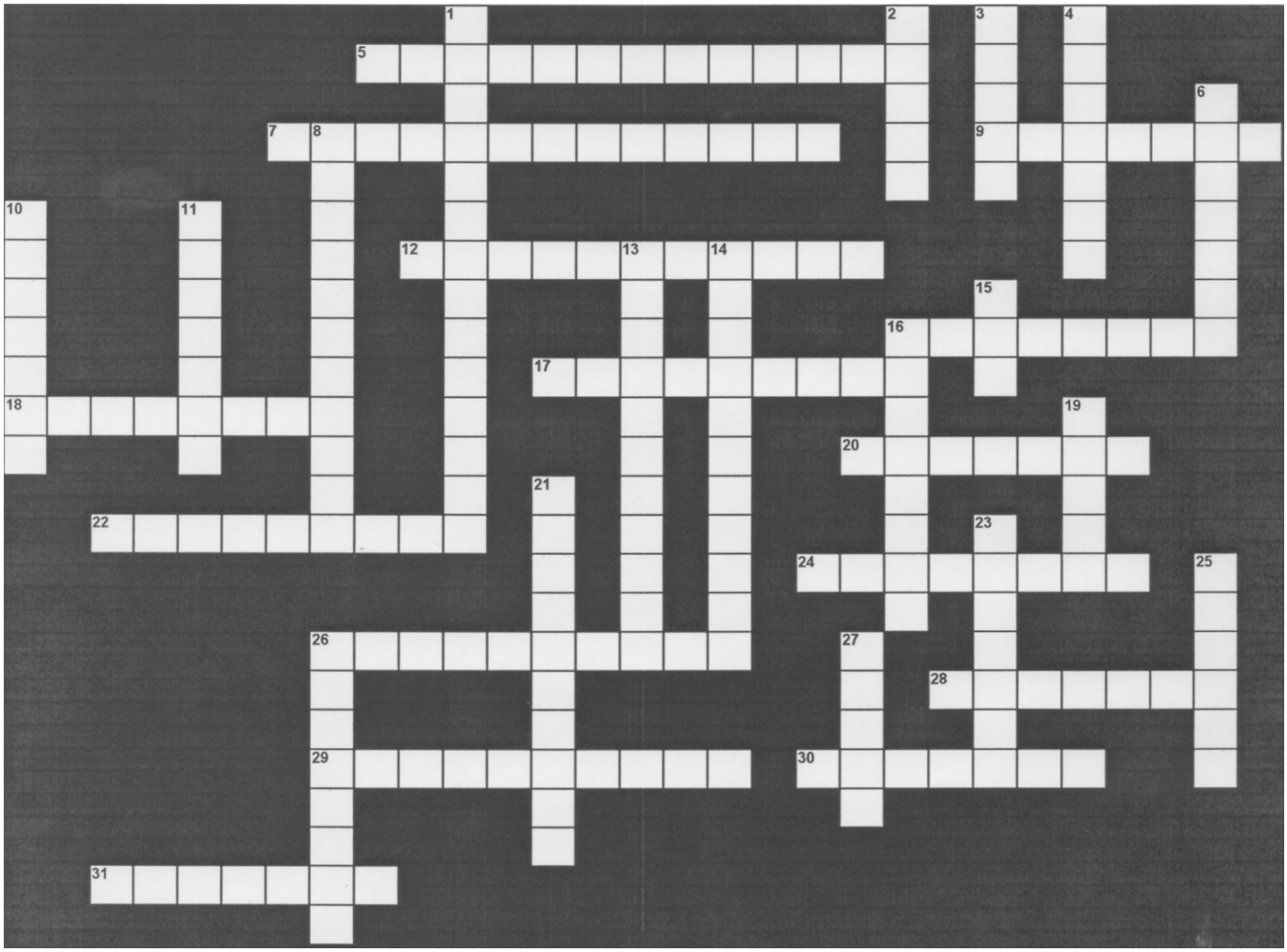
Sinagra E, Tomasello G, Cappello F, Leone A, Cottone M, Bellavia M, Rossi F, Facella T, Damiani P, Zeenny MN, Damiani F, Abruzzo A, Damiano G, Palumbo VD, Cocchi M, Jurjus A, Spinelli G, Lo Monte AI, Raimondo D (2013) Probiotics, prebiotics and symbiotics in inflammatory bowel diseases: state-of-the-art and new insights. J Biol Regul Homeost Agents 27:919-33

