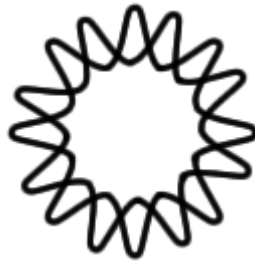


Instituto de Biotecnología



Informe de actividades 2011



Universidad Nacional Autónoma de México

Cuernavaca, Morelos, México

Indice

Universidad Nacional Autonoma de Mexico	4
El instituto de biotecnologia.....	7
Presentacion	7
Antecedentes.....	8
Localizacion e instalaciones	10
Mision y objetivos	11
Organigrama	12
Organizacion academica.....	13
Dirección	14
Secretaria academica.....	14
Grupos de investigacion.....	15
Biología Molecular de Plantas.....	17
Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular	41
Ingeniería Celular y Biocatálisis	73
Medicina Molecular y Bioprocesos.....	103
Microbiología Molecular	132
Secretarias tecnicas	159
Unidades de apoyo academico.....	161
Unidades de apoyo tecnico	167
Unidades de apoyo administrativo.....	182
Personal administrativo.....	182
Secretaría administrativa.....	182
Academico administrativo y de confianza.....	183
Administrativo de base	185
Personal académico	190
Investigadores	190
Tecnicos academicos.....	193
Estadísticas SNI.....	195
Estadísticas PRIDE	195
Publicaciones y proyecto	197
Publicaciones	197
Capítulos en libros nacionales	206
Capítulos en libros internacionales	207
Libros	210
Otras publicaciones	212
Colaboracion	186
Otros productos de la investigacion.....	215
Participacion en reuniones.....	215
Convenios de vinculacion vigentes.....	218
Títulos de propiedad industrial	222
Docencia y formacion de recursos humanos	234
Situacion actual de exalumnos	234
Subcomite academico	234
Materias y cursos impartidos.....	235
Estudiantes de posgrado	236
Alumnos graduados	242

Licenciatura en Ciencia Genómicas	254
Intercambio academico	258
Biblioteca virtual de biotecnologia para las Americas	260
Profesores visitantes que impartieron conferencias en el Instituto	261
Eventos academicos organizados o coorganizados por el Instituto	265
Distinciones	266

Universidad Nacional Autónoma de México

Dr. José Narro Robles

Rector

Dr. Eduardo Bárzana García

Secretario General

Dr. Carlos Arámburo De La Hoz

Coordinador de la Investigación Científica

Mtro. Juan José Pérez Castañeda

Secretario Administrativo

Lic. Luis Raúl González Pérez

Abogado General

MIEMBROS DEL CONSEJO INTERNO

Dr. Carlos F. Arias Ortiz

Director y Presidente del Consejo Interno

Dr. Agustín López-Munguía Canales

Secretario Académico y Secretario del Consejo Interno

Dr. Mario Zurita Ortega

Jefe del Departamento de Genética del Desarrollo
y Fisiología Molecular

Dr. Enrique Galindo Fentanes

Jefe del Departamento de Ingeniería Celular y Biocatálisis

Dr. Patricia León Mejía

Jefe del Departamento de Biología Molecular de Plantas

Dr. Octavio Tonatíuh Ramírez Reivich

Jefe del Departamento de Medicina Molecular y Bioprocesos

Dr. Jose Luis Puente García
Jefe del Departamento de Microbiología Molecular

Dr. Enrique Rudiño Piñera
Coordinador de la Unidad de Docencia y Formación de Recursos Humanos

REPRESENTANTES DEL PERSONAL ACADÉMICO ANTE EL CONSEJO INTERNO

Dra. Alejandra Covarrubias
(2009-2012)

Dr. Gustavo Pedraza Alva
(2009-2012))

Dra. Susana Castro Obregón
(2011-2014)

Dr. Ernesto Ortiz Suri
(2006-2014)

MIEMBROS DE LA COMISIÓN DICTAMINADORA

Dra. Adela Rodríguez Romero
2004-2011

Dr. José Francisco Recamier Angelini
2005-2012

Dr. Mariano Gutiérrez Rojas
2008-2012

Dr. Ranulfo Romo Trujillo
2007-2011

Dr. Juan Pedro Laclette San Román
2007- 2011

Dra. María Teresa Tusié Luna
2010-2014

MIEMBROS DE LA COMISION DEL PRIDE

Dra. Adela Rodríguez Romero

Dr. José Francisco Recamier Angelini

Dr. Otto Geiger

Dr. Octavio Tonatiuh Ramírez Reivich

Dr. Lorenzo Patrick Segovia Forcella

REPRESENTANTES ANTE ÓRGANOS COLEGIADOS DE LA UNAM

CONSEJO UNIVERSITARIO

Dra. Leonor Pérez Martínez
(propietario 2011-2015)

Dr. Victor Humberto Bustamante Santillán
(suplente 2011-2015)

CONSEJO TÉCNICO DE LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Dr. Lorenzo Patrick Segovia Forcella
(junio 2009 - 2012)

CONSEJO ACADÉMICO DEL ÁREA DE LAS CIENCIAS BIOLÓGICAS Y LA SALUD

Dra. Gloria Saab Rincón
(propietario 2009-2013)

Dra. Leonor Pérez Martínez
(suplente 2009-2013)

El instituto de biotecnología

Presentación

En este informe, se presenta un compendio de los productos y avances acontecidos en el año 2011 en el Instituto de Biotecnología (IBt) de la UNAM. Los logros y la producción alcanzados en el Instituto son el resultado de la suma de los esfuerzos del personal académico y estudiantes que en él laboran, así como del apoyo de su personal administrativo. Son también evidencia de la madurez académica y del ambiente cordial que se vive en esta comunidad, la tranquilidad con la que se llevó a cabo el proceso de elección de director que culminó en Marzo de 2009 con la reelección del Dr. Carlos Arias por un segundo periodo de 4 años.

El Instituto de Biotecnología como la UNAM en su conjunto experimenta dificultades en la renovación y crecimiento en términos de su planta académica, lo que demanda ajustes al modelo de desarrollo con crecimiento acelerado experimentado en las dos primeras décadas de vida. Esto llevó a la comunidad a una amplia discusión coordinada por el Consejo Interno que culminó en ajustes en la organización académica para permitir la promoción de nuevos líderes académicos. Durante el 2011, la distribución de académicos fue de 99 investigadores y 87 técnicos académicos. De entre los Investigadores 11 ocupan la categoría de asociado C, 32 la de investigador titular A, 29 la de investigador titular B, 27 la de investigador titular C y dos investigadores eméritos de la UNAM. De entre los técnicos académicos se tiene un técnico ocupando plaza de asociado B, 11 técnicos con plaza de asociado C, 29 técnicos con plaza de titular A, 29 con plaza de técnico titular B y 17 con la de técnico titular C; en este sector hubo cuatro promociones durante el año. De los investigadores, dos son eméritos en el Sistema Nacional de Investigadores (SNI), 32 contaron con el nivel III, 20 con el nivel II, 58 con el nivel I (14 de los cuales son Técnicos Académicos) y 10 candidatos (9 son Técnicos Académicos). En la convocatoria del 2011 todos los académicos evaluados mantuvieron su nivel, constatándose nueve ingresos casi todos de Técnicos Académicos o de estudiantes de postdoctorado. En el 2011 existían 19 investigadores contratados en calidad de postdoctorado financiados por el programa de becas posdoctorales de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA/UNAM). En el periodo, el IBt contrató a dos técnicos académicos asociado C, aunque se trata de plazas asignadas a la Unidad Universitaria de Bioinformática.

En el proceso de evaluación interna de productividad para asignar los estímulos del Programa de Primas al Desempeño del Personal Académico (PRIDE), es un buen parámetro para medir la productividad en el Instituto. En este sentido, destaca el alto número de promociones al nivel C (19 académicos), aunque un número importante fue también promovido al máximo nivel (seis académicos). Así, 63 académicos cuentan con nivel D, 96 con nivel C y 23 con nivel B. Solo un Técnico Académico ocupa el nivel A.

El esfuerzo académico del IBt ha tenido como guía y meta la misión que propició su creación: el desarrollo de la biotecnología moderna en la UNAM, sustentada en investigación de excelencia académica y de frontera así como en la formación de recursos humanos especializados para cumplir con sus objetivos.

Es importante resaltar que el esfuerzo del Instituto en el ámbito de la investigación se centra mayoritariamente en el estudio, la caracterización, la función, la sobreproducción, el manejo y la utilización de proteínas y ácidos nucleicos, y para ello se trabaja en varias disciplinas y con diferentes modelos biológicos. Para lo anterior, se conjunta en medio de la diversidad una adecuada masa crítica de investigadores.

Aun cuando el IBt es una dependencia universitaria relativamente joven -en 2012 se cumplirán 30 años de su creación- cuenta con grupos de investigación plenamente consolidados que han logrado hacer contribuciones significativas tanto en investigación básica como en investigación aplicada y desarrollo tecnológico, participando de manera activa en la formación de recursos humanos.

Como indicadores primordiales del Instituto, se puede mencionar que en 2011 se generaron 130 publicaciones en revistas de arbitraje internacional indizadas, 14 capítulos en libros (cuatro de ellos nacionales), cinco artículos en memorias en extenso (cuatro de ellas internacionales), un libro en inglés y tres en español. Dentro de los artículos no indizados destacan ocho en revistas mexicanas y uno internacional. Así, en este año, el promedio de artículos por investigador subió a 1.3. Actualmente se realizan esfuerzos en el proceso de evaluación interna para prescindir del factor de impacto como un índice de calidad de los artículos publicados. Sin embargo, es de destacar que en el quinquenio más reciente (2007-2011), el número de citas/artículo del IBt fue de ocho, pero más significativo que este dato es el hecho de que 48 por ciento de las publicaciones en 2011 se encuentran en revistas del primer cuartil de su categoría de acuerdo con la clasificación de revistas por área del *Journal Citation Reports*, mientras que otro 32 por ciento se ubica en revistas del segundo cuartil. Otra forma de decir lo mismo es que el 80 por ciento de los artículos publicados en el 2011 se ubica en los primeros dos cuartiles de acuerdo con la categoría de la revista. Adicionalmente, se debe resaltar que el Dr. Rafael Vázquez Duhalt recibió en el 2011 el Premio Scopus al investigador mexicano más citado en el área de Ciencias Agropecuarias y Biotecnología. En lo que a productividad tecnológica se refiere, a los investigadores del Instituto se les han concedido hasta la fecha 60 patentes y la entidad cuenta con 122 solicitudes pendientes más en México, en Estados Unidos y en otros países de Europa y Euroasia a través del Tratado de Cooperación en Patentes. En 2011 se concedieron al IBt dos patentes internacionales y cinco nacionales, mientras que se solicitó una patente internacional y ocho nacionales.

Antecedentes

Con el descubrimiento de la estructura del material genético en 1953, se inicia el nacimiento de la biología molecular y con ello una etapa en la historia de la biología. Desde ese momento se empieza a acumular una serie de conocimientos que han permitido alcanzar una imagen más clara, más molecular del funcionamiento de la célula viva, en especial de la estructura de su material genético.

Los años setenta marcan otra etapa importante: el inicio de la manipulación enzimática del material genético de los seres vivos y, consecuentemente, la aparición de la ingeniería genética molecular. Hoy en día, las técnicas de ADN recombinante están plenamente consolidadas y constituyen la piedra angular de la metodología experimental contemporánea en biología.

