



Gaceta Biomédicas



Junio, 2023 | Año 28 | Número 6 | ISSN 1607-6788



Biología del linaje germinal para el rescate del
Ambystoma mexicanum

P. 6





DIRECTORIO UNAM

Rector
Dr. Enrique Luis Graue Wiechers
Secretario General
Dr. Leonardo Lomelí Vanegas
Secretario Administrativo
Dr. Luis Álvarez Icaza Longoria
Coordinador de
la Investigación Científica
Dr. William Lee Alardín
Directora del IIBO
Dra. Imelda López Villaseñor

CONSEJO EDITORIAL

Dra. Imelda López Villaseñor
Dr. Edmundo Lamoyi Velázquez
Mtra. Sonia G. Olguín García
Dr. Daniel Ríos Barrera
Dr. Héctor Miranda Astudillo
Mtra. Lucía Brito Ocampo
Lic. Osiris López Aguilar



Directora y Editora
Mtra. Sonia Olguín García
Editor Científico
Dr. Edmundo Lamoyi Velázquez
Reportera
Lic. Keninseb García Rojo

Gaceta Biomédicas. Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. Es una publicación mensual, realizada por el Departamento de Prensa y Difusión del IIBO. Editores: Sonia Olguín y Edmundo Lamoyi. Oficinas: Segundo piso del Edificio de Servicios a la Investigación y la Docencia del IIBO, Tercer Circuito Exterior Universitario, C.U. Teléfono y fax: 5622-8901. Año 28, número 6. Certificado de Licitud de Título No. 10551. Certificado de Licitud de Contenido No. 8551. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo del título 04-2018-092408590700 expedido por el Instituto Nacional de Derechos de Autor. ISSN 1607-6788. Este número se terminó el 30 de junio del 2023.

Información disponible en:

<https://www.biomedicas.unam.mx/prensa-y-difusion/gaceta-biomedicas/>

Cualquier comentario o información, dirigirse a: Mtra. Sonia Olguín, jefa del Departamento de Prensa y Difusión, correo electrónico: gaceta@iibiomedicas.unam.mx

Las opiniones expresadas en los artículos son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente el punto de vista de la Institución. Prohibida la reproducción total o parcial del contenido por cualquier medio impreso o electrónico, sin previa autorización. Ni el Instituto, ni la **Gaceta Biomédicas** recomiendan o avalan los productos, medicamentos y marcas mencionados.

CONTENIDO

Junio, 2023 AÑO 28 NÚMERO 6

Origen del DNA
Segunda Parte

3

Biología del linaje germinal para el rescate del *Ambystoma mexicanum*

6

¿Cómo se asocia la hipertensión con la diabetes mellitus?

9

XV Curso Institucional de Microscopía Óptica

10

¿El fin de las contraseñas? Es muy probable con las claves de acceso (passkeys)

12



Diseño de portada: Lic. Osiris López

Ediciones anteriores:



Origen del DNA

Segunda parte

Marco V. José
Departamento de Inmunología, Laboratorio de Biología Teórica, IIBO, UNAM

En la Figura 1 se muestra la filogenia de las DNA polimerasas de la familia C. Es intrigante que la tendencia de diversificación siga un camino similar al observado en la Familia A. Las bacterias extremófilas y las bacterias del grupo de Firmicutes fueron el primer grupo en este escenario en diversificarse, luego los linajes virales y, por último, los otros linajes bacterianos. Cuando decimos que el patrón es comparable, queremos decir que de manera similar a las enzimas de la familia A, las enzimas de la familia C surgieron en un linaje bacteriano particular antes de pasar a linajes virales, que debieron haber funcionado diseminando esta maquinaria a los otros linajes de bacterias. Esta semejanza en los patrones de diversificación apoya la hipótesis de que los primeros linajes bacterianos se generaron con un RNA o genoma de transición, como se señaló anteriormente, y que el DNA era simplemente una etapa transitoria que se recreaba continuamente a través de la transcripción reversa^{5,7}. La idea de que la transición RNA → DNA ocurrió al menos dos veces de forma independiente en el linaje bacteriano está respaldada por la ausencia de la familia C en los linajes mitocondriales, el patrón diferenciado de replicación del material genético y la aparición de DNA polimerasas de la familia C en un grupo particular de bacterias.

Observamos dos escenarios posibles basados en lo que sabemos sobre las DNA polimerasas bacterianas. La primera hipótesis sostiene que la familia A se produjo inicialmente y se extendió a los otros linajes a través de linajes virales antes de ser suplantada por la aparición de la familia C y la adquisición en esa posición de la principal polimerasa replicativa.

Vale la pena mencionar que en la familia DNA polimerasa A, ya se ha descrito la actividad residual de la transcripción reversa, lo que sugiere que se mantiene un vestigio ancestral en esta familia, lo que le debe haber permitido reemplazar una función realizada por la transcriptasa reversa^{21,22}. La eliminación de la transcrip-

tasa reversa en los sistemas bacterianos durante el proceso de replicación puede haber ocurrido para evitar la competencia entre este grupo de polimerasas y las DNA polimerasas que surgieron en los linajes que experimentaron la transición RNA→DNA. Note que no solo el DNA debió haber surgido dos veces en linajes bacterianos, sino también los virus parecen haber surgido al menos dos veces de forma independiente.

5. DNA polimerasa dependiente de DNA en arqueas y eucariontes. Familia B

Las DNA polimerasas dependientes del DNA de la familia B están ampliamente distribuidas entre los organismos de los linajes Archaea y Eukarya, y en estos últimos, se diversificaron aún más en varios grupos²³. Las DNA polimerasas de esta familia están involucradas en varios procesos. En el proceso de replicación del material genético, actúan tanto en la replicación del genoma como en la maduración de los fragmentos de Okazaki, mostrando diferente versatilidad funcional de las polimerasas bacterianas, ya que, en este linaje, hubo una especialización de las polimerasas C y A para la replicación y maduración de fragmentos de Okazaki, respectivamente. Algunos estudios han demostrado que, con unas pocas mutaciones, los especímenes de esta familia adquirieron una función de transcriptasa reversa, lo que puede indicar un proceso de reversión evolutiva, ya que se sugiere que todas las familias de DNA polimerasas dependientes de DNA parecen haber tenido una transcriptasa reversa como molécula ancestral²⁴. En nuestro análisis, se utilizaron secuencias de los principales grupos de arqueas y eucariontes, así como de linajes virales. El resultado se ilustra en la figura 1. Este patrón de diversificación difiere de los patrones mostrados en las familias A y C. Las DNA polimerasas que se encuentran en los virus son el primer linaje de la familia B en diversificarse, seguido por la diversidad en los linajes celulares.