Luongo D, Miyamoto J, Bergamo P, Nazzaro F, Baruzzi F, Sashihara T, Tanabe S, Rossi M (2013) Differential modulation of innate immunity in vitro by probiotic strains of *Lactobacillus gasseri*. BMC Microbiol. 23;13:298

Ramiro Puig E, Pérez Cano FJ, Castellote C, French A, Castell M (2008) El intestino pieza clave del sistema inmunitario. Rev Esp Enferm Dig (Madrid) Vol. 100. N.° 1, pp. 29-34.

CRUCIBIOQ®
TERMODINÁMICA

Yolanda Saldaña Balmori y José de Jesús Martínez González
Correo E: balmori@laguna.fmedic.unam.mx y prometeo_quetzalcoatl@ciencias.unam.mx



HORIZONTALES

5. Ciencia que estudia la transferencia y uso de la energía en los sistemas biológicos.

7. Su nombre deriva del griego θερμο (termo, calor) y δὐναμις, (dínamis, fuerza), es la ciencia que estudia la relación del calor con las otras formas de energía, incluyendo las modificaciones de temperatura, presión, densidad, masa y volumen en cada sistema.

9. La energía _____ de un sistema (U) depende solamente del estado presente del sistema y no de su historia.

12. Una reacción es _____ cuando la entalpía es mayor que cero (ΔH > 0) por lo tanto la reacción absorbe calor.

16. Es la medida del grado de aleatoriedad de un sistema (S), si ésta es mayor, habrá mayor equilibrio; por ejemplo, si se toma una muestra de aire en el salón de clase y se estudia su composición, ésta es representativa del total de aire que hay en el salón.

17. La _____ de la energía libres (ΔG) es la cantidad de energía desprendida (-ΔG) o absorbida (+ΔG) en una reacción a presión y temperatura constante.

18. Según la segunda ley de la termodinámica, cuando se alcanza el máximo_____ se obtiene el óptimo equilibrio, considerando a este término como el número de maneras equivalentes energéticamente, en las que se pueden acomodar los elementos del sistema.

20. Es la cantidad de energía calorífica necesaria para elevar a un gramo de agua, un grado centígrado de temperatura, equivale a 4.18 J.

22. Para que puedan realizarse las reacciones endergónicas de las vías metabólicas de los seres vivos, es indispensable que se encuentren _____ a algunas reacciones exergónicas que proporcionarán la energía necesaria.

24. Así se define en termodinámica al sistema y a su entorno.

26. Parte del metabolismo en el que mediante un proceso endergónico los animales fabrican las moléculas indispensables para su funcionamiento, gracias a que mediante el catabolismo de biomoléculas genera la energía necesaria para los procesos sintéticos.

28. El calor se define como la transferencia de energía _____ de un objeto a otro, los cuales tienen diferente temperatura.

29. En este tipo de reacción se libera calor, indicando con ello que las moléculas reaccionantes tienen más energía que la que poseen los productos.

30. Es la fuerza que se emplea para realizar un movimiento en contra de otra fuerza que se opone.

31. Gran parte de los procesos bioquímicos se realizan a una _____ constante -generalmente a una atmósfera-, y al medir el calor generado o absorbido se puede conocer el cambio de entalpía.

VERTICALES

1. Las células de este tipo, absorben la energía luminosa del sol, misma que es empleada para que a partir de agua y dióxido de carbono se sinteticen moléculas que posteriormente proporcionarán energía a las células animales.

2. La primera ley de la termodinámica establece que la energía no se crea ni se destruye; donde el cambio de energía de un sistema es la diferencia entre el _____ absorbido y el trabajo realizado.

3. Es la unidad de energía del Sistema Internacional de Unidades que sirve para medir energía, trabajo y calor, su nombre es en honor del físico James Prescott Joule.

4. En termodinámica, este término define a la parte del universo que se estudia, por ejemplo una reacción en particular o bien todas las reacciones que ocurren en un proceso ya sea industrial o biológico; si no entra o sale materia se llama cerrado y abierto si ocurre lo contrario.