Las nuevas posibilidades de análisis tienen una importancia fundamental dentro de la investigación básica, ya que algunas de las interrogantes más importantes que se han formulado los biólogos por más de un siglo están íntimamente relacionadas con la organización y expresión del material genético en células de plantas y animales, por ejemplo: ¿cómo se duplica el ADN y cómo se transmite a generaciones celulares posteriores?; ¿cuáles son las señales de regulación del ADN y qué tipo de moléculas interaccionan con él?; ¿cuál es la naturaleza de los programas genéticos que permiten la

diferenciación celular?; ¿cómo ha cambiado la estructura de los genes y los cromosomas durante la evolución? De estos y otros aspectos de muchos fenómenos básicos en biología hemos sido profundamente ignorantes, por la complejidad de los cromosomas de animales superiores y de plantas.

Sin embargo, está bien claro, por el cúmulo de conocimientos aparecidos en estos últimos años, que será mediante el uso de técnicas de ingeniería genética como continuará el avance sin precedente en la respuesta a algunas de estas preguntas, lo cual permitirá tener una imagen más nítida de la célula normal.

Esto a su vez posibilita nuevas opciones para analizar el comportamiento de células anormales o cancerosas y establecer así estrategias racionales para la posible curación de ciertas enfermedades. Sin embargo, no acaba aquí el potencial de la ingeniería genética, ya que con el manejo del material genético de los seres vivos nace también una nueva tecnología: la biotecnología moderna. Consideramos que esta tecnología es nueva porque hasta ahora el aprovechamiento de los sistemas biológicos era empírico con escaso conocimiento científico y sin una idea clara del efecto de numerosas variables: hoy nos encontramos con una nueva perspectiva, ya que no sólo se podrá seleccionar una célula, un microorganismo o un sistema biológico de entre los existentes para llevar a cabo un determinado proceso, sino que estos podrán ser modificados genéticamente o incluso rediseñados, atendiendo a la posibilidad real de manejar su información genética y de conferirles propiedades de otros organismos a través del intercambio genético.

El manejo del material genético ha permitido la obtención de células especializadas en la fabricación de productos antes imposibles de obtener de manera natural. En efecto, hasta hace poco tiempo era difícil imaginar que una célula microbiana pudiera por ejemplo, fabricar una proteína de origen humano como la insulina o el interferón: hoy en día existen en la naturaleza muchos productos que se podrán obtener gracias a la recombinación in vitro del material genético de diferentes organismos.

Las posibilidades son tales que el horizonte sólo está limitado por la imaginación y por la responsabilidad ética. Por otro lado, las técnicas modernas de la biología molecular están permitiendo hoy en día la manipulación fina del material genético en organismos superiores. A través de ello, ha sido ya posible obtener organismos superiores transgénicos, que permiten la producción de moléculas biológicas de gran interés, o que presentan propiedades novedosas.

Finalmente, la posibilidad de la terapia génica en seres humanos es ya una realidad a través de la transformación genética de células somáticas humanas, que han sido reimplantadas en pacientes para mejorar o corregir problemáticas clínicas, derivadas de deficiencias genéticas.

Como consecuencia de todo lo anterior, surge una nueva disciplina conocida como *Ciencia Genómica* que permite la caracterización global y simultánea de la expresión y función de todos los genes (el genoma) de un organismo. En el caso del genoma humano, esta disciplina ofrece nuevas oportunidades para descubrir cada vez con mayor facilidad los genes asociados a enfermedades monogénicas, así como las complejas bases de los desórdenes multigénicos. En particular en el área de la salud la conclusión del Proyecto del Genoma Humano permite prever para los próximos años avances muy rápidos en la identificación y manipulación de genes asociados a distintas enfermedades genéticas, así como en el desarrollo de fármacos nuevos más eficaces, personalizados y, por ende, con menos efectos secundarios. Sin lugar a dudas, la biotecnología jugará cada vez un papel más relevante en el aprovechamiento del conocimiento generado por esta nueva disciplina. Por todo lo anterior, existe la conciencia de que el hombre vive una nueva etapa en la historia de la ciencia y la tecnología: el nacimiento de la biotecnología moderna. Es clara la evidencia de que gran parte de la tecnología del futuro tendrá que ser la que utilice sistemas vivos, es decir, tendrá que ser tecnología biológica. La razón es sencilla: una parte importante de los problemas del hombre son susceptibles de tratamiento o manejo con tecnologías biológicas: el hambre y la enfermedad, la recuperación de ecosistemas

contaminados y el desarrollo de industria sustentable basada en la utilización respetuosa e inteligente de la biodiversidad. En tiempos recientes se ha intensificado la natural controversia que surge naturalmente respecto a las implicaciones éticas y económicas, así como a los posibles riesgos inherentes al uso de las nuevas tecnologías biológicas. En el Instituto de Biotecnología tenemos una clara conciencia de nuestra responsabilidad para difundir de manera veraz y clara los elementos objetivos necesarios para que la sociedad cuente con información adecuada para la toma de decisiones. Tenemos la convicción de que el uso responsable de estas tecnologías es perfectamente factible, siempre y cuando se eviten aquellas acciones que conllevan riesgos, pero aprovechando su extraordinario potencial como herramienta para el desarrollo tecnológico.

La biotecnología moderna, entendida como una actividad multidisciplinaria apoyada en el conocimiento de frontera generado en las disciplinas que la soportan, es la alternativa para lograr estos objetivos. En el IBt tenemos la convicción de que la única posibilidad verdadera para que la nación se inserte en el progreso, que indudablemente propiciarán las biotecnologías, radica en contar con recursos humanos propios de alto nivel, y la infraestructura que permita su desarrollo. En esta tarea estamos empeñados.

Localización e instalaciones

Las instalaciones del Instituto de Biotecnología están localizadas en la ciudad de Cuernavaca, Mor., a unos 65 km de la ciudad de México, en un terreno de 25,000 m² que la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM) cedió en comodato a la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Su localización en Cuernavaca ha coadyuvado a la formación de un polo de desarrollo científico importante y permitirá una interacción planificada con otras dependencias de la UNAM que se localizan en lo que hoy se denomina el Campus Morelos de la UNAM. Asimismo, el Instituto contribuye a una desconcentración efectiva de la investigación y educación superior mediante la localización de grupos sólidos, con amplio futuro académico, en otras entidades federativas fuera del Distrito Federal.

El Instituto de Biotecnología cuenta, hoy día con una planta física aproximadamente de 8000 m² en laboratorios y un equipamiento de uso común con valor superior a 10 millones de dólares: aunado a esto, cada grupo de investigación cuenta con equipos obtenidos mediante donativos otorgados al grupo, y que constituyen un recurso de magnitud semejante en su mayoría disponible para el resto de la comunidad.

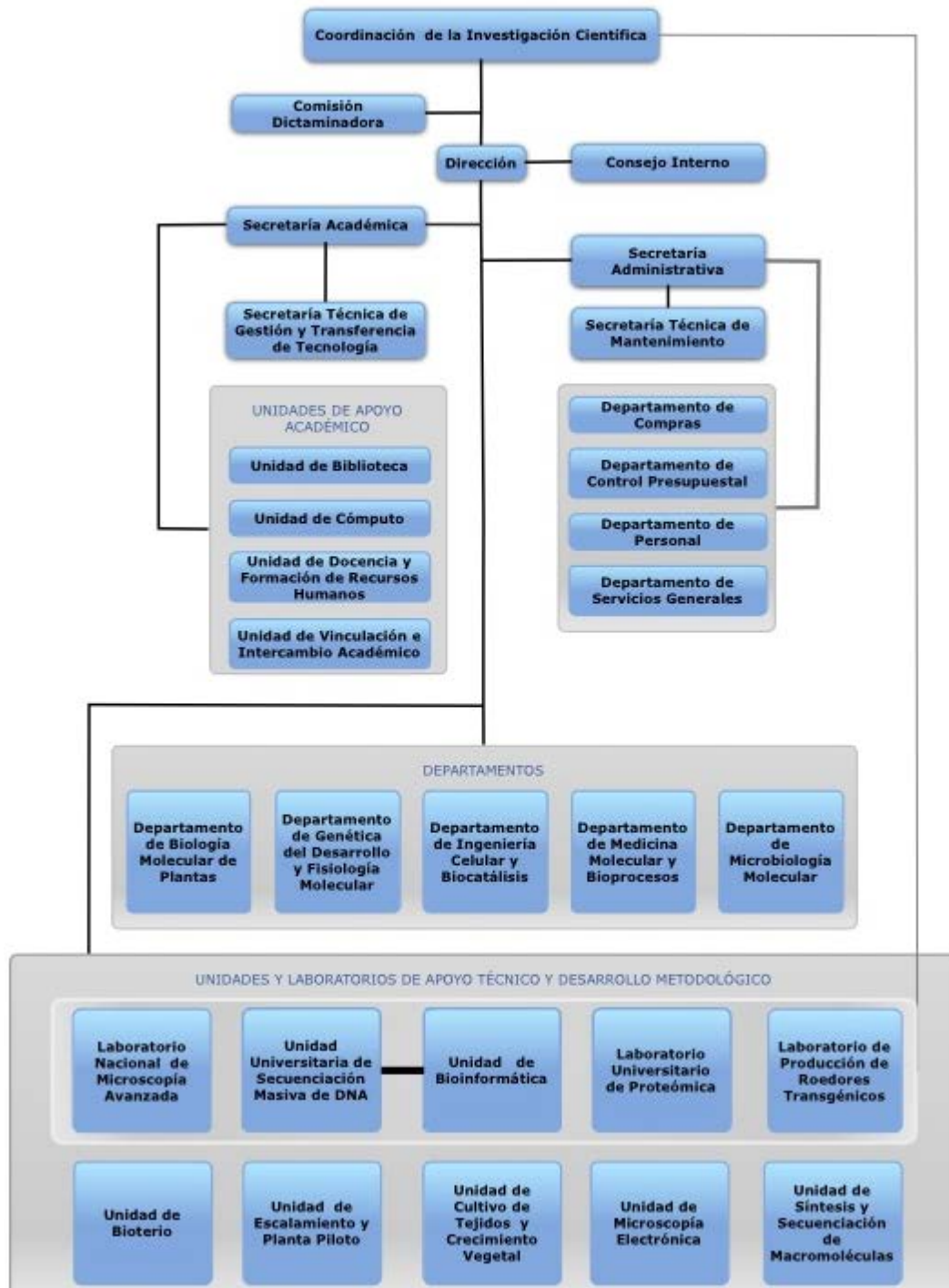
Lo anterior ha sido posible debido al apoyo decidido de la UNAM y de múltiples organismos públicos y privados, mexicanos y extranjeros, que han creído e invertido en las capacidades y potencial de nuestro personal. Los laboratorios se encuentran distribuidos en dos edificios denominados Norte y Sur, contándose además con un Bioterio que reúne las más altas exigencias de calidad, higiene y ética en la producción y manejo de animales para la experimentación, un área administrativa y otra más en que se alberga la dirección.

Mision y objetivos

La misión fundamental del Instituto es desarrollar la biotecnología moderna en la UNAM a partir de investigación de excelencia académica y de frontera y, paralelamente, la formación de recursos humanos especializados; sus objetivos son:

1. Realizar investigación y generar conocimiento en las áreas y disciplinas que se cultivan en el Instituto: biología molecular, biología celular, microbiología, virología, bioquímica, ingeniería bioquímica, inmunología, biología estructural, biología del desarrollo, genómica, ecología microbiana y bioinformática, entre las más importantes.
2. Utilizar el conocimiento en biología para desarrollar tecnología biológica competitiva, de preferencia en colaboración con el sector industrial, orientada a la solución de problemas en las áreas de salud, agropecuaria, industrial, energética y ambiental
3. Participar en la formación de recursos humanos, preferentemente a través de su incorporación en proyectos de investigación multidisciplinarios y en colaboración con otras dependencias de la UNAM, en particular las facultades afines, y de otras universidades.
4. Contribuir a la divulgación del conocimiento en la sociedad.