Continúa Página 4>

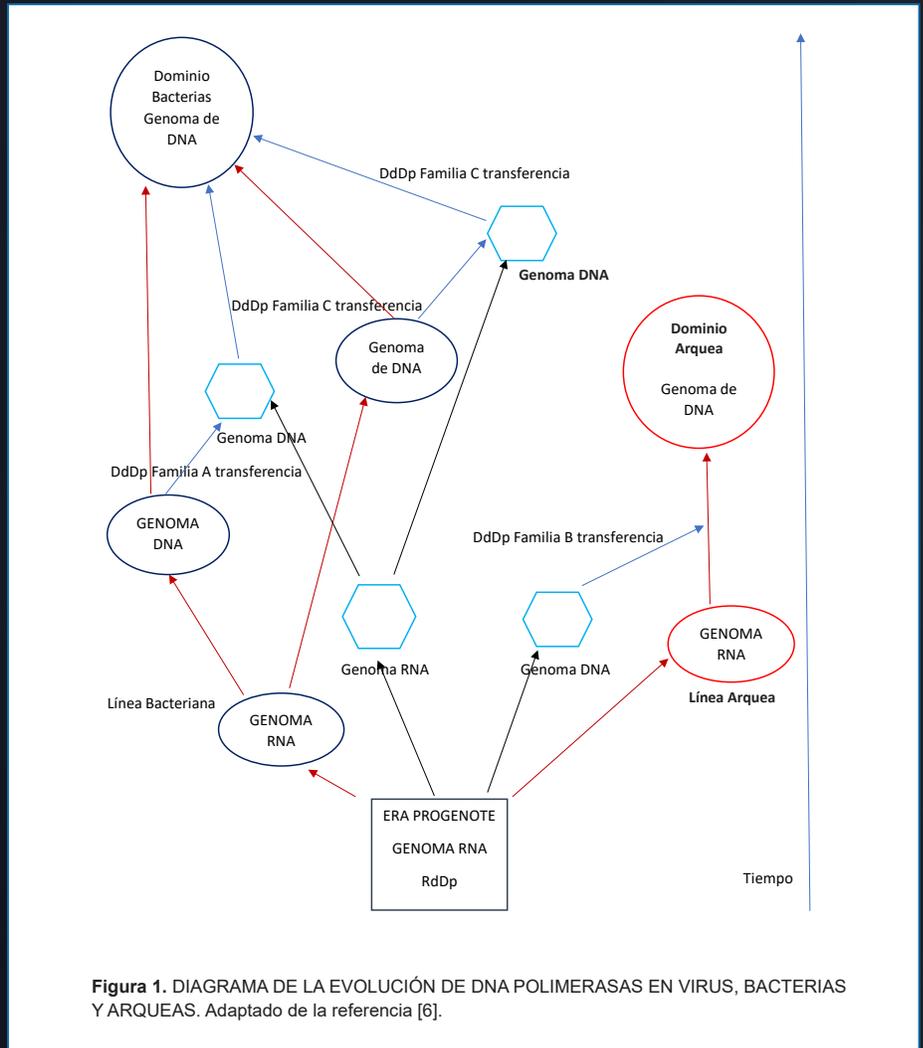
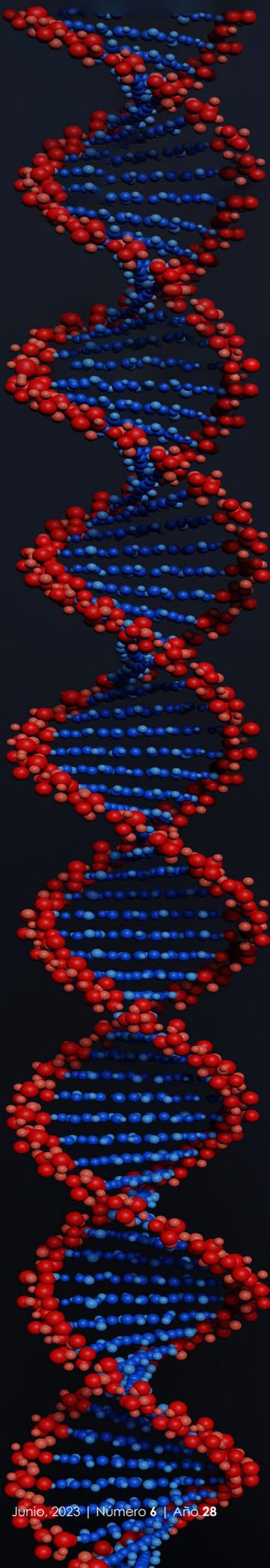


Figura 1. DIAGRAMA DE LA EVOLUCIÓN DE DNA POLIMERASAS EN VIRUS, BACTERIAS Y ARQUEAS. Adaptado de la referencia [6].

Este patrón único de diversificación muestra que la aparición del DNA en Archaea y Eukarya tuvo una trayectoria evolutiva separada de la historia evolutiva de la maduración del DNA en linajes bacterianos. En este sentido, concebimos un escenario en el que en arqueas se estableció inicialmente con un genoma de RNA, y que, antes de la diversificación de los diversos grupos, la conversión de este genoma de RNA a DNA tuvo lugar mediante la adquisición de una maquinaria viral para la replicación del DNA. En este contexto, los linajes de los virus de arqueas adquirieron su genoma de DNA antes que los linajes celulares. Cabe señalar que, en este escenario, el DNA debió haber surgido antes de que este mismo proceso ocurriera en linajes bacterianos. Por lo tanto, el DNA no solo se originó independientemente en linajes celulares basales, sino que también ocurrió en distintas etapas temporales.

6. DNA polimerasa dependiente de DNA en virus

Las rutas delineadas indican la aparición de grupos de virus que tenían DNA, con los que hubo intercambios de bacterias a virus y de virus a bacterias, y de virus que transfirieron su DNA a los dominios de Archaea y Eukarya. Se identificaron al menos tres rutas para la aparición de virus con genomas de DNA. Para los virus de linajes bacterianos, los datos sugieren que se siguieron al menos dos rutas en este proceso de transición y maduración del genoma con DNA viral. La primera ruta fue la adquisición del material replicativo del linaje ancestral de las mitocondrias mediante la captura de una DNA polimerasa de la familia A, y la segunda es la captura de las DNA polimerasas de la familia C.

Los datos sugieren que estos eventos fueron independientes y que la adquisición de la maquinaria replicativa celular por el linaje viral fue importante

para la consolidación de un genoma de DNA en los otros linajes bacterianos, ya que estos linajes virales actuaron como un sistema de reparto de esta maquinaria a otros linajes bacterianos y que se diversificaron con genomas de RNA. En este contexto, dado que los linajes virales forman una clade separada, es más parsimonioso pensar que estos linajes surgieron contemporáneamente con la aparición de linajes bacterianos y no a través de un proceso de escape, ya que deberíamos poder identificar linajes virales diseminados en clades bacterianas siguiendo un patrón de diversificación similar al de los linajes de los que se originaron. Estos datos indican que virus y bacterias han establecido un proceso coevolutivo desde sus orígenes, con un intenso intercambio de material genético que permitió importantes transiciones para ambos grupos.