6. Capacidad de un sistema para realizar un trabajo el cual puede ser mecánico, químico, eléctrico, entre otros.

8. Así se designa a la reacción química en la que la variación de la energía libre de Gibbs es positiva ($\Delta G > 0$), para que esta reacción se lleve a cabo se le debe proporcionar energía.

10. Esta ley de la termodinámica se refiere a que los procesos espontáneos se caracterizan por el óptimo desorden de los participantes del sistema.

11. En esta ley de la termodinámica se hace mención a la conservación de la energía ya que en cualquier proceso químico o físico la cantidad total de ésta, permanece constante aunque puede presentarse de diferente forma.

13. Son las reacciones en las que la energía libre de Gibbs es negativa ($\Delta G < 0$), liberan más energía de la que absorben, generalmente son espontáneas.

14. Serie de reacciones mediante las cuales los alimentos son transformados, desde la absorción hasta su degradación total, que conduce a la generación de energía indispensable para el funcionamiento óptimo de un organismo.

15. Siglas de la molécula energética que se genera mediante los procesos oxidativos y que es empleada en los biosintéticos y que al perder un grupo fosfato tiene un $\Delta G'^{o} = -30.5$ kJ/mol.

16. Es el contenido calórico de un sistema y a las variaciones que haya en éste, se identifican como ΔH.

19. Este investigador propuso que la energía libre (G) es igual al intercambio de calor absorbido o liberado (H) a presión y temperatura constantes (TS) mediante la fórmula: $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$.

21. El _____ térmico se alcanza cuando se ponen en contacto dos cuerpos de temperatura diferente, el de mayor temperatura cede energía térmica hasta que ambos adquieren la misma temperatura.

23. Según esta ley de la termodinámica la entropía de un cristal puro es nula en el cero absoluto, esto es a -273,15° C, (0° K).

25. El cuerpo _____ está en continuo intercambio de nutrientes y energía con su entorno ya que mediante el consumo de alimentos genera energía para desarrollar trabajo mecánico, químico, osmótico, etc.

26. Los organismos vivos son sistemas _____ ya que intercambian materia y energía con su entorno; el equilibrio se alcanza en la muerte cuando este proceso cesa.

27. La energía _____ de Gibbs, es un indicador de la espontaneidad y mide la máxima cantidad de trabajo que puede realizarse en un proceso que procede hacia un estado de equilibrio con temperatura y presión constante.

EL LADO OSCURO DE TAU: NEURODEGENERACIÓN A TRAVÉS DE CROMATINA

Gómez-Inclán C.

Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510, México D.F. Correo E: goin.cecilia.l@gmail.com

La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia en las personas mayores, ésta se caracteriza por pérdida de memoria y razonamiento, así como de otras capacidades mentales. Bajo el microscopio, en el tejido cerebral de pacientes con esta enfermedad, se pueden observar agregados de la proteína Tau (proteína asociada a microtúbulos) formando las llamadas "marañas neurofibrilares", y perdiendo su función de estabilizar la estructura de los axones mediante la interacción con sus microtúbulos. Se ha descrito que en enfermedades donde existen defectos en Tau como en el Alzheimer, hay también defectos en el funcionamiento de la transcripción, entradas aberrantes al ciclo celular y muerte celular. Para mantener un control apropiado de la transcripción es necesario tener una buena distribución de la cromatina que es el complejo proteína-DNA en el que los eucariontes organizan su información genética. Dicho complejo se puede encontrar en dos formas: eucromatina, un estado ligeramente compacto que se asocia a expresión genética; o heterocromatina, estado condensado asociado a silenciamiento de genes.

El mecanismo específico mediante el cual Tau provoca efectos neurodegenerativos es desconocido, por lo que un grupo de investigación estadounidense interesado en el tema y dirigido por Mel B. Feany sugirió que lo hace a través de la relajación de la heterocromatina.