ORGANIGRAMA



Organización académica

El Consejo Interno, tomando en cuenta diferentes criterios y elementos, propuso, en 1982, un modelo de organización académica que permitiera cumplir la misión y los objetivos del entonces Centro de Investigación sobre Ingeniería Genética y Biotecnología, que son esencialmente los mismos del actual Instituto de Biotecnología.

Una definición fundamental en la visión del Centro fue que, si bien era importante generar tecnología biológica de avanzada, el eje central del desarrollo sería la investigación básica de excelencia trabajando en diferentes modelos biológicos pero fundamentalmente en los genes y las proteínas de estos organismos, todo esto ligado a la formación de recursos humanos de alto nivel académico, apoyado por unidades de apoyo técnico y realizado en una estructura académica sui generis en el subsistema de investigación científica: los grupos de investigación. Los grupos de investigación, integrados por un líder académico, al que se incorporaban investigadores asociados, técnicos y estudiantes, se convirtieron así en las células de este sistema. La planeación sistemática y la evaluación permanente de las tareas del Centro, realizadas de manera colegiada, fueron clave para un rápido y exitoso desarrollo académico, de tal suerte que para el año de 1991 el nivel de consolidación del Centro permitió su conversión en el actual Instituto de Biotecnología, que ya para aquel entonces contaba con un total de 20 grupos con 52 investigadores, una de las entidades académicas más grandes del subsistema. En 2002 las áreas de investigación plenamente consolidadas se reestructuraron en cinco departamentos: Biología Molecular de Plantas, Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular, Ingeniería Celular y Biotecnología, Medicina Molecular y Bioprocesos y Microbiología Molecular.

En este modelo, hoy vigente, se contempla la generación de conocimiento y la formación de recursos humanos en el espacio de grandes disciplinas: biología molecular, bioquímica, microbiología, bioingeniería, fisiología celular, bioestructura, bioinformática, biología del desarrollo, genómica, entre las más importantes.

En este contexto, y entendiendo que la biotecnología moderna es en realidad una multidisciplina, queda claro para el Consejo Interno, que sin la consolidación de estas áreas en el Instituto (y de las metodologías e infraestructura a ellas ligadas), sería difícil tener los elementos necesarios para desarrollar muchos de los proyectos que persiguen hacer contribuciones relevantes en ciencia biológica moderna, para así generar, en algunos casos, tecnología biológica competitiva técnica y económicamente, ya que este tipo de proyectos ambiciosos y sofisticados son necesariamente interdisciplinarios.

En 2009, y como consecuencia de un proceso de reorganización académica que requirió de una amplia discusión dentro de la comunidad, se promovieron tres investigadores a la categoría de líderes académicos, dos de los cuales se integraron a un nuevo consorcio en neurobiología, y a uno más se le asignó un grupo de investigación en estructura de proteínas. En este mismo contexto 4 nuevos líderes académicos fueron promovidos durante el 2010, integrándose en dos consorcios con 3 líderes académicos cada uno, uno en el área de la fisiología y otro en biología molecular de proteínas. Así, la investigación en el IBt la desarrollan actualmente un total de 44 Líderes Académicos en 26 grupos de trabajo con un LA, 6 consorcios dobles y 2 consorcios triples, distribuidos en los cinco departamentos.

Dirección

Dr. Carlos Federico Arias	Director Líder Académico Investigador
Lic Mariana Trujillo	Secretario Administrativo
Ing. Francisco Javier Acosta	Secretario Técnico de Mantenimiento
	Técnico Académico
Biol. Irma Vichido	Encargado de la Oficina de Intercambio Académico
	Técnico Académico
Ing. Arturo Ocadiz	Encargado de la Unidad de Cómputo
	Técnico Académico
LA. Adriana Arely García	Asistente Ejecutivo
Cruz García	Asistente Ejecutivo
Fabiola Paredes	Auxiliar de Intendencia
José Juan Pérez	Ayudante de director

Secretaría Académica

Dr. Agustín López Munguía	Secretario Académico Líder Académico Investigador
M.A. Mario Trejo	Secretario Técnico de Gestión y Transferencia de Tecnología
	Técnico Académico
B.A. Dip.Lib. A.L.A. Shirley Ainsworth	Encargado de la Unidad de Biblioteca
	Técnico Académico
Ing. Jalil Saab	Encargado de la Unidad de Docencia
Cruz García	Asistente Ejecutivo

Grupos de investigación

Departamentos	Líderes académicos
Biología Molecular de Plantas	Dra. Gladys Iliana Cassab Dra. Alejandra Alicia Covarrubias Dr. Joseph Dubrovsky Dra. Patricia León Dr. Omar Homero Pantoja M.IBB. María del Carmen Quinto Dr. Mario Rocha Dr. Federico Sánchez
Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular	Dr. Carlos Federico Arias Dr. Jean Louis Charli Dr. Luis Fernando Covarrubias Dr. Alberto Darszon Dra. Patricia Ileana Joseph Dra. Hilda Maria Lomelí Dra. Susana López Dr. Takuya Nishigaki Dr. Enrique Alejandro Reynaud Dra. Claudia Treviño Dr. Mario Enrique Zurita
Ingeniería Celular y Biocatálisis	Dr. Francisco Gonzalo Bolívar Dr. Enrique Galindo Dr. Guillermo Gosset Dr. Agustín López Munguía Dr. Juan Enrique Morett Dr. Joel Osuna Dra. Gloria Saab Dr. Lorenzo Segovia Dr. Francisco Xavier Soberón Dr. Rafael Vázquez

<p>Medicina Molecular y Bioprocesos</p>	<p>Dr. Alejandro Alagón Dr. Baltazar Becerril Dr. Martín Gustavo Pedraza Dr. Lourival Domingos Possani Dra. Leonor Pérez Dr. Octavio Tonatiuh Ramírez Dra. Yvonne Jane Rosenstein Dr. Enrique Rudiño Dr. Roberto Pablo Stock</p>
<p>Microbiología Molecular</p>	<p>Dra. María Alejandra Bravo Dr. Edmundo Calva Dra. Elda Guadalupe Espín Dr. Enrique Merino Dr. José Luis Puente Dr. Mario Soberón</p>

DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA MOLECULAR DE PLANTAS

Gladys Iliana Cassab López

Título Genérico de su línea de Investigación:

Mecanismos de desarrollo que permiten a las raíces de plantas ser tan plásticas

Efectos del calentamiento global, tal y como fallas en los principales cultivos agrícolas y sequías extremas, serán una realidad para el 2060. De ahí que, nuestro laboratorio pretenda mejorar la capacidad de las plantas cultivables (maíz, frijol y trigo) de localizar y crecer hacia el agua. La mayoría de las plantas están literalmente ancladas al suelo mediante sus raíces y al no tener ojos, nariz u orejas, ni sistemas tan elaborados de comunicación intercelular similares a las redes neuronales de animales, dependen de sistemas de transducción de señales que funcionan predominantemente a nivel celular. Estos permiten que la planta responda a diferentes señales ambientales rápidamente. En el suelo, por ejemplo, las raíces deben de encontrar agua y nutrientes para poder sobrevivir; también, requieren esquivar obstáculos y percibir luz y gravedad. Para ello cuentan con la cofia, la parte más terminal de la raíz, que funciona como un cerebro muy primitivo, ya que sus células perceptoras presentan una gran sensibilidad a diversos estímulos externos, los transmiten a la raíz y tienen el poder de dirigir su crecimiento. Nuestro objetivo principal es el discernir las características de la cofia que le permiten responder a diversos estímulos ambientales así como dirigir el crecimiento de la raíz. Por un lado, investigamos la capacidad de la cofia de sentir y de dirigir el movimiento de la raíz hacia gradientes de humedad (hidrotropismo) y estamos interesados en identificar a los genes involucrados en esta respuesta. Para ello, diseñamos un sistema de selección en *Arabidopsis thaliana* para identificar dos clases de mutantes: unas que no responden al estímulo hidrotropico (no-hidrotropicas), y otras que presentan un hidrotropismo alterado. La caracterización genética y fisiológica de las diferentes mutantes está en proceso, así como la identificación de los genes mutagenizados. Por otro lado, hemos aislado cinco genes específicos de la cofia del maíz y estamos estudiando la regulación de sus patrones de expresión por parte del meristemo de la raíz, así como su respuesta a diversas hormonas del crecimiento y a estímulos ambientales tal y como la gravedad, con el fin de analizar la comunicación celular entre el meristemo y la cofia. En el 2011 nuestros logros fueron los siguientes: 1) Avances en el mapeo fino de la mutación semi-dominante heterocigota *nhr1* en la parte alta del cromosoma II de *Arabidopsis thaliana*, y por secuenciación de algunos de los genes que se encuentran en el fragmento correspondiente entre dos marcadores SSLP. El gen *nhr1* mapea en un intervalo de aproximadamente 40 Kb (con aproximadamente 6 genes). 2) Descubrimiento del papel antes desconocido de la hormona citocinina en la regulación de la respuesta gravitropica e hidrotropica de raíces de *Arabidopsis*. 3) Continuación de la caracterización fisiológica y genética de la mutante con hidrotropismo alterado *ahr1* de *Arabidopsis*. 4) Mapeo fino de la mutante *ahr1* en la parte alta del cromosoma 2. 5) Caracterización del fenotipo de la mutante *nhr1* y *ahr1* a lo largo de todo su desarrollo desde la germinación hasta la producción de semillas, con el fin de establecer su respuesta a la sequía. 6) Aislamiento de una nueva mutante de *Arabidopsis* con hidrotropismo alterado, denominada *ahr2*. 7) Caracterización genética y fisiológica de la mutante *ahr2*. 8) Mapeo grueso de la mutante *ahr2*. 9) Determinación de la respuesta hidrotropica en diferentes variedades de frijol común *Phaseolus vulgaris* L. 10) Caracterización de diversas mutantes de tioredoxinas en su respuesta tigmotropica, gravitropica e hidrotropica.

Líneas

Biología Molecular y Biotecnología de Plantas.

Publicaciones

G. López, M. Martínez-Morales, G. Ponce, G.I. Cassab, J. Nieto-Sotelo (2011). "Role of HSP101 in the stimulation of nodal root development from the coleotilar node by Light and temperature in maize *Zea mays* L. seedlings." *Journal of Experimental Botany*, tipo Investigación, 62, No. 13, 4661-4673. (Publicado).

Publicaciones Selectas

R. Barreto, J. Nieto-Sotelo, G.I. Cassab (2010). "Influence of plant growth regulators and water stress on ramet induction, rosette engrossment, and fructan accumulation in *Agave tequilana* Weber var. Azul". *Plant Cell, Tissue and Organ Culture*, 103, 93-101.

F. Quiroz, M. Salazar, E. Hernandez, E. Campos, N. Kitahata, T. Asami, A. Rodríguez, G.I. Cassab (2010). "Accumulation of high levels of ABA regulates the pleiotropic response in the *nh1* *Arabidopsis* mutant". *Journal of Plant Biology*, 53, 32-44.