Por otro lado, al analizar los linajes virales de arqueas, observamos un patrón ligeramente diferente, ya que los datos sugieren que estos linajes adquirieron su genoma de DNA antes de la aparición del DNA en linajes celulares. En este contexto, los linajes virales transfirieron de manera horizontal su maquinaria replicativa a arqueas basales antes de la diversificación inicial de este grupo. De esta manera, este proceso de transferencia en una etapa muy primitiva para los linajes de arqueas pudo haber proporcionado la maduración del DNA antes de que este proceso apareciera en los linajes bacterianos. En conjunto, nuestros datos sugieren un escenario complejo con al menos tres rutas independientes para la aparición de DNA en diferentes linajes de organismos.

CONCLUSIONES

El origen del DNA como molécula informativa en linajes celulares representa una enorme novedad evolutiva, ya que permitió una mayor estabilidad en el almacenamiento de información biológica, y permitió un aumento en el tamaño del genoma de los organismos. En el presente trabajo, los datos sugieren múltiples orígenes para esta molécula, habiéndose originado al menos dos veces en el linaje bacteriano y una vez en el dominio de arqueas. Estos datos sugieren un escenario complejo, ya que se sugiere que los linajes

virales desempeñaron un papel importante en la diseminación de la maquinaria de replicación del DNA tanto en linajes bacterianos como de arqueas. Note que en nuestras filogenias no aparece LUCA, lo cual implica que este no existió o bien que LUCA fue un progenote con un genoma de RNA^{9,11,14,15}.

Este hecho puede explicar en parte por qué no hay ninguna homología entre las diferentes familias. A medida que cada familia siguió su propio camino evolutivo, las similitudes en términos de secuencia se perdieron, dejando solo las similitudes estructurales esenciales para las funcionalidades de este grupo de proteínas. El dogma central de la biología molecular establece que el flujo de información va de DNA → RNA → Proteína. Evolutivamente el flujo fue de RNA → DNA.¹

Referencias

1. Watson, J. D., & Crick, F. H. (1953). Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 171(4356), 737–738. <https://doi.org/10.1038/171737a0>
2. Bessman, M. J., Kornberg, A., Lehman, I. R., & Simms, E. S. (1956). Enzymic synthesis of deoxyribonucleic acid. *Biochimica et biophysica acta*, 21(1), 197–198. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0006300256901275?via%3DIihub>
3. Englund, P. T., Huberman, J. A., Jovin, T. M., & Kornberg, A. (1969). Enzymatic synthesis of deoxyribonucleic acid. XXX. Binding of triphosphates to deoxyribonucleic acid polymerase. *Journal of Biological Chemistry*, 244(11), 3038–3044.
4. Nirenberg, M.W., & Matthaei, J.H. (1961). The dependence of cell-free protein synthesis in *E. coli* upon naturally occurring or synthetic polyribonucleotides. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 47(10), 1588–1602. <https://doi.org/10.1073/pnas.47.10.1588>
5. Raia, P., Delarue, M., & Sauguet, L. (2019). An updated structural classification of replicative DNA polymerases. *Biochemical Society transactions*, 47(1), 239–249. <https://doi.org/10.1042/BST20180579>
6. de Farias, S. T., Furtado, A. N. M., Dos Santos Junior, A. P., & José, M. V. (2023). Natural History of DNA-Dependent DNA Polymerases: Multiple Pathways to the Origins of DNA. *Viruses*, 15(3), 749. <https://doi.org/10.3390/v15030749>
7. Di Giulio M. (2011). The last universal common ancestor (LUCA) and the ancestors of archaea and bacteria were progenotes. *Journal of molecular evolution*, 72(1), 119–126. <https://doi.org/10.1007/s00239-010-9407-2>
8. de Farias, S. T., Dos Santos Junior, A. P., Rêgo, T. G., & José, M. V. (2017). Origin and Evolution of RNA-Dependent RNA Polymerase. *Frontiers in genetics*, 8, 125. <https://doi.org/10.3389/fgene.2017.00125>
9. Mushegian A. (2008). Gene content of LUCA, the last universal common ancestor. *Frontiers in bioscience*, 13, 4657–4666. <https://doi.org/10.2741/3031>
10. Leipe, D. D., Aravind, L., & Koonin, E. V. (1999). Did DNA replication evolve twice independently?. *Nucleic acids research*, 27(17), 3389–3401. <https://doi.org/10.1093/nar/27.17.3389>
11. Glansdorff, N., Xu, Y., & Labeledan, B. (2008). The last universal common ancestor: emergence, constitution and genetic legacy of an elusive forerunner. *Biology direct*, 3, 29. <https://doi.org/10.1186/1745-6150-3-29>
12. de Farias ST, José MV, Prosdociimi F. (2021). Is it possible that cells have had more than one origin? *Biosystems*, 202, 104371. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2021.104371>
13. Di Giulio M. (2019). The universal ancestor, the deeper nodes of the tree of life, and the fundamental types of primary cells (cellular domains). *Journal of theoretical biology*, 460, 142–143. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2018.10.020>
14. Forterre P. (2001). Genomics and early cellular evolution. The origin of the DNA world. *Comptes rendus de l'Académie des sciences. Serie III, Sciences de la vie*, 324(12), 1067–1076. [https://doi.org/10.1016/s0764-4469\(01\)01403-2](https://doi.org/10.1016/s0764-4469(01)01403-2)
15. Forterre P. (2005). The two ages of the RNA world, and the transition to the DNA world: a story of viruses and cells. *Biochimie*, 87(9-10), 793–803. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2005.03.015>
16. Forterre P. (2006). The origin of viruses and their possible roles in major evolutionary transitions. *Virus research*, 117(1), 5–16. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2006.01.010>
17. Pereira Dos Santos Junior, A., José, M. V., & Torres de Farias, S. (2021). From RNA to DNA: Insights about the transition of informational molecule in the biological systems based on the structural proximity between the polymerases. *Bio Systems*, 206, 104442. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2021.104442>
18. Edgell, D. R., & Doolittle, W. F. (1997). Archaea and the origin(s) of DNA replication proteins. *Cell*, 89(7), 995–998. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80285-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80285-8)
19. Mönttinen, H. A., Ravanti, J. J., Stuart, D. I., & Poranen, M. M. (2014). Automated structural comparisons clarify the phylogeny of the right-hand-shaped polymerases. *Molecular biology and evolution*, 31(10), 2741–2752. <https://doi.org/10.1093/molbev/msu219>
20. Albà M. (2001). Replicative DNA polymerases. *Genome biology*, 2(1). <https://doi.org/10.1186/gb-2001-2-1-reviews3002>
21. Ricchetti, M., & Buc, H. (1993). *E. coli* DNA polymerase I as a reverse transcriptase. *The EMBO journal*, 12(2), 387–396. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1993.tb05670.x>
22. Kazlauskas, D., Krupovic, M., Guglielmini, J., Forterre, P., & Venclovas, Č. (2020). Diversity and evolution of B-family DNA polymerases. *Nucleic acids research*, 48(18), 10142–10156. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa760>
23. Choi, W. S., He, P., Pothukuchy, A., Gollihar, J., Ellington, A. D., & Yang, W. (2020). How a B family DNA polymerase has been evolved to copy RNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(35), 21274–21280. <https://doi.org/10.1073/pnas.2009415117>
24. Choi, W. S., He, P., Pothukuchy, A., et al. (2020). How a B family DNA polymerase has been evolved to copy RNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 117, 21274–21280. <https://doi.org/10.1073/pnas.2009415117>



Biología del linaje germinal para el rescate del *Ambystoma mexicanum*

Tania J. Porras Gómez y Norma Moreno Mendoza

Departamento de Biología Celular y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas,
Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.