Para probar su hipótesis utilizaron como modelo *in vivo* a *Drosophila melanogaster*, la mosca de la fruta. Hicieron diversos experimentos donde encontraron que al afectar Tau se promueve des-

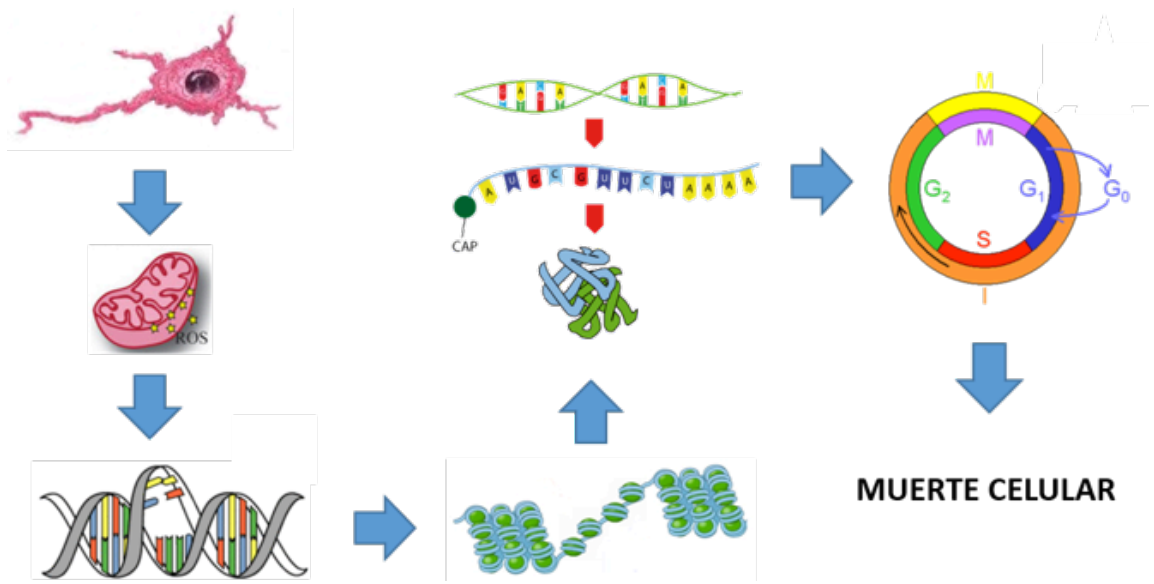


Figura 1. *La célula afectada por marañas neurofibrilares induce la liberación de ROS de la mitocondria, estas a su vez provocan daño en el DNA que causa una remodelación de heterocromatina lo que lleva a la expresión de genes anteriormente silenciados, posteriormente esto lleva a entradas aberrantes al ciclo celular y por último a muerte celular.*

condensación de la heterocromatina. Lo anterior es causado por radicales libres y otros compuestos que en su conjunto se denominan especies reactivas de oxígeno (ERO), los cuales son producidos en la mitocondria debido al estrés que provocan las marañas neurofibrilares. Estas ERO producen daño oxidativo en el DNA, evento clave en la inducción a la relajación de la heterocromatina. De la misma manera se observó que la remodelación de la cromatina tiene como consecuencia entradas aberrantes al ciclo celular así como la posterior muerte neuronal, esto atribuido a la expresión de genes que deberían estar silenciados.

En una etapa posterior, se identificaron aquellos genes cuya expresión aumentaba en el modelo de *Drosophila* cuando Tau estaba afectada, dos de ellos tienen homólogos en humanos, lo que podría sugerir que al ser genes conservados podrían verse afectados también en este organismo. Asimismo, desde un panorama más amplio, se observó que el patrón genético expresado en células de pacientes con Alzheimer, es más parecido al que se expresa en estados embrionarios, a lo que se le llama desdiferenciación celular.