R. Lujan, JF Lledias, L. Martínez, R. Barreto, G.I. Cassab, J. Nieto-Sotelo (2010). "Small heat shock proteins and leaf cooling capacity account for the unusual heat tolerance of the central spike leaves in *Agave tequilana* var. Weber". *Plant Cell & Environment*, 32, 1791-1803.

G. Ponce, Fátima, G.I. Cassab (2007). "Roles of amyloplasts and water deficit in root tropisms". *Plant Cell and Environment*.

G. Ponce, L. Feldman, P. Barlow, G.I. Cassab (2005). "Auxin and ethylene interactions control mitotic activity of the quiescent center, root cap size and pattern of cap cell differentiation in maize". *Plant, Cell & Environment*, 28, 719-732.

D. Eapen, M. Barroso, G. Ponce, E. Campos, G.I. Cassab (2005). "Hydrotropism: root growth responses to water". *Trends in Plant Science*, 10, 1, 44-50.

M. Hawes, G. Bengough, G.I. Cassab, G. Ponce (2003). "Root caps and rhizosphere". *Journal of Plant Growth Regulation*, 21, 352-367.

D. Eapen, M. Barroso, E. Campos, G. Ponce, G. Corkidi, J. Dubrovsky, G.I. Cassab (2003). "A no hydrotropic root mutant that responds positively to gravitropism in *Arabidopsis thaliana*". *Plant Physiology*, 131, 2, 536-546.

J. Nieto-Sotelo, L. Martínez, G. Ponce, G.I. Cassab, A. Alagon, R. Meely, J. M. Ribaud, R. Yang (2002). "Maize HSP101 plays important roles in both induced and basal thermotolerance and primary root growth". *Plant Cell*, 14, 1621-1633.

G. Ponce, R. Lujan, M.E. Campos, J. Nieto-Sotelo, L.J. Feldman, G.I. Cassab (2000). "Three maize root specific genes are not correctly expressed in regenerated caps in the absence of the quiescent center". *Planta*, 211, 23-33.

Integrantes de su grupo

Investigadores Asociados

Georgina Ponce

Posdoctorales

Delfeena Eapen

Técnicos Académicos

Ma. Eugenia Campos

Estudiantes de Licenciatura

Oralia Hernández Bruno

Isla Citlali Benitez Meza

Nuvia Maday Valle Reyerros

Nadia Porras

Estudiantes de Posgrado

Laura Noriega Calixto

Marcos Amed Salazar Blas

Personal Administrativo

Manuel Saucedo

Carmelita Gante

Alejandra Alicia Covarrubias Robles

Título Genérico de su línea de Investigación:

Bases moleculares y celulares de la respuesta al déficit hídrico en plantas superiores

El objetivo general de nuestro grupo de investigación ha sido obtener conocimiento sobre los mecanismos moleculares y celulares involucrados en las respuestas adaptativas de las plantas superiores a la limitación de agua, una de las condiciones adversas que más comúnmente afectan a las plantas terrestres y, que se considera como uno de los factores limitantes más importantes para el crecimiento y la productividad vegetal. Nuestro interés se ha enfocado principalmente en cuatro líneas de investigación: (I) la caracterización funcional de genes y proteínas involucradas en estas respuestas, así como de los mecanismos globales que regulan su expresión. (Ia) Bajo diferentes enfoques, genéticos, bioquímicos y moleculares estamos tratando de dilucidar la función de las proteínas que hemos denominado "hidrofilinas", durante la respuesta adaptativa de las plantas al déficit hídrico, las cuales han resultado ser un excelente pronosticador de la sensibilidad de una proteína a situaciones de hiperosmosis, por lo que hemos propuesto que las "hidrofilinas" representan adaptaciones análogas a un problema común en organismos tan diversos como procariotes y eucariotes. También nos hemos avocado a dilucidar la organización estructural de estas proteínas que de acuerdo a sus características fisicoquímicas se consideran como proteínas flexibles o no estructuradas, las cuales poseen propiedades funcionales peculiares que las distinguen de las proteínas globulares, como lo es su posible multi-funcionalidad. (Ib) En cuanto a los mecanismos de regulación investigamos aquéllos que regulan la respuesta a sequía, tanto a nivel transcripcional como post-transcripcional: (a) analizamos la participación de la región 3' UTR de los RNAm en la regulación de la traducción bajo condiciones de limitación de agua; (b) estudiamos diferentes aspectos relacionados con la participación de microRNAs como reguladores de la respuesta a déficit hídrico, particularmente, en frijol. (c) Hemos iniciado el estudio de la participación de siRNAs en la regulación epigenética durante la respuesta a déficit hídrico en frijol y en *Arabidopsis*. (d) También nos hemos dado a la tarea de identificar y aislar reguladores globales de estrés, con la idea de poder establecer algunas redes de regulación de la respuesta a estrés en frijol, y cuya expresión modulada a través de promotores regulados por déficit hídrico en plantas transgénicas pudiera ofrecer una opción para la obtención de plantas tolerantes a condiciones de sequía. (II) La regulación del metabolismo y distribución de sacarosa durante la respuesta a sequía en frijol y su impacto en la productividad.

Líneas

Biología Molecular y Biotecnología de Plantas.

Estructura, Función y Manipulación de Péptidos y Proteínas.

Publicaciones

P. Pelaez, M. Trejo-Arellano, L. Iñiguez, G. Estrada, A. Covarrubias, J. Reyes-Taboada, F. Sanchez (2012). "Identification and characterization of microRNAs in *Phaseolus vulgaris* by high-throughput sequencing". *BMC Genomics*, (En Prensa).

Y. Olvera, J. Reyes-Taboada, A. Covarrubias (2011). "Late Embryogenesis Abundant proteins: Versatile players in the plant adaptation to water limiting environments". *Plant Signal Behav.*, 6.

Publicaciones Selectas:

Y. Olvera, F. Campos, J. Reyes-Taboada, A. Garcarrubio, A. Covarrubias (2010). "Functional Analysis of the Group 4 Late Embryogenesis Abundant proteins reveals their relevance in the adaptive response during water deficit in *Arabidopsis thaliana*". *Plant Physiology*, 154, 373-390.

A. Covarrubias, J. Reyes-Taboada (2009). "Post-transcriptional gene regulation of salinity and drought responses by plant microRNAs". *Plant Cell and Environment*.

C. Arenas, B. Perez, F. Rabanal, D. Blanco, C. De la rosa, G. Estrada, F. Sanchez, A. Covarrubias, J. Reyes-Taboada (2009). "Conserved and novel miRNAs in the legume *Phaseolus vulgaris* in response to stress". *Plant Molecular Biology*, 70, 385-401.

M. Battaglia, Y. Olvera, A. Garcarrubio, F. Campos, A. Covarrubias (2008). "The enigmatic and appealing LEA proteins and other hydrophilins". *Plant Physiology*, 148, 6-24.

S. Cuellar, M. Arrieta, J. Acosta, A. Covarrubias (2008). "Relationship between carbohydrate partition and drought resistance in common bean". *Plant, Cell and Environment*, 31, 1399-1409.

J. Reyes-Taboada, M. J. Rodrigo, J. Colmenero, J. V. Gil, A. Garay, F. Campos, F. Salamini, D. Batels, A. Covarrubias (2005). "Hydrophilins from distant organisms can protect enzymatic activities from water limitation effects in vitro". *Plant, Cell and Environment*, 28, No. , 709-718.

L. Moreno, A. Covarrubias (2001). "Downstream DNA sequences are required to modulate Pvlea-18 gene expression in response to dehydration". *Plant Molecular Biology*, 45, 501-515.

J. Colmenero, A. Garcarrubio, A. Covarrubias (2000). "Highly hydrophilic proteins are common during water deficit situations in different organisms". *Journal of Biological Chemistry*, 275, 5668-5674.

Integrantes de su grupo

Investigadores Asociados

Francisco Campos Alvarez

Jose Luis Reyes Taboada

Posdoctorales

Marina Battaglia Rossi

Técnicos Académicos

Rosa Ma. Solórzano Menier

Estudiantes de Licenciatura

Inti Arroyo Mosso

Arturo Velarde Garduño

Minerva Trejo Arellano

Edilia Ocampo Flores

Coral Martínez Martínez

Estudiantes de Posgrado

Yadira Olvera Carrillo

Cecilia Contreras Cubas

Lucero Y. Rivera Nájera

César L. Cuevas Velázquez

Carlos de la Rosa Ureña

Miguel Palomar Olguin

Guadalupe Sosa Valencia

Inti Arroyo Mosso

Personal Administrativo

Ma. Jesús Sánchez

Adriana Monserrat Carreño

Jesús Moreno Mercado

Otro(s) :

José Pineda de la O (Tesis Licenciatura)

Joseph Dubrovski Jankovsky

Título Genérico de su línea de Investigación:

Biología del desarrollo de plantas: los meristemos de la raíz, su iniciación, organización y funcionamiento Resúmen

Durante el periodo postembrionario, los meristemos de las plantas son regiones de división celular en donde tienen lugar los procesos morfogénicos involucrados en la formación del cuerpo de la planta. Nuestro principal objetivo es entender cuáles son los mecanismos celulares, moleculares y genéticos que controlan los procesos del desarrollo de la raíz, particularmente del meristemo apical de la raíz y de la iniciación de los primordios de las raíces laterales. Estos dos procesos son esenciales para el crecimiento y desarrollo del sistema radical, y por lo tanto, para la vida de la planta, ya que captura y transporte de agua y compuestos minerales son las funciones más importantes de la raíz. Las líneas principales de investigación que estamos abordando son desde la perspectiva de la **Biología del Desarrollo** y éstas incluyen: **1. El control del mantenimiento y organización del meristemo apical de la raíz en plantas.** Éste problema lo tratamos con **dos enfoques principales: A. Caracterización y mapeo genético de las mutantes de *Arabidopsis thaliana* afectadas en el mantenimiento del meristemo apical de la raíz.** Usando mutagénesis química seleccionamos varias mutantes de *Arabidopsis thaliana* afectadas en el crecimiento de la raíz primaria. Actualmente estamos identificando los genes afectados en algunas de estas mutantes y caracterizamos en detalle el fenotipo de las mutantes a nivel celular. Pregunta principal que nos interesa es cuál es el control genético de mantenimiento y funcionamiento del meristemo apical y qué procesos celulares y en qué manera están regulados por estos genes, particularmente, cómo están reguladas las células troncales (el conjunto de células del centro quiescente y de células iniciales) del meristemo apical. **B. Identificación de genes involucrados en el mantenimiento del meristemo apical usando el crecimiento determinado de la raíz de Cactaceae como sistema modelo.** Previamente encontramos que algunas cactáceas se caracterizan por tener crecimiento determinado de la raíz, lo que implica el agotamiento de todo el meristemo. El crecimiento determinado de la raíz primaria convierte a estas especies en un sistema modelo excelente para estudiar la organización y el mantenimiento del meristemo apical de la raíz en las plantas en general, usando las como "mutantes naturales". Encontramos que la ausencia del centro quiescente en el meristemo es un componente importante del mecanismo del crecimiento determinado. Éste juega un papel primordial en la adaptación de las cactáceas a las condiciones ambientales severas del desierto, ya que la terminación del crecimiento de la raíz induce la formación del sistema radical compacto, que a su vez permite aprovechar los escasos recursos de agua. Evidenciamos que el proceso de la muerte celular programada no tiene ningún papel en el agotamiento del meristemo apical. Recientemente establecimos un sistema para regeneración de las raíces a partir de callos de las cactáceas con crecimiento determinado de la raíz primaria. Demostramos que las raíces regeneradas también tienen crecimiento determinado. Este sistema permitirá el análisis del papel de varios genes en el mantenimiento y agotamiento del meristemo apical. Iniciamos el trabajo de identificación y caracterización de los genes de las cactáceas que se expresan diferencialmente en las primeras y últimas etapas del desarrollo de la raíz determinada y que pueden estar involucrados en el crecimiento determinado. **2. La segunda línea de investigación está dedicada al estudio del control del desarrollo de las raíces laterales en plantas.** En ésta línea de investigación también usamos dos enfoques principales: **A. Búsqueda de genes involucrados en el desarrollo de la raíz lateral usando diferentes colecciones de las mutantes.** Hemos seleccionado mutantes de *Arabidopsis thaliana* obtenidas por (i) mutagénesis química; (ii) por "activation tagging" (en colaboración con el Dr. Luis Herrera Estrella) y (iii) por "gene trap" y "enhancer trap" (en colaboración con el Dr. Jean-Philippe Vielle Calzada). Estas mutantes están afectadas en diferentes aspectos de la formación de las raíces laterales. Estamos