El ajolote, *axolotl* o *Ambystoma mexicanum* es un anfibio urodelo endémico de México, considerado un organismo modelo sumamente importante en muchas áreas de la investigación biomédica.

La importancia de su estudio radica en su extraordinaria capacidad para regenerar órganos y sistemas, así como sus extremidades después de sufrir una lesión. Esta capacidad de regeneración se ha atribuido a su también extraordinaria capacidad para retener características larvarias (neotenia), aún después de alcanzar su madurez sexual, lo que lo lleva a mantener características morfológicas juveniles durante toda su vida. Dentro de estas características de regeneración ya conocidas, aún se plantea el hecho del comportamiento de los órganos reproductores (ovarios y testículos) de este anfibio; es decir, si estos órganos también tienen la capacidad de regenerar los diferentes linajes celulares que los componen, principalmente el linaje germinal responsable de la generación de ovocitos y espermatozoides que constituyen las células sexuales indispensables para la reproducción de las especies. Los avances en la biología de las células germinales y la secuenciación del genoma de *A. mexicanum*, junto con la capacidad de este anfibio de regenerar órganos y sistemas hace que el hecho de lograr generar células germinales primordiales a partir de células troncales pluripotentes, conduzca a avances en lo que se refiere a la reproducción asistida en algunos mamíferos, especialmente los que se encuentran en peligro de extinción.

El *Ambystoma mexicanum*

como modelo de estudio de la regeneración celular

El *axolotl* se destaca por su capacidad para regenerar los músculos, huesos y nervios de extremidades amputadas, así como lesiones de la médula espinal que después de un daño vuelven a desempeñar normalmente sus funciones. Además, puede reparar el daño de otros tejidos como lesiones cerebrales, lesiones del músculo cardíaco, restaurando células de la retina y sanando heridas sin dejar cicatrices. Debido a esto, desde hace unos 150 años los científicos, tanto nacionales como internacionales, se han dado a la tarea de criar y mantener a estos ejemplares en condiciones de laboratorio para estudiar y lograr entender sus asombrosos procesos biológicos y sus potenciales aplicaciones en la biomedicina.

Se ha sugerido que la capacidad de regeneración del *axolotl* se debe a células precursoras que migran al sitio de la herida formando una masa de células indiferenciadas con características de células troncales y posiblemente también semejantes a células embrionarias. De esta manera, ante una lesión, las células reclutadas en la zona dañada se dife-

renciarán de acuerdo con las características del órgano, extremidad o sistema a reparar. Como se ve, esta capacidad de regeneración ha sido ampliamente estudiada a nivel de las extremidades, órganos y sistemas; no obstante, actualmente se sabe muy poco sobre este proceso en lo que respecta a los órganos reproductivos, ovarios y testículos. Dentro de este esquema, estudios sobre la biología reproductiva de esta especie, en particular de la capacidad de regeneración de los diferentes linajes celulares que conforman los órganos reproductores (ovarios y testículos), son necesarios para el buen establecimiento y mantenimiento de colonias en cautiverio, así como para restablecer este organismo en su hábitat natural y que siga siendo ampliamente estudiado (Figura 1).

Importancia del estudio de la biología de las células germinales en la regeneración celular y programas de conservación del *A. mexicanum*

Los esfuerzos de recuperación para salvar de la extinción en su ecosistema al *A. mexicanum*, se han visto limitados por la poca información sobre la biología de las células germinales (CG) de esta especie, células encargadas de la perpetuación de la vida al ser las precursoras de los ovocitos y espermatozoides. Al respecto, estudios clásicos han mostrado que las CG se forman por inducción a partir de células troncales pluripotentes, y que estas células pluripotentes surgen muy temprano en el desarrollo embrionario. De manera interesante, recientemente se ha reportado que los ovarios adultos de *A. mexicanum* poseen células troncales ovogoniales, las cuales poseen la capacidad de regenerar en compensación a una lesión¹. Este hallazgo abre un nuevo campo de estudio para dilucidar los mecanismos de regeneración ovárica que ayudaría a la medicina regenerativa en el tratamiento de la insuficiencia ovárica prematura y la reducción de la fertilidad entre otros.

Las células germinales (CG), son un pequeño grupo que surge separado de otros linajes celulares muy temprano en la vida embrionaria en la mayoría de las especies animales. Las CG pueden definirse como la línea celular precursora de los gametos en los organismos que se reproducen sexualmente. Cuando aparecen por primera vez en el embrión, las CG tienen el potencial de diferenciarse en gametos de ambos sexos, dependiendo de las señales de su entorno. En