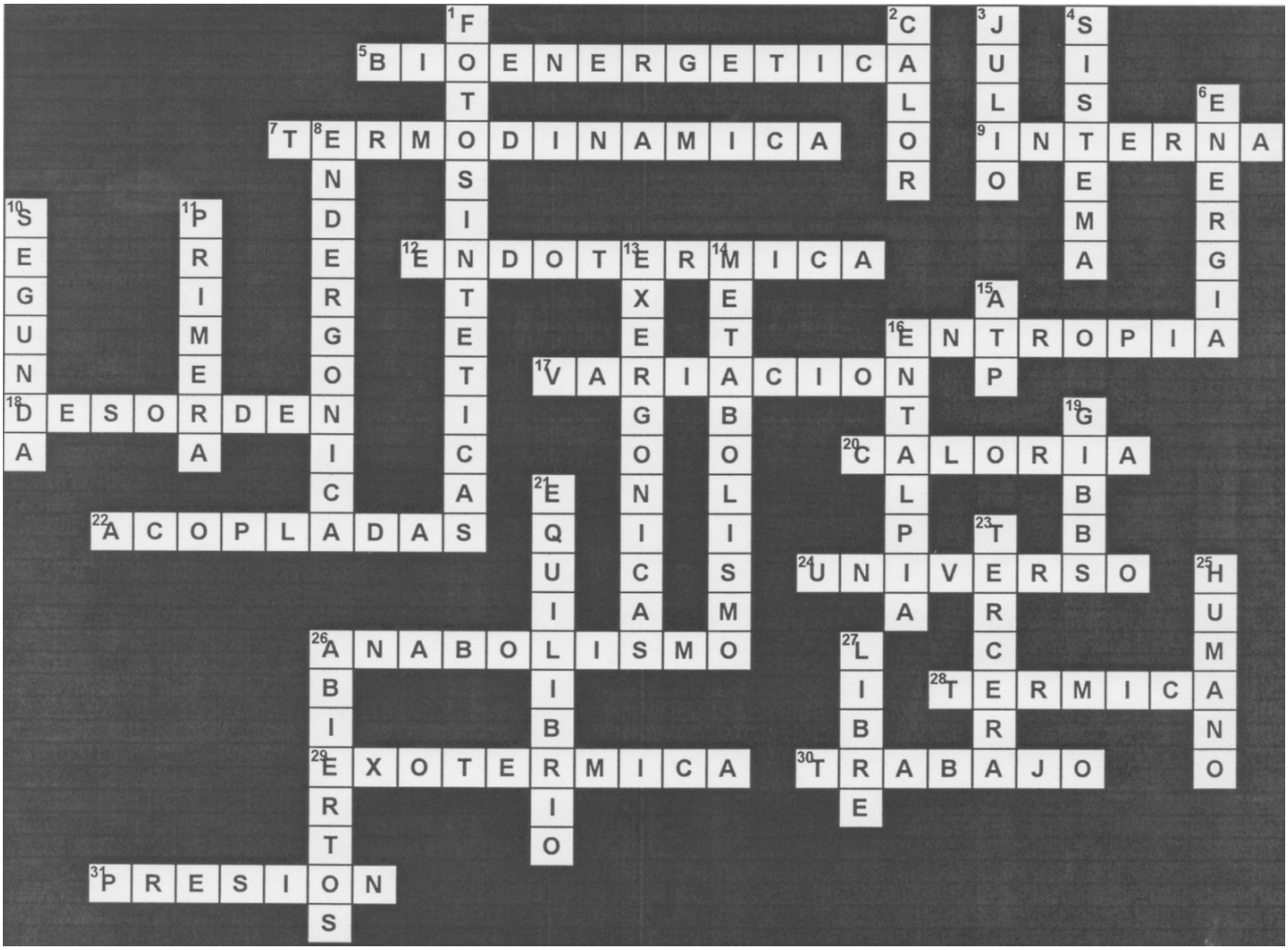
El conocimiento general del mecanismo por el cual las marañas neurofibrilares afectan a la célula permitirá el posterior análisis para lograr el pleno entendimiento de sus efectos. Asimismo, los cambios observados en el patrón de expresión de genes pueden ser detectados en la sangre a manera de biomarcador (señal de que una persona está presentando una enfermedad en etapas tempranas) lo que resulta relevante ya que al detectar el Alzheimer en estadios tempranos podría dar paso al uso de tratamientos para aminorar los síntomas y lograr una mejor calidad de vida de los afectados ya que no existe cura para esta enfermedad.

Referencias

1. Frost B, Hemberg M, Lewis J, Feany M (2014) Tau promotes neurodegeneration through global chromatin relaxation, Nat Neurosci 17, 357-366.

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ®
TERMODINÁMICA

Yolanda Saldaña Balmori y José de Jesús Martínez González
Correo E: balmori@laguna.fmedic.unam.mx y prometeo_quetzalcoatl@ciencias.unam.mx



Instrucciones para los Colaboradores de la Revista de Educación Bioquímica (REB)

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

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

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

1) Portada. En el primer párrafo incluir el título, el cual debe de ser claro, simple, atractivo y evitar las abreviaturas o en su caso, definirlas 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 incorporé 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.