identificando los genes mutados y estudiamos su papel en la iniciación y formación de los primordios de las raíces laterales en estas mutantes. **B. El estudio del control de la iniciación del primordio de la raíz lateral a nivel celular.** Hasta el día de hoy se conocen muy pocos genes que se requieren para la iniciación del primordio de la raíz lateral. Estamos interesados en conocer cuáles son y como están coordinados los procesos celulares y moleculares involucrados en la iniciación de las raíces laterales en plantas. Encontramos que la iniciación de primordios ocurre solamente durante una ventana del desarrollo bastante estrecha. Evidenciamos que la auxina funciona como un disparador morfogénico ("morphogenetic trigger") requerido para la adquisición de la identidad de células fundadoras ("founder cells", las células que dan origen al primordio de la raíz lateral). Estamos interesados en entender cómo funciona esta ventana del desarrollo para finalmente conocer cómo están determinadas las células fundadoras. Usamos diferentes herramientas de Biología del Desarrollo para discernir cómo células fundadoras interaccionan con sus células vecinas, cómo se coordina el patrón de división celular durante la morfogénesis del primordio de la raíz lateral, y por qué solamente células del periciclo en posición específica dan origen a las células fundadoras.

Líneas

Biología Molecular y Biotecnología de Plantas.

Publicaciones

-J. Dubrovsky, S. Napsucialy, Duclercq, J., Cheng, Y., S. Shishkova, Ivanchenko, M. G., Friml, J., Murphy, A. S., Benkova, E. (2011). "Auxin minimum defines a developmental window for lateral root initiation". *New Phytol.*, 191, 970-.

A. Hernandez-Barrera, Y. Ugartechea, S. Shishkova, S. Napsucialy, A. Soukup, B. Reyes, V. Lira, G. Dong, J. Dubrovsky (2011). "Apical meristem exhaustion during determinate primary root growth in the roots koom 1 mutant of *Arabidopsis thaliana*". *Planta*, tipo Investigación, 234, 1163-1177.

Publicaciones Selectas

Ivanchenko M.G., S. Napsucialy, J. Dubrovsky (2010). "Auxin-induced inhibition of lateral root initiation contributes to the root system shaping in *Arabidopsis thaliana*". *Plant Journal*, 64, No. 740-752. (Publicado) Internacional

Benková E., Ivanchenko M.G., Friml J., S. Shishkova, J. Dubrovsky (2009). "A morphogenetic trigger: is there an emerging concept in plant developmental biology?". *Trends in Plant Science*, 14, 189-193.

J. Dubrovsky, Sauer M., S. Napsucialy, Ivanchenko M.G., Friml J., S. Shishkova, Celenza J., Benková E. (2008). "Auxin acts as a local morphogenetic trigger to specify lateral root founder cells". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the*, 105, 8790-8794.

F. Rodriguez, S. Shishkova, S. Napsucialy, J. Dubrovsky (2003). "Apical meristem organization and lack of establishment of the quiescent center in Cactaceae roots with determinate growth". *Planta*, 217, 849-857.

J. Dubrovsky, A. Colón, T. Rost, P. Doerner (2001). "Early primordium morphogenesis during lateral root initiation in *Arabidopsis thaliana*". *Planta*, 214, 30-36.

J.G. Dubrovsky, P. Doerner, A. Colón Carmona, T. Rost (2000). "Pericycle cell proliferation and lateral root initiation in *Arabidopsis thaliana*". *Plant Physiology*, 124, 1648-1657.

Integrantes de su Grupo

Investigadores Asociados

Dra. Svetlana Shishkova

Posdoctorales

Dra. Yamel Sonia Ugartechea Chirino

Técnicos Académicos

M.C. Selene Napsucialy Mendivil

Estudiantes de Licenciatura

Anallely Patiño Castillo

Mayra Liliana López Valle

Laura Elisa Villavicencio Bahe

Dulce Ibett Arenas Reyes

Estudiantes de Posgrado

M. C. Alejandra Hernández Barrera

Biol. Blanca Jazmín Reyes Hernández

Biol. Ramces De Jesús García

Biol. R. Sánchez Izquierdo

Personal Administrativo

Jesús Moreno Mercado

Mario Roberto Cruz Jarillo

Juana Marisela Izquierdo Cabrera

Título Genérico de su línea de Investigación:

Elucidación de las señales celulares que regulan el desarrollo del cloroplasto y respuestas nutricionales en plantas superiores.

Nuestro laboratorio está interesado en elucidar los mecanismos moleculares involucrados en el desarrollo de los cloroplastos en plantas así como en las respuestas nutricionales relacionadas con carbono. A través del uso de la planta modelo *Arabidopsis thaliana*, nosotros hemos encontrado algunos de los mecanismos moleculares que participan en dichos procesos. Una de las características más distintivas de las plantas es la presencia de organelos conocidos como plastidos que son responsables de funciones indispensables, no solo para el desarrollo y metabolismo, sino produciendo una cantidad de compuestos de alto interés biotecnológico y médico. A través de una combinación de estrategias genéticas, bioquímicas y moleculares, hemos identificado una serie de proteínas indispensables para la funcionalidad de los plastidos y en particular del cloroplasto, organelo donde se realiza la fotosíntesis. Entre los genes identificados resaltan varios involucrados en la síntesis de metabolitos secundarios conocidos como isoprenoides que forman parte de la ruta biosintética conocida como MEP. Esta vía es un de reciente descubrimiento y es responsable de la síntesis de moléculas tanto de importancia biológica (hormonas y pigmentos fotosintéticos), médica (taxol beta-carotenos y vitamina E) e industrial (olores, sabores y hule). Por lo tanto, entender la regulación y modulación de la vía MEP resulta central y de alto potencial. Esta ruta también se encuentra en parásitos como los responsables de la malaria y las enzimas de esta vía son unos de los blancos importantes como nuevos animaláricos. Nuestros estudios han aportado conocimiento central del funcionamiento de estas enzimas así como de algunos de los mecanismos que regulan ésta vía. Hemos demostrado que dichos eventos de regulación están altamente conservados en plantas e incluso en parásitos, siendo por lo tanto blancos potenciales para futuras manipulaciones. El análisis para entender los mecanismos moleculares de dicha regulación constituye parte del trabajo actual del grupo. Por otro lado la caracterización de otras de las proteínas que afectan el desarrollo en el cloroplasto nos ha proporcionado evidencias de la existencia de eventos novedosos de regulación indispensable para un correcto funcionamiento de estos organelos. Resalta en particular la participación de proteínas conocidas como PPRs y cuyo análisis ha revelado aspectos sorprendentes para la regulación de la función de los plastidos en plantas superiores. Recientemente la caracterización de otras mutantes no has mostrado que a partir de isoprenoides como carotenos se generan señales esenciales para el correcto funcionamiento del cloroplasto y del desarrollo de la hoja. Los carotenos son moléculas esenciales con una variedad de funciones entre las que destaca como moléculas señales centrales. Otro de los aspectos de interés es entender los mecanismos involucrados en la función señalizadora de los azúcares en plantas. Esta señalización es fundamental pues se sabe que modula procesos vitales que incluyen el metabolismo, el desarrollo, el ciclo celular, el desarrollo de los plastidos, la expresión genética de las plantas, entre otros. A través de enfoque multidisciplinarios que van desde genética tradicional, producción de plantas transgénicas hasta análisis genómicos, pretendemos entender la respuesta de azúcares en plantas. Hasta el momento, a través del análisis de mutantes afectadas en su proceso de percepción de los niveles de azúcares, nuestro grupo ha contribuido en la identificación de algunos de los genes que tienen un papel importante en esta señalización. El análisis de dichos genes ha revelado la complicada red de gobierna las respuestas a azúcares en plantas, evidenciando la compleja interconexión existente entre esta vía con las vía de señalización de hormona (ácido abscísico). Actualmente uno de nuestros retos es entender cabalmente dicha interconexión así como la participación a nivel molecular de los factores identificados.

Líneas

Biología Molecular y Biotecnología de Plantas.

Publicaciones

H. Porta, G. Jimenez, E. Cordoba, P. Leon, M. Soberon, A. Bravo (2011). "Tobacco plants expressing the Cry1AbMod toxin suppress tolerance to Cry1Ab toxin of *Manduca sexta* cadherin-silenced larvae". *Insect Biochem Mol Biol*, 41, 513-.

E. Cordoba, H. Porta, A. Arroyo, C. San Roman, L. Medina-Sanchez, M. Rodriguez-Concepcion, P. Leon (2011). "Functional characterization of the three genes encoding 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate synthase in maize". *J Exp Bot.*, 62, 2023-.

Publicaciones Selectas

F. Bossi, E. Cordoba, P. Dupre, M. Santos, C. San Roman, P. Leon (2009). "The Arabidopsis ABA-INSENSITIVE (ABI) 4 factor acts as a central transcription activator of the expression of its own gene, and for the induction of ABI5 and SBE2.2 genes during sugar signaling". *Plant Journal*, 59, 359-374.

P. Leon Chateigner-Boutin, M. Ramos-Vega, A. Guevara, Andres, M. Gutierrez, M. Cantero, Delannoy, Jimenez, Lurin (2008). "CLB19, a novel pentatricopeptide repeat protein required for editing of rpoA and clpP chloroplast transcripts". *Plant Journal*, 56, 590-602.

A. Guevara, C. San Roman, A. Arroyo, M. Cortes, M. Gutierrez, P. Leon (2005). "The characterization of the Arabidopsis clb6 mutant illustrates the importance of post-transcriptional regulation of the Methyl-D- Erythritol 4-Phosphate Pathway". *Plant Cell*, 17, 628-643.

M. Gutierrez, Gillmor S., Jiménez LF, A.Guevara, P. Leon (2004). "Chloroplast biogenesis genes act cell and noncell autonomously in early chloroplast development". *Plant Physiology*, 135, 471-482.

P. Leon, Jen Sheen (2003). "Sugar and hormone connections". *Trends in Plant Science*, 8, 110-116.

Cheng, W-H, Endo, A, Zhou, L, Penney, J, Chen, H-C, A. Arroyo, P. Leon, Nambara, E, Asami, T (2002). "A Unique Short-Chain Dehydrogenase/Reductase in Arabidopsis Abscisic Acid Biosynthesis and Glucose Signaling". *Plant Cell*, 14, 2723-2743.

J. Estevez, M. Cantero, Reindl, A, S. Reichler, P. Leon (2001). "1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate synthase, a limiting enzyme for plastidic isoprenoid biosynthesis in plants". *Journal of Biological Chemistry*, 276, 22901-22909.