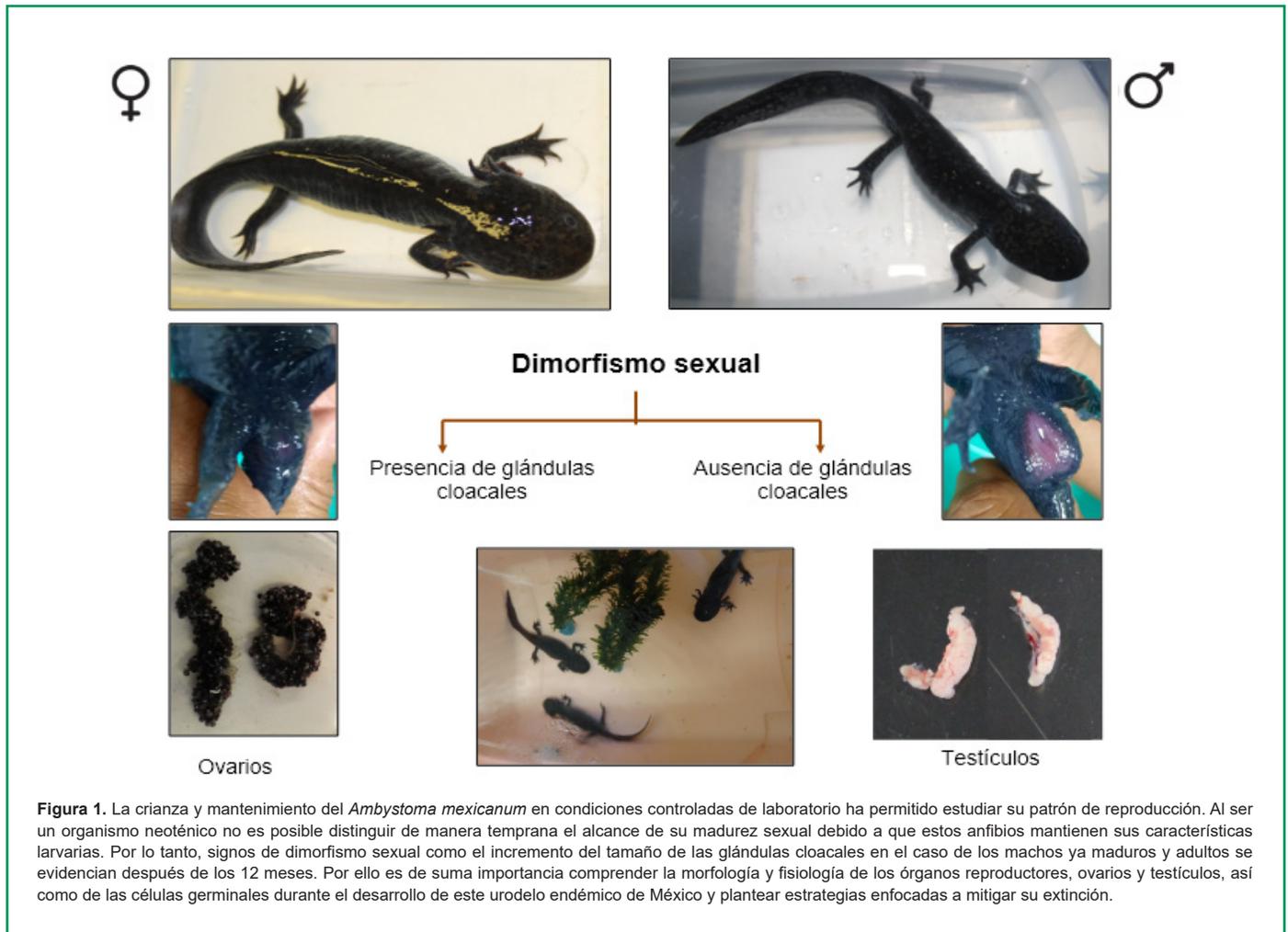


Figura 1. La crianza y mantenimiento del *Ambystoma mexicanum* en condiciones controladas de laboratorio ha permitido estudiar su patrón de reproducción. Al ser un organismo neoténico no es posible distinguir de manera temprana el alcance de su madurez sexual debido a que estos anfibios mantienen sus características larvarias. Por lo tanto, signos de dimorfismo sexual como el incremento del tamaño de las glándulas cloacales en el caso de los machos ya maduros y adultos se evidencian después de los 12 meses. Por ello es de suma importancia comprender la morfología y fisiología de los órganos reproductores, ovarios y testículos, así como de las células germinales durante el desarrollo de este urodelo endémico de México y plantear estrategias enfocadas a mitigar su extinción.

el ajolote *A. mexicanum* se ha establecido que las CG se desarrollan por inducción de un pool de células precursoras totipotentes localizadas en la zona marginal del embrión en etapas tempranas del desarrollo². Sin embargo, en esta especie de anfibio los procesos celulares y moleculares aún no han sido del todo establecidos, lo que ha significado el lento avance en la caracterización del linaje germinal. Por lo tanto, es necesario considerar que el estudio del linaje germinal y su aplicación a la conservación de las especies debe desarrollarse de manera multidisciplinaria enfocado en las áreas especializadas, como la biología celular, molecular, fisiología y ecología. Nuestro grupo de investigación se ha enfocado en estudiar aspectos celulares, fisiológicos y moleculares involucrados en la determinación y diferenciación sexual gonadal de vertebrados; en los últimos años nos hemos centrado estos estudios a especies de fauna silvestre como los murciélagos, cocodrilo y ahora el ajolote.

Existe poca información del perfil de expresión génica involucrado en la determinación del sexo relacionada con la función testicular y ovárica. Se ha analizado la expresión de la proteína de los genes *Sox9*, *Foxl2* y *Vasa*, así como la actividad de la enzima $\Delta 5$ - 3β HSD en ovarios y testículos de 18 meses de edad, concluyendo que estos genes manifiestan una expresión dimórfica (Figura 2). *Sox9* se expresa en niveles más altos en el testículo, mientras que *Foxl2* es

específico del ovario. *Vasa* se detectó en espermatogonias en la región anterior del testículo y en ovario se localizó en ovocitos previtelogénicos. $\Delta 5$ - 3β HSD se localizó en las células de Leydig de los testículos y en las células de la teca de los ovarios. Lo que sugiere que los mecanismos moleculares relacionados con la función ovárica y testicular en *A. mexicanum* siguen un patrón de expresión similar que no es alterado por las características neoténicas³.

Con respecto a la línea germinal, hasta ahora se han identificado un par de marcadores específicos de células germinales como *Dazl* (Deleted in Azoospermia-Like) y *Ddx4* (DEAD-Box Helicase 4) también conocido como *Vasa*. *Dazl* se detecta por primera vez en CG localizadas en la placa lateral dorsal en una etapa tardía del desarrollo del esbozo de la cola, mientras que *Vasa* que es esencial para el desarrollo de las CG, se expresa aun más tarde en el inicio de la etapa larvaria⁴. Con la limitada información, se ha asumido que la especificación ocurre alrededor del inicio de la expresión de *Dazl* y *Vasa*. Hasta ahora, los intentos de localizar a las CG o sus precursores en etapas anteriores a la expresión de *Dazl* y *Vasa* no han sido favorables. En los últimos años se han hecho importantes aportaciones al estudio de la biología de las células germinales en este anfibio urodelo. Se han estable-