F. Arenas, A. Arroyo, Sheen, J., P. Leon (2000). "Analysis of Arabidopsis glucose insensitive mutants, gin5 and gin6, reveals a central role of the plant hormone ABA in the regulation of plant vegetative development by sugar". *Genes and Development*, 14, 2085-2096.

Integrantes de su grupo:

Investigadores Asociados

Arturo Guevara

Elizabeth Córdoba

Posdoctorales

Josefat Gregorio Jorge

Técnicos Académicos

Carolina San Roman Roque

Estudiantes de Licenciatura

Carol Martínez Camacho

Denise Acevez Samudio

Gabriela Itzel Medina

Ernesto Llamas Pamanes

Estudiantes de Posgrado

Marel Chenge Espinosa

Odette Avendaño

Maricela Ramos Vega

Susana De la Torre Díaz

Jesus Lopez Bucio

Luis de Luna

Personal Administrativo

Patricia Jarillo

Lourdez Casdero

Omar Homero Pantoja Ayala

Título Genérico de su línea de Investigación:

Mecanismos de transporte iónico y de agua a través de membranas; su papel en la adquisición de nutrientes y en la adaptación de las plantas a la salinidad.

Hemos continuado con el estudio de varios mecanismos de transporte iónico y de agua en células vegetales. Se han caracterizado a detalle varios de estos transportadores como son OsHKT1;3, OsHKT1;4 y PvAMT1;1. Se ha realizado el análisis funcional de estos mecanismos mediante su expresión heteróloga en los ovocitos de la rana *Xenopus* lo que nos ha permitido identificar a OsHKT1;3 como un mecanismo de transporte altamente selectivo a sodio, OsHKT1;4 es capaz de transportar a todos los cationes alcalinos térreos y al sodio. Se ha identificado la interacción del transportador OsHKT1;3 con varias proteínas mediante el empleo del "mating-based Split Ubiquitin System" (mbSUS). De estas interacciones, una en particular se ha analizado a detalle y se ha encontrado que la co-expresión de las dos proteínas en los ovocitos de *Xenopus* resulta en la inhibición de la actividad del transportador OsHKT1;3. Empleando a variedades de la proteína verde fluorescente como reporteras, se ha identificado que ambas proteínas se expresan en el retículo endoplasmico y en la membrana plasmática. Todas estas evidencias indican que OsHKT1;3 participa en el transporte de Na hacia el interior de las células, actividad que se ve disminuida si la proteína pepinillo se expresa en la misma célula identificando así un sistema de regulación novedoso en plantas que podría estar involucrado en la tolerancia a la salinidad. Por otra parte, PvAMT1;1 se ha identificado como un transportador de alta afinidad por amonio con una Km a nivel micromolar, cuya actividad se ve estimulada por la acidificación del medio extracelular, lo que indica que funciona como un co-transportador protones/amonio. Se han identificado varios aminoácidos importantes en el funcionamiento de esta proteína que regulan su actividad y que cambian su dependencia del pH extracelular. Creemos que algunas de estas mutaciones podrían conducir al cambio de mecanismo de transporte, de co-transportador a canal iónico, posibilidad que se continúa investigando. Los resultados del análisis del proteoma de las células vejiga de la halófito *Mesembryanthemum crystallinum*, nos han permitido identificar un número importante de proteínas involucradas en el metabolismo ácido de las crasuláceas (CAM) así como de varios transportadores localizados específicamente en el tonoplasto y que pudieran participar en el transporte de Na hacia el interior de la vacuola. Interesantemente, estos estudios no nos han permitido identificar a ninguno de los transportadores NHX, considerados como uno de los más importantes en la acumulación de Na. También se han identificado proteínas asociadas a mecanismos de defensa o protección como son superóxido dismutasas y varias proteasas. El estudio de la regulación de las acuaporinas (AQPs) durante el estrés osmótico y salino nos ha permitido publicar el artículo "Day/night regulation of aquaporins during the CAM cycle in *Mesembryanthemum crystallinum*", en el cual demostramos que las acuaporinas durante el ciclo día/noche. Así mismo, hemos obtenido resultados importantes sobre el papel de la glicosilación en la regulación del tráfico de la acuaporina McTIP1;2 durante el estrés osmótico, donde hemos observado que los dos sitios de glicosilación presentes en esta acuaporina son esenciales para que el tráfico vesicular y la formación de cuerpos multivesiculares cuando las células se estresan osmóticamente. También hemos avanzado en la caracterización de las acuaporinas McPIP1;4 y McPIP2;1 y esperamos enviar este trabajo a publicación durante los próximos meses. Hemos continuado con los proyectos de proteómica comparativa utilizando *M. crystallinum*, *A. thaliana*, *T. halophila* y *A. halleri* para la identificación de mecanismos involucrados en la tolerancia a la salinidad, la sequía y a los metales pesados.

Líneas

Biología Molecular y Biotecnología de Plantas.

Publicaciones

C. Ortíz, S. Mora, J. Trejo, O. Pantoja (2011). "PvAMT1:1, a highly selective ammonium transporter that functions as an H⁺/NH₄⁺ symporter". *J Biol Chem*, 286, No. , 31113-.

R. Vera, B. Barkla, J. Amezcua, O. Pantoja (2011). "Day/Night Regulation of Aquaporins During the CAM Cycle in *Mesembryanthemum crystallinum*". *Plant Cell Environ*, Sep 6. [Epub ahead of print].

Publicaciones Selectas

J. Amezcua, O. Pantoja, R. Vera (2010). "Ser123 is essential for the water channel activity of McPIP2;1 from *Mesembryanthemum crystallinum*". *Journal of Biological Chemistry*, 28, 16739-16747.

D. Loque, S. Mora, S. Andrade, O. Pantoja, W. Frommer (2009). "Pore mutations in the ammonium transporter AMT1 with increased electrogenic ammonium transport activity". *Journa; Biological Chemistry*, 284, 24988-24995.

B. Barkla, R. Vera, M. Hernandez, O. Pantoja (2009). "Quantitative Proteomics of the Tonoplast Reveals a Role for Glycolytic Enzymes in Salt Tolerance". *The Plant Cell*, 21, 4044-4058.

R. Vera, M. Mirand, B. Barkla (2008). "Zinc tolerance and accumulation in stable cell suspension cultures and in vitro regenerated plants of the emerging model plant *Arabidopsis halleri* (Brassicaceae)". *Planta*, (En Prensa)

B. Barkla, R. Vera, O. Pantoja (2007). "Enhanced Separation of Membranes during Free Flow Zonal Electrophoresis in Plant". *Analytical Chemistry*, 79, 5181-5187.

Integrantes de su grupo:

Investigadores Asociados

Bronwyn Barkla

Rosario Vera

Estudiantes de Licenciatura

Delia Angelica Narvaez Barragan

Biol. Maria Fernanda Gomez Mendez

Miguel Ángel Figueroa Ramírez

Armando Arturo Hernandez Giles

Estudiantes de Posgrado

Paul Rosas Santiago

Josue David Reyes Aguilar

Personal Administrativo

Guadalupe Muñoz

Ma. Del Carmen Quinto Hernández

Título Genérico de su línea de Investigación:

Respuestas tempranas en la interacción *Rhizobium* -*Leguminosa*.

En el establecimiento de la simbiosis *Rhizobium*-*Leguminosa*, las bacterias sintetizan y secretan a la rizósfera metabolitos de naturaleza lipoquino-oligosacáridica (factores Nod, FN), los cuales actúan como señales simbióticas y juegan un papel esencial en la especificidad de la infección y en la formación del nódulo fijador de nitrógeno. Los FN inducen en los pelos radicales de la planta huésped varias respuestas, las cuales incluyen cambios en el flujo de iones, entre ellos, calcio, rearrreglos del citoesqueleto, inducción de proteínas conocidas como nodulinas, alteraciones en la morfología y en el crecimiento del pelo, morfogénesis del nódulo, entre otros. Estos cambios, son inducidos a concentraciones muy bajas, lo cual aunado a la estructura química de estos morfógenos (que es un determinante de la especificidad de la bacteria por el huésped), sugiere en su conjunto, la presencia de receptores en la planta involucrados en la percepción y en la transducción de las señales disparadas por los FN. El interés central de nuestro grupo de trabajo es estudiar ¿cómo es que se inicia la interacción simbiótica entre una bacteria del suelo y las raíces de plantas leguminosas? para esto, usamos como modelo de estudio la interacción simbiótica frijol-rizobia. Concretamente estamos analizando los mecanismos de percepción y señalización en los pelos radicales de *Phaseolus vulgaris*, inducidos por su microsimbionte, *Rhizobium etli* y/o por los factores Nod específicos. Para lograr este objetivo estamos trabajando en los siguientes enfoques: 1. Estudiar a nivel celular y molecular las respuestas iniciales de los pelos radicales de frijol inducidas por *Rhizobium etli* o bien por los FN purificados, para lo cual estamos analizando los siguientes aspectos: a) La producción de EOR (especies de oxígeno reactivas) en los pelos radicales de frijol. Este análisis se lleva a cabo introduciendo en los pelos radicales fluoróforos sensibles a las EOR. Los resultados obtenidos muestran que hay un aumento rápido y transiente en los niveles de EOR, después de tratar los pelos con los FN. Esta respuesta es específica y característica de la simbiosis; además es sensible a la presencia de un inhibidor de las NADPH oxidasas, el DPI. Por tanto, estamos explorando por genética reversa la participación de estas enzimas en las etapas iniciales de la nodulación; los datos obtenidos indican que dos de los genes que codifican NADPH oxidasas, *PvRbohA* y *PvRbohB* tienen un papel esencial en las etapas iniciales de la simbiosis. b) Análisis de los microfilamentos de actina en los pelos radicales vivos de frijol, en respuesta a los FN, utilizando citocalasinas B y D fluorescentes. Los resultados indican que es en la región apical del pelo en crecimiento en donde hay una polimerización importante de los microfilamentos, la cual aumenta en respuesta al tratamiento con los FN. Estamos iniciando el análisis de esta polimerización y despolimerización durante la formación del hilo de infección empleando un nuevo fluoróforo. 2. Utilización de mutantes de frijol afectadas en el proceso de nodulación, como una herramienta para disectar los eventos simbióticos iniciales. Para esto, se están caracterizando tres mutantes a nivel celular y molecular. 3. Estudios de genómica funcional de genes que participan en las etapas iniciales del proceso de nodulación. A la fecha tenemos aislado el ADNc de frijol de un receptor tipo-cinasa, con dominios ricos en leucina, al que hemos llamado PvRLK. Se ha llevado a cabo análisis de acumulación de transcrito y se levantaron anticuerpos policlonales contra esta proteína para inmunolocalizarla. También se llevó a cabo el silenciamiento de este gen mediante ARN interferente, utilizando la transformación de frijol con *Agrobacterium rizógenes*. Los resultados de este silenciamiento indican que este gen es fundamental en la arquitectura de la raíz, así como para el desarrollo de haces vasculares en la ontogenia del nódulo. En este mismo sentido, se ha identificado, con un enfoque de dos híbridos, un interactor de PvRLK, el cual es una proteína SINA, cuya función estamos estudiando, también por genética reversa. 4. Utilización de un enfoque genómico para estudiar las etapas iniciales de la asociación frijol-*R. etli*. Para esto, hemos generado una librería de ADNc de plantas de frijol inoculadas con la bacteria a

tiempos cortos. El promedio de los insertos clonados es de entre 400 y 1500 pb. A la fecha hemos secuenciado y analizado alrededor de 2300 ESTs, de los cuales se han elegidos cuatro para su silenciamiento mediante ARN interferente. De estos, dos están relacionados con citoesqueleto, uno con transducción de señales y el cuarto con muerte celular. 5. Análisis del transcriptoma de frijol en etapas tempranas, en respuesta a la inoculación con *R. etli*, silvestre y con dos mutantes afectadas en la síntesis de lipopolisacáridos que nodulan deficientemente.

Líneas

Genética y Biología Molecular de la Interacción Microorganismo-Planta.

Publicaciones

R. Sanchez, D. Jauregui, N. Nava, X. Alvarado-Affantranger, J. Montiel-Gonzalez, O. Santana, F. Sanchez, C. Quinto (2011). "Down-regulation of SymRK correlates with a deficiency in vascular bundle development in *Phaseolus vulgaris* nodules". *Plant Cell & Environment*, 2011, 34, 2109-2112.

Publicaciones Selectas

R. Sanchez, D. Jauregui, N. Nava, X. Alvarado-Affantranger, J. Montiel-Gonzalez, O. Santana, F. Sanchez, C. Quinto (2011). "Down-regulation of SymRK correlates with a deficiency in vascular bundle development in *Phaseolus vulgaris* nodules". *Plant Cell and Environment*, 34, 12, 2109-2121.

L. Cardenas, A. Martinez-Garcia, F. Sanchez, C. Quinto (2008). "Fast and transient intracellular ros changes in living root hair cells responding to specific nod factors". *The Plant Journal*, tipo Investigación, 56, No. , 802-813.

L. Cardenas, C. Quinto (2008). "Reactive oxygen species (ros) as early signals in root hair cells responding to rhizobial nodulation factors". *Plant Signaling and Behaviour*, 3, 12, 1101-1102.

G. Estrada, X. Alvarado-Affantranger, J. Olivares, G. Guillen, C. Diaz, F. Campos, C. Quinto, F. Sanchez (2007). "Fast, efficient and reproducible genetic transformation of *Phaseolus* spp. by *Agrobacterium rhizogenes*". *Nature Protocols*, 2, 1819-1824.

L. Cardenas, E. Aleman, N. Nava, O. Santana, F. Sanchez, C. Quinto (2006). "Early responses to nod factors and mycorrhizal colonization in a non-nodulating *Phaseolus vulgaris* mutant". *Planta*, 223, 4, 746-754.

L. Cardenas, Terena, F. Sanchez, C. Quinto (2000). "Ion changes in legume root hairs responding to nod factors". *Plant Physiology*, 123, 443-451.

Integrantes de su Grupo

Investigadores Asociados

Luis Cárdenas

Rosana Sánchez

Posdoctorales

David Jáuregui Zúñiga

Karina Picazarri

Isaac Zepeda

Técnicos Académicos

Noreide Nava
Olivia Santana

Estudiantes de Posgrado

Raul Dávila
Jesús Montiel
Bertha Pérez
Liliana Martínez Lara
Montserrat Díaz
Luis Alfredo Bañuelos

Personal Administrativo

Juana Marisela Izquierdo Cabrera
Alejandro Uribe
Olegaria Benitez Villanueva

Título Genérico de su línea de Investigación:

Análisis de la respuesta molecular a estrés en plantas.

Las plantas están normalmente sujetas a una variedad de situaciones adversas, por lo mismo, estos organismos han desarrollado mecanismos de defensa que les permiten contender con un medio ambiente hostil. Gran parte de estos mecanismos involucran la inducción de genes específicos que codifican proteínas encargadas de la respuesta de defensa. En nuestro grupo nos dedicamos a tratar de comprender los mecanismos moleculares que le permiten a las plantas responder ante ciertos tipos de estrés como la herida, el ataque por patógenos o el estrés salino. Actualmente son dos las líneas de investigación en las cuales concentramos mayormente nuestros esfuerzos: 1) Participación del sistema ubiquitina-proteasoma en la regulación de la respuesta a estrés en plantas. El sistema ubiquitina-proteasoma es responsable de la degradación regulada de proteínas. En respuesta a una condición normal de desarrollo o en respuesta a factores ambientales, ciertas proteínas son marcadas mediante la unión de una cadena de poliubiquitina y de esta forma son reconocidas por el proteasoma 26S y degradadas por este complejo de proteasas. En la búsqueda de nuevos participantes en la respuesta de defensa de las plantas ante el ataque por patógenos, identificamos un gene, PvFBS1, cuyo mensajero se inducía en un cultivo de células en suspensión de frijol (*Phaseolus vulgaris* L.) por el tratamiento con un "elicitor" derivado de levadura. La acumulación del mensajero de PvFBS1 se induce en condiciones de estrés como son el ataque por patógenos, la herida o el estrés osmótico o salino. También reguladores del crecimiento que funcionan como mediadores en respuestas a estrés como el ácido jasmónico o el ácido abscísico inducen la acumulación de este transcrito. La proteína PvFBS1 contiene una caja F, la cual es característica de una de las proteínas que forman parte del complejo SCF de ligasas de ubiquitina y que son las responsables de reclutar a la proteína que será ubiquitinada. Por lo tanto, muy probablemente PvFBS1 debe de participar en el reconocimiento y ubiquitinación de otra(s) proteína(s). En el genoma de *Arabidopsis thaliana* identificamos tres genes que codifican para proteínas que presentan homología con PvFBS1. Actualmente estudiamos una de estas proteínas, la cual denominamos AtFBS1, ya que el gene de esta presenta un patrón de expresión muy semejante al de PvFBS1. En la búsqueda de posibles sustratos de AtFBS1 encontramos que ésta interactúa con proteínas 14-3-3, sin embargo, en el momento actual no conocemos el significado biológico de dicha interacción. Sin embargo el uso de inhibidores de la interacción con proteínas 14-3-3 parece tener dos efectos sobre la expresión de AtFBS1: un incremento en los niveles de mensajero y un incremento en la estabilidad de la proteína, lo cual sugiere que las proteínas 14-3-3 regulan negativamente la acumulación de AtFBS1. Tenemos además evidencia de que existen otros mecanismos de regulación postranscripcional para AtFBS1 uno que involucra al proteasoma, ya que la aplicación de un inhibidor de éste, provoca una acumulación mayor de esta proteína. El otro mecanismo podría funcionar a nivel de la estabilidad de su transcrito y/o a través de regular su traducción, lo que sugiere que RNAs pequeños no codificantes podrían estar mediando la acumulación de AtFBS1. Además de lo anteriormente mencionado, actualmente estamos tratando de identificar proteínas que se asocien al proteasoma 26S en plantas de *A. thaliana* sometidas a estrés osmótico, estrés salino o la infección por patógenos. Estas proteínas son posibles candidatos a regular la actividad o la especificidad del proteasoma en respuesta a situaciones de estrés. Hemos determinado que bajo las diferentes condiciones de estrés, distintos complejos conteniendo al proteasoma 26S son formados. Para determinar los componentes de cada uno de estos complejos se realizará un análisis por espectrometría de masas. 2) La muerte celular programada (MCP) en los procesos de defensa y desarrollo de las plantas. Una de los mecanismos que emplean las plantas para defenderse del ataque por patógenos es la respuesta de hipersensibilidad (HR), ésta es un tipo de MCP que ocurre en las células en contacto con el patógeno y su función es la de aislar a

éste. En la búsqueda de moléculas que pudieran participar en la HR iniciamos el estudio de una metacaspasa denominada AtMC1. Las metacaspasas son proteasas que al tener cierta semejanza con las caspasas en animales, se piensa podrían estar involucrada en procesos de MCP. El mensajero de AtMC1 se acumula en respuesta a patógenos y en otras situaciones en donde ocurre muerte celular. En experimentos con fusiones del promotor de AtMC1 a un gene reportero, encontramos que este promotor, además de activarse en respuesta a patógenos o herida, es muy activo en el sistema vascular de la planta y en la zona de abscisión de los pétalos y sépalos, por lo tanto consideramos que la actividad de esta metacaspasa no sólo es requerida en la defensa de la planta, sino que también es necesaria en situaciones normales de desarrollo. Estamos también caracterizando a una metacaspasa de *Nicotiana tabacum* L denominada NtMC1. El silenciamiento de la expresión de esta metacaspasa retrasa la muerte celular inducida por la sobreexpresión de una MAPKKK, sugiriendo que ambas proteínas forman parte de la misma vía de señalización que provoca la muerte celular programada en la planta. Hemos también demostrado que NtMC1 es capaz de autoprocesarse, ya que mutaciones en el sitio catalítico de la enzima, evita su procesamiento. Actualmente estamos estudiando el mecanismo de este autoprocesamiento, así como los factores que lo regulan

Líneas

Biología Molecular y Biotecnología de Plantas.

Publicaciones

M. Maldonado, E. Sepulveda, M. Rocha (2012). "Characterization of novel F-box proteins in plants induced by biotic and abiotic stress doi:10.1016/j.plantsci.2011.10.013". *Plant Science*.

Y. Rodríguez Pagaza, L. Guevara, R. I. Rojas, E. Zavaleta, J. Simpson, M. Rocha (2011). "Condiciones óptimas para inducir germinación errumpente y no errumpente de *Sclerotium cepivorum* y secuencias asociadas a la síntesis de proteínas durante la germinación no errumpente". *Revista Mexicana de Fitopatología*, 29 No. , 69-72.

Publicaciones Selectas

M. Rocha (2006). "Hormonal and Stress Induction of the Gene Encoding Phaseolus vulgaris Acetyl-CoA Carboxylase". *Plant Physiology*, 142, No. , 609-619.

G. Sepulveda, P. Rueda, H. Porta, M. Rocha (2004). "Betacyanin synthesis in red beet (*Beta vulgaris*) leaves induced by wounding and bacterial infiltration is preceded by an oxidative burst". *Physiological and Molecular Plant Pathology*, 64, No. 125-133. (Publicado) Internacional.

H. Porta, M. Rocha (2002). "Plant Lipxygenases: Physiological, and Molecular Features". *Plant Physiology*, 130, No. , 15-21.

B. Garcia, M. Rocha (2000). "The octadecanoid pathway is required for pathogen-induced multi-functional acetyl-CoA carboxylase accumulation in common bean (*Phaseolus vulgaris* L.)". *Plant Sciences*, 157, 181-190.

Integrantes de su Grupo

Investigadores Asociados

José Fernando Lledías Martínez

Técnicos Académicos

Elda Patricia Rueda Benítez

Estudiantes de Licenciatura

Elsa Herminia Quezada Rodríguez

Olivia Cabanillas Bernal

Estudiantes de Posgrado

Laura Noriega Calixto

Antonio Zavariz Vergara

Edgar Baldemar Sepúlveda García

Alexis Acosta Maspóns

Laura Sánchez Baldoquín

Personal Administrativo

Patricia Jarillo López

Lourdes Cazadero Rocha

Federico Esteban Sánchez Rodríguez

Título Genérico de su línea de Investigación:

La genómica funcional de las vías de transducción de señales durante el desarrollo y la muerte celular programada de los nódulos simbióticos de «*Phaseolus vulgaris*».