Continúa Página 8>

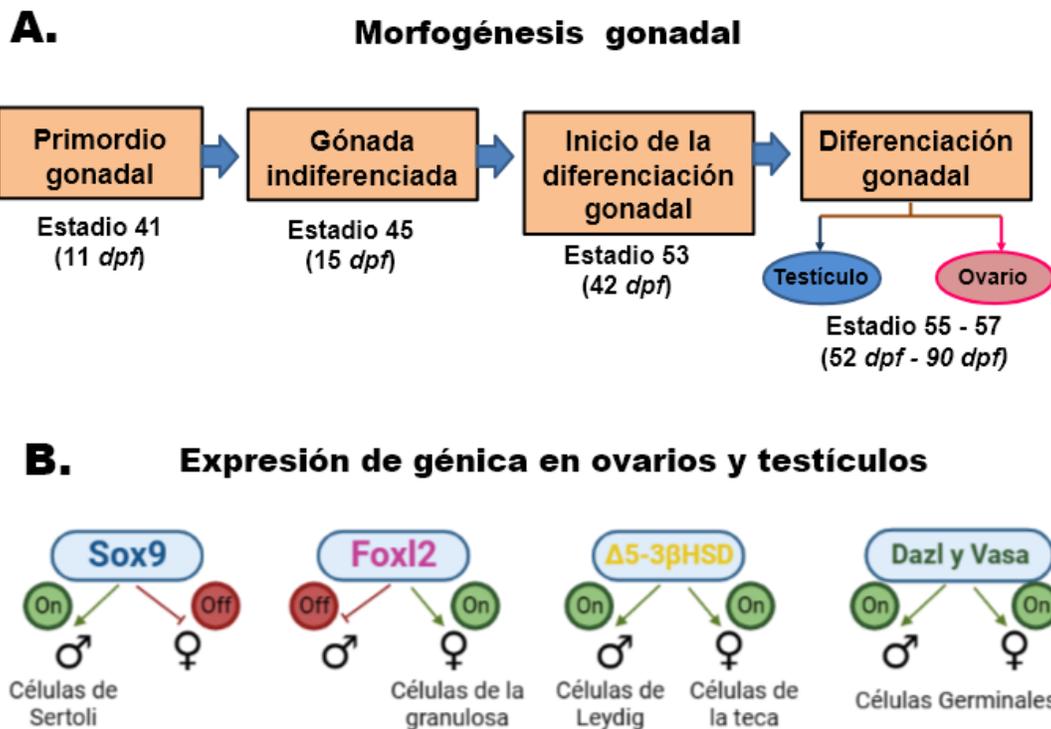


Figura 2. (A) Aspectos generales de la morfogénesis gonadal en *A. mexicanum*; y (B) expresión génica de algunos factores relacionados con el desarrollo y mantenimiento de los ovarios y testículos.

cido los principales eventos de la morfogénesis gonadal en *A. mexicanum* y estos fueron correlacionados con las etapas del desarrollo embrionario y larvario. De esta forma, se determinó que durante el estadio 41 (St 41) se forma el primordio gonadal, compuesto por CG y células somáticas. Durante St 45, la gónada indiferenciada se forma a partir de un mayor número de CG que interactúan con las células somáticas. Durante el St 53, las células germinales y somáticas se organizan en la región cortical y medular. A medida que avanza el desarrollo entre los St 55 y 57, tiene lugar la diferenciación morfológica del sexo gonadal, que se manifiesta principalmente en la diferenciación ovárica. Se estableció que el desarrollo gonadal está controlado por una regulación cronológica diferente a la del desarrollo somático, lo que en el caso de *A. mexicanum* sugiere que el desarrollo gonadal es completamente independiente de la metamorfosis, lo que implica un proceso de heterocronía⁵.

Finalmente, como se ha mencionado, *A. mexicanum* es un organismo con capacidad de regeneración celular,

por lo que resulta un modelo animal innovador para estudiar estos mecanismos en los órganos reproductores. Un factor que es importante conocer para entender los procesos de regeneración celular en este organismo es el alcance de la madurez sexual, ya que como se mencionó se trata de un vertebrado neoténico, es decir, que no sufre metamorfosis y por lo tanto mantiene características larvianas durante toda su vida.

Reflexión

Identificar la existencia de un mecanismo de regeneración en ovarios y testículos adultos, así como determinar si estos eventos de regeneración permiten compensar con integridad morfológica y fisiológica la función del órgano resulta relevante. Las aportaciones que se conciben sobre los procesos celulares o moleculares que llevan a la regeneración de células, órganos y sistemas después de una lesión contribuirán al entendimiento de cómo el cuerpo utiliza sus propios sistemas para recrear células y de esta manera reconstruir tejidos. Este conocimiento contribuirá a la medicina regenerativa.

Referencias

1. Erler P, et al. (2017). Regulation of injury-induced ovarian regeneration by activation of oogonial stem cells. *Tissue-Specific Stem Cells*, 35; 236-247. <https://doi.org/10.1002/stem.2504>
2. Humphrey RR. (1925). The primordial germ cells of Hemidactylus and other amphibian. *J. Morphol. Physiol.* 41, 1-43.
3. Mendoza-Cruz E, Moreno-Mendoza N, Zambrano L, et al. (2020). Dimorphic protein expression for Sox9 and Foxl2 genes in the testicles and ovaries of the urodele amphibian: *Ambystoma mexicanum*. *Acta Zoologica*. <https://doi.org/10.1111/azo.12327>
4. Bachvarova RF, Masi T, Drum M, et al. (2004). Gene expression in the Axolotl germ line: Axdazl, Axvh, Aoct-4 and Axxit. *Dev Din.* 231(4):871-880. <https://doi.org/10.1002/dvdy.20195>
5. Mendoza-Cruz, E., Moreno-Mendoza, N., Zambrano, L. et al. Development and gonadal sex differentiation in the neotenic urodele: *Ambystoma mexicanum*. *Zoomorphology* 136, 497-509 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00435-017-0361-z>

¿Cómo se asocia la hipertensión con la diabetes *mellitus*?

Mtra. Sonia Olguin
Departamento de Prensa y Difusión, IIBO

Un posible mecanismo mediante el cual se asocia la hipertensión con la diabetes *mellitus* o el consumo frecuente de bebidas azucaradas fue propuesto en el artículo “Glucose/Fructose Delivery to the Distal Nephron Activates the Sodium-Chloride Cotransporter via the Calcium-Sensing Receptor”¹, resultado del trabajo de investigación de Jessica Paola Bahena López, realizado bajo la tutoría del doctor Gerardo Gamba, del Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental.



En entrevista, el doctor Gerardo Gamba, responsable de la Unidad de Fisiología Molecular del IIBO en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, explicó que tanto la diabetes *mellitus* como el consumo exagerado de fructosa (por ejemplo en refrescos azucarados) se asocian con el desarrollo de hipertensión arterial, la cual depende de que se reabsorbe mucha sal en el riñón; por ello el cuestionamiento principal del artículo mencionado fue si la llegada de fructosa o glucosa al túbulo distal podría estar actuando como un calcimimético, que es un compuesto que al unirse al receptor-sensor de calcio lo hace más sensible al calcio.

En un trabajo previo, el doctor Gerardo Gamba y su grupo de investigación demostraron que la actividad del transportador de sal se regula en el túbulo distal del riñón a través de un receptor-sensor de calcio que regula proteínas como el transportador de sodio-cloro, el cual es de suma importancia en la regulación de la presión arterial, y por lo tanto, en la generación de la hipertensión arterial.

En condiciones fisiológicas, dijo, las células de la nefrona distal, a diferencia de la mayoría de la células, no están en contacto con los azúcares como la glucosa y la fructosa que son calcimiméticos, debido a que la glucosa que se filtra por el glomérulo, se reabsorbe en el túbulo proximal y el líquido que llega para formar la orina hacia el túbulo distal ya no tiene glucosa; sin embargo, en las personas con diabetes, el túbulo proximal se satura y la glucosa no se reabsorbe y llega hasta la orina final; como el azúcar es un agente osmótico provoca la pérdida de agua en exceso provocando sed; por ello la poliuria y la polidipsia son las manifestaciones clásicas de la diabetes *mellitus*.

La fructosa, dijo, también es un elemento que se filtra por el glomérulo, se reabsorbe en el túbulo proximal. Si se filtra mucho no se reabsorbe todo y también llega a la orina final. A diferencia de la glucosa, la fructosa se filtra dependiendo de cuanta se consume, si se consume poca toda se reabsorbe.

De acuerdo con el doctor Gamba Ayala, la investigación realizada por Jessica Bahena, alumna del Programa de Estudios Combinados de la Facultad de Medicina (PECEM), involucró desde estudios en células hasta humanos. Primero realizó ensayos en células transfectadas con el sensor de calcio y con la proteínas WNK4 y SPAK y demostró que la presencia de glucosa o fructosa hace que el sensor de calcio se active y que consecuentemente se active la vía WNK4-SPAK.

Posteriormente, demostró que la llegada de glucosa a la nefrona distal aumenta la actividad del sensor y aumenta la actividad del transportador de sal, esto lo hizo tanto en ratones silvestres como en ratones defectuosos de WNK4 a los que les suministró una dosis única del medicamento dapagliflozina que bloquea la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal.

También, demostró que en los ratones se activa la reabsorción de sal en la orina, para ello les dio una carga suficiente de fructosa para que llegara a la nefrona distal y a la orina, y les suministró un medicamento que bloquea al sensor de calcio, para evitar la activación del transportador. De esta manera los estudios sugieren que es a través de este mecanismo que se vuelve más activo al sensor de calcio.

Estudió después a voluntarios humanos sanos a los que se les proporcionó una dosis de dapagliflozina o bien se les dio a beber fructosa durante un par de horas para ver qué le pasaba al transportador de sal y a las cinasas en el riñón mediante el estudio de exosomas urinarios. El investigador explicó que son vesículas extracelulares que vienen en la orina que contienen proteínas de la membrana apical de la nefrona, y a partir de ellas se pueden extraer los exosomas para estudiar la expresión de los transportadores y de las cinasas en la orina. Con esta metodología, dijo, también demostraron que en humanos se observa lo mismo que en los ratones, pues si se les da una dosis de dapagliflozina que les provoca glucosuria o se les da a beber mucha fructosa, se prende el transportador de sal.

Esta investigación se centra en un fenómeno agudo pero el grupo de investigación ahora trabajará en modelos crónicos para saber si esto se da igual en forma crónica.

El artículo explica un mecanismo de asociación entre la hipertensión y la diabetes *mellitus* o el consumo exagerado de refrescos azucarados, por lo que fue acompañado de una editorial y una de sus figuras fue elegida para la portada de la revista, lo cual señala lo relevante que es la aportación de la investigación. 

Referencia

1. Bahena-Lopez, J. P., Rojas-Vega, L., Chávez-Canales, M., Bazua-Valenti, S., Bautista-Pérez, R., Lee, J. H., Madero, M., Vazquez-Manjarrez, N., Alquisiras-Burgos, I., Hernandez-Cruz, A., Castañeda-Bueno, M., Ellison, D. H., & Gamba, G. (2023). Glucose/Fructose Delivery to the Distal Nephron Activates the Sodium-Chloride Cotransporter via the Calcium-Sensing Receptor. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 34(1), 55–72. <https://doi.org/10.1681/ASN.2021121544>

XV Curso Institucional de Microscopía Óptica

Dr. Miguel Tapia
responsable de la Unidad de Microscopía del IIBO



Retomando las actividades de educación en su campo, la Unidad de Microscopía del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBO) llevó a cabo el XV Curso Institucional de Microscopía Óptica: Principios Básicos, Microscopía Confocal, Súper Resolución y Estereología del 24 de abril al 9 de mayo, con el objetivo de fortalecer los conocimientos de estudiantes, técnicos académicos, investigadores y profesionales del área de ciencias biomédicas en la microscopía óptica aplicada a sistemas biológicos.

Consciente de la necesidad de un curso que institucionalice los distintos conocimientos aplicados en el área y que difunda el conocimiento de frontera en la misma, el IIBO ha realizado su curso teórico práctico de microscopía óptica desde hace más de diez años, y lo ha diseñado de manera modular para que el asistente tenga la opción de elegir qué conocimientos requiere aprender o reforzar.

Como en las ediciones anteriores, el módulo teórico se impartió en el Auditorio "Dr. Alfonso Escobar Izquierdo" en modalidad presencial y fue transmitido de manera virtual;

su temario incluyó los principios básicos de la microscopía de campo claro, fluorescencia, confocal, super-resolución y estereología; así como herramientas informáticas para la adquisición, visualización y análisis de imágenes digitales, y la difusión de técnicas ópticas novedosas, los cuales fueron abordados en varias sesiones teóricas. Es de resaltar una de las características del curso, y esta es que cada año se adapta a las necesidades de los asistentes, por lo que cada edición presenta variantes con relación a la anterior.

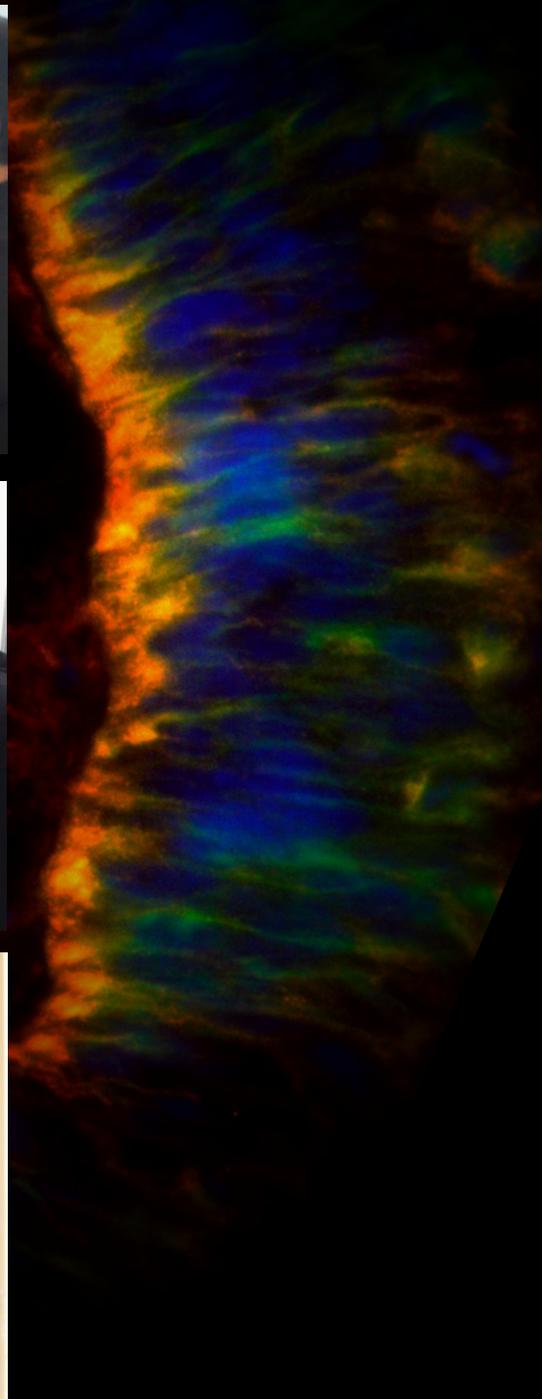
En su parte práctica, la cual fue de manera presencial, se conforma-

ron ocho grupos de cuatro asistentes que pudieron reforzar los conocimientos teóricos del curso directamente en los equipos con los que cuenta la Unidad.