En nuestro grupo estudiamos los mecanismos de señalización durante la organogénesis de los nódulos fijadores de nitrógeno en las raíces de leguminosas. La nodulación es un modelo fascinante de diferenciación celular y del desarrollo en plantas y de la interacción de las leguminosas con microorganismos simbiotes. Asimismo, pensamos que el citoesqueleto es una ventana valiosa para estudiar este proceso porque está involucrado en diversas funciones celulares tales como división y expansión celular, la endocitosis y la comunicación célula-célula. Además, el citoesqueleto sufre rearrreglos muy importantes tanto en las células animales como vegetales cuando interactúan con microorganismos o con algunos de sus metabolitos (factores Nod, elicitores y patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs)). La plasticidad y dinamismo del citoesqueleto de actina está mediada en gran parte por la acción y expresión diferencial de diferentes isoformas de actina y de sus proteínas asociadas. Estas proteínas controlan la organización espacial y temporal de los microfilamentos, el tráfico vesicular, el crecimiento polar y el movimiento de organelos, entre muchas otras funciones. Por esta razón, hemos clonado el gen que codifica una proteína que interactúa con actina, la profilina de *Phaseolus vulgaris*. Además, la profilina también interactúa con fosfoinosítidos (PIP2) y con muchas otras proteínas con dominios ricos en prolinas. Hemos reportado que la profilina en frijón (la raíz y el nódulo) se encuentra fosforilada en varios residuos de tirosina. En eucariotes, dichas modificaciones están generalmente involucradas en las rutas de transducción de señales. Publicamos hace un tiempo que la fosforilación de la profilina en residuos de tirosina impide, tanto in vivo como in vitro, la interacción con la fosfatidil inositol 3-cinasa (PI3K), una enzima clave en la transducción de señales. Recientemente, reportamos una técnica novedosa para inducir raíces transgénicas en frijón con *Agrobacterium rhizogenes*. Estas raíces transformadas son susceptibles de formar nódulos transgénicos al inocularlas con *Rhizobium etli*. Por tal razón, hemos obtenido por mutagénesis dirigida las mutantes sencillas y dobles de profilina en las posiciones Y6F, Y6D, Y72F, Y72D, Y125F, Y125D, que fenocopian los estados fosforilados y desfosforilados de los residuos que hemos mapeado que participan en la interacción con PI3K y posiblemente con otros ligandos. En frijón, sólo se expresa un gen de profilina en tejidos vegetativos. Mediante RNAi vamos a silenciar este gen y sustituirlo por las diferentes mutantes para determinar el papel funcional de estas modificaciones y por proteómica, sus ligandos. Con anterioridad habíamos reportado que la actina en *Phaseolus vulgaris* está monoubiquitinada y que esta modificación covalente no es exclusiva de la simbiosis ya que se induce por la interacción de otras bacterias y hongos tanto patógenos como simbiotes o PAMPs, como son los fragmentos de pared de levadura. Adicionalmente, encontramos que el peróxido de hidrógeno induce esta modificación, una señal temprana que se produce poco después del reconocimiento a los microorganismos o sus metabolitos tanto en animales, insectos y también en plantas por lo que propusimos que la monoubiquitinación de actina forma parte de la vía de señalización de lo que se conoce como la respuesta inmune innata. Utilizando el dominio de unión a filamentos de actina de la fimbrina fusionada a la proteína verde fluorescente (ABD-GFP) y una forma de ubiquitina con etiqueta (6XMyC o FLAG) estudiamos la vía de señalización y su papel funcional en lo que se conoce como la inmunidad innata generalizada (nonhost resistance) en raíces transgénicas de frijón. Respecto a la inmunidad innata, recientemente hemos clonado varios genes que codifican proteínas que participan tanto en inducir la defensa como en controlar la muerte celular programada (muerte por autofagia). En particular, una aspartil proteasa específica de nódulos de frijón (nodulina). También hemos avanzado en su caracterización bioquímica e inmunolocalización por microscopía confocal en cortes de nódulos. El ortólogo de este gen en

Arabidopsis es una proteasa extracelular (CDR1) que cuando se sobre-expresa, induce tolerancia a infecciones de microorganismos patógenos (*Pseudomonas syringae*). Estamos analizando los fenotipos de las raíces y nódulos transgénicos en donde se ha silenciado por RNAi, así como también donde se sobre-expresa este gen. Nuestra hipótesis de trabajo es que esta proteasa tiene un blanco muy específico que podría generar un péptido que se transporta en forma endócrina y que induce a genes de defensa en frijol. Recientemente, hemos enfocado nuestra atención en estudiar la autofagia durante la ontogenia del nódulo, por lo que hemos clonado una serie de genes que participan en esta vía. En particular nos interesan el gen que codifica para el inhibidor de Bax (BI) y para una proteína conectora llamada RACK1. Asimismo, estamos interesados en determinar la función de la PI3K durante la formación del hilo de infección de *Rhizobium etli* y de las células infectadas. La PI3K tiene un papel crucial en disparar la autofagia cuando hay limitación de nutrientes y durante la defensa en lo que se conoce como respuesta hipersensible, es decir una suicidio súbito para constreñir la infección por patógenos. Estamos analizando por genómica funcional dos genes que codifican proteínas de choque térmico: Hsp70 (BIP) que tiene un papel crucial en la respuesta de proteínas no plegadas (UPR) cuya expresión está incrementada en los nódulos. Además, una proteína pequeña de choque térmico (sHSP) (Nod22). En Arabidopsis hay dos genes ortólogos, tenemos las mutantes nulas y estamos haciendo la cruce para tener la doble mutante. Nos interesa determinar la posible función de estos genes porque cuando sobre-expresamos la proteína recombinante de frijol en *E. coli*, ésta le confiere tolerancia al choque oxidativo. Asimismo, estudiamos a una familia génica (Npv30 o Nodulina 30) de cuatro miembros que codifica proteínas altamente conservadas entre sí con una vida media muy corta. Estas proteínas tienen una caja de destrucción (D-Box) en el extremo amino terminal, un dedo de Zinc en la región central y una región PEST en el carboxilo terminal que manda la proteína al proteasoma. Aparentemente, la función de estas proteínas es frenar o detener la muerte celular de las células del nódulo ya que la pérdida de función lleva a la muerte celular de las células infectadas por *Rhizobium*. El transcrito de uno de los miembros es inducido por estrés oxidativo y aparentemente todos son reprimidos por nitrato. Mediante un sistema de "dos híbridos en levadura" hemos encontrado que forma heterodímeros consigo misma y con factores transcripcionales que en Arabidopsis inducen la muerte celular controlada de varios tejidos donde se pierde selectivamente el núcleo. Finalmente, continuar profundizando en el estudio de los microRNAs durante la infección por *Agrobacterium* y el desarrollo (auxinas) de frijol y sus posibles blancos por un análisis informático y por genómica funcional. Asimismo, mediante un análisis genómico cuantitativo (transcriptoma) analizamos la expresión genética durante la simbiosis frijol-*Rhizobium* mediante la secuenciación masiva (IBT-SOLIID) de genes que se inducen durante la ontogenia del nódulo y la muerte celular cuando hay ganancia y pérdida de función de la Nodulina 30 (NPv30), la PI3K, la PvNod41 y BI.

Líneas

Biología Molecular y Biotecnología de Plantas.

Genética y Biología Molecular de la Interacción Microorganismo-Planta.

Publicaciones

R. Sanchez, D. Jauregui, N. Nava, X. Alvarado-Affantranger, J. Montiel-Gonzalez, O. Santana, F. Sanchez, C. Quinto (2011). "Down-regulation of SymRK correlates with a deficiency in vascular bundle development in *Phaseolus vulgaris* nodules". *Plant Cell & Environment*, 2011, 34, 2109-2112.

T. Islas, G. Guillen, X. Alvarado-Affantranger, M. Lara, F. Sanchez, M. A. Villanueva, (2011). "PvRACK1 loss-of-function impairs cell expansion and morphogenesis in *Phaseolus vulgaris* L. root nodules". *Mol Plant Microbe Interact.*, 24, 819.

C. Diaz, P. Annamalai, F. Sanchez, A. Kachroo, S.A. Ghabrial. (2011). "An effective virus-based gene silencing method for functional genomics studies in common bean". *Plant Methods*, 7, 16-.

T. Islas, G. Guillen, F. Sanchez, M. Villanueva (2011). "Changes in RACK1 expression induce defects in nodulation and development in *Phaseolus vulgaris*". *Plant Signaling & Behavior*, 7, 1, 1-3.

M.L. Guerrero-Gonzalez, M. Rodriguez-Kessler, R. Rodriguez-Guerra, M. Gonzalez-Chavira, J. Simpson, F. Sanchez, J.F. Jimenez-Bremont. (2011). "Differential expression of *Phaseolus vulgaris* genes induced during the interaction with *Rhizoctonia solani*". *Plant Cell Reports*, 30, 1465.

Publicaciones Selectas

J. Olivares, C. Diaz, G. Estrada, M. Rodriguez-Kessler, F. Zamudio, T. Olamendi, Y. Marquez, L. Servin, F. Sanchez (2011). "Nodulin 41, a novel late nodulin of common bean with peptidase activity". *BMC Plant Biology*, 11, 134.

L. Cardenas, A. Martinez-Garcia, F. Sanchez, C. Quinto (2008). "Fast and transient intracellular ROS changes in living root hair cells responding to specific NOD factors". *Plant Journal (online)*.

R. Aparicio, G. Guillen, G. Estrada, J. Olivares, G. Gurrola, F. Sanchez (2006). "Profilin tyrosine phosphorylation in poly L-proline-binding regions inhibits binding to phosphoinositide 3-kinase in *Phaseolus vulgaris*". *Plant Journal*, 47, 491-500.

G. Estrada, X. Alvarado-Affantranger, J. Olivares, C. Diaz, O. Santana, Murillo, N. Sanchez, Acosta, C. Quinto (2006). "*Agrobacterium rhizogenes*-transformation of the genus *Phaseolus*: a tool for functional genomics is available". *Molecular Plant-Microbe Interactions*, (En Prensa).

Integrantes de su Grupo

Investigadores Asociados

Claudia Díaz Camino

Posdoctorales

Chandrasekar Balu Rajeswari

Técnicos Académicos

Georgina Estrada

Juan Olivares

Gabriel Guillén

Estudiantes de Licenciatura

Luis Pedro Iñiguez Rábago(14/11/2011)

Ximena Contreras (LCG Estancia 6 meses)

Neftalí Cruz Mireles (01/04/2011)

Cynthia G. Martínez Centeno (01/09/2011)

Nidia Beltrán (01/02/2011)

Estudiantes de Posgrado

Lucio Ricardo Montero (doctorado)

Gabriel Guillén (doctorado)

Mauricio Díaz Sánchez (Maestría)

Claudia Virginia Dorantes Torres (Doctor

Jonathan Rodríguez-López (maestría)

Tania Islas Flores (30/06/11 Docotorado)

Nancy Hernández Bueno (25/11/11Maestría)

Alejandrina Hernández López (Maestría)

Personal Administrativo

Sra. Olegaria Benitez Villavueva

Alejandro Uribe

Maricela Izquierdo

DEPARTAMENTO DE GENÉTICA DEL DESARROLLO Y FISIOLÓGIA MOLECULAR

Carlos Federico Arias Ortiz

Título Genérico de su línea de Investigación:

Biología Molecular de virus y genómica funcional de la interacción virus célula huésped.

Las gastroenteritis infecciosas agudas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en niños menores de cinco años en los países en desarrollo, con alrededor de mil millones de episodios diarreicos y entre tres y cuatro millones de muertes por año. Agentes virales, tales como rotavirus, astrovirus, calicivirus y adenovirus, son responsables de un buen número de estas gastroenteritis. Dentro de estos agentes, los rotavirus son los de mayor impacto, causando aproximadamente 600,000 muertes al año en niños menores de dos años. Sin embargo, la importancia de los otros virus está