Este año, las sesiones teóricas estuvieron a cargo de las doctoras Julieta Mendoza, del Instituto Nacional de Pediatría; Ruth Rincón, del Instituto de Fisiología Celular, y Mónica Ramírez de la Facultad de Medicina; de los doctores Gastón Contreras del Instituto de Ecología, Alejandro López del Instituto Nacional de Cancerología; Carlos Bastián de Nikon Instruments, el especialista Iván Campos, y quien escribe.

Además del curso anual de microscopía, la Unidad ofrece acceso a equipos de microscopía óptica básica, como los microscopios Nikon Optiphot 2® (campo claro) y Olympus® IX71 invertido equipado con fluorescencia de campo amplio y contraste de fase; equipos dedicados a estereología y reconstrucción asistida como los microscopios Nikon Labophot 2® y Olympus BX51-WI® acoplado a una unidad de disco giratorio (DSU); así como al microscopio confocal Nikon A1R®+ equipado además con iluminador TIRF, detectores estándar y espectral además de módulos de *live cell imaging* y microscopía de super resolución mediante localización de molécula única N-STORM.

De igual manera, en la Unidad se proporciona asesoría para el análisis y edición de imágenes obtenidas por microscopía de campo claro, fluorescencia y confocal a través de distintos programas, tanto de pago como de acceso libre. 





¿El fin de las contraseñas?

Es muy probable con las claves de acceso (passkeys)

Lic. Omar Rangel Rivera
Sección de Cómputo, IIBO

El método más común de autenticación para los servicios web y aplicaciones informáticas ha sido por mucho tiempo la contraseña, desde las “palabras clave” que utilizaban los ejércitos de la historia antigua, pasando por *tokens* (objetos autenticadores) como espadas y escudos que servían para identificar a una persona como amigo o enemigo, o contraseñas verbales que permitían acceder a información o recursos ocultos, hasta que en la década de los años 60 aparecieron las contraseñas digitales para solucionar los problemas de acceso de un sistema multiusuario del Tecnológico de Massachusetts.

Sin embargo, a pesar de muchos esfuerzos por fortalecer la seguridad de las contraseñas combinándolas con diferentes factores de autenticación como biométricos, tokens, etc., o bien administrándolas con aplicaciones de gestión de contraseñas para poder definir las de manera robusta y compleja, sabemos que no son 100 por ciento seguras; es por esto que uno de los objetivos de los gigantes de Internet a mediano plazo es sustituirlas por un método de autenticación más seguro y el primero en liberarse son las claves de acceso o *passkeys*.

El concepto

La seguridad de las *passkeys* está basada en la criptografía asimétrica, que en resumen utiliza un par de llaves criptográficas que se generan del lado del usuario, una pública que se comparte con el sitio donde nos queremos autenticar, y una privada que se conserva en nuestro dispositivo (llámese computadora, smartphone, tableta, etc.), la comunicación entre nuestro dispositivo y el sistema se encontrará cifrado con estas llaves, de tal manera que los mensajes “firmados” con la llave pública solo nosotros que tenemos la respectiva llave privada podremos entenderlos y de la misma manera, el sistema estará esperando una respuesta que solo nosotros podremos enviar “firmada” con nuestra llave privada, de esta manera la autenticación se realiza de una manera “simple” pero segura y sin la necesidad de una contraseña.

En la práctica

Actualmente las claves o llaves de acceso están implementadas a través de los navegadores de la siguiente manera, cuando nos registramos por primera vez en un sitio, luego de elegir un nombre de usuario los navegadores nos ofrecerán guardar una clave o llave de acceso para ese si-

no en lugar de definir una contraseña, en ese momento el sistema generará un código QR el cual al ser leído por la cámara de nuestro teléfono nos ofrecerá guardar una clave de acceso en el llavero del sistema operativo del dispositivo móvil, una vez que termina el procedimiento de generación de claves y autenticación, la llave puede quedar guardada en la computadora para que el sitio, al identificarla, brinde el acceso sin contraseña o bien, podemos elegir guardarla solo en el dispositivo móvil para que sin importar si nos conectamos al sistema desde una computadora que no es nuestra podamos acceder usando nuestro dispositivo móvil.

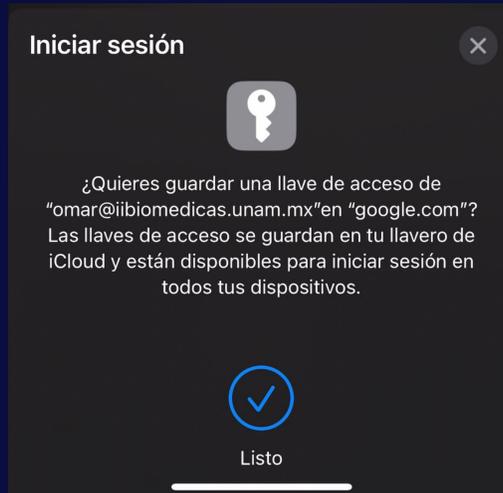
Las ventajas

Es un sistema de seguridad resistente a diversas formas de *phishing* y estafas de robo de identidad, está basado en estándares por lo que en breve deberá estar funcionando en la mayoría de los navegadores y dispositivos, la autenticación de dos fases o por do-

ble factor “2AF” está implícita en el sistema de claves de acceso (algo que sabemos: nuestra llave privada, y algo que tenemos: nuestro dispositivo) la suma de todas estas ventajas definitivamente lo hace el método más confiable y cómodo para el control de acceso a sistemas informáticos hasta el momento, sin embargo, es altamente recomendable endurecer las medidas de seguridad en los dispositivos donde alojaremos estas claves. Con un uso responsable de esta tecnología probablemente estemos siendo testigos del fin de las contraseñas. [f](#)

Más información:

<https://blog.google/technology/safety-security/the-beginning-of-the-end-of-the-password/>



“Si guardamos las claves de acceso en el llavero del sistema operativo, y éste se encuentra sincronizado con algún servicio de nube, las claves de acceso estarán disponibles en todos los dispositivos sincronizados, y por lo tanto en esos dispositivos no necesitaremos una contraseña para autenticarnos en los mismos sitios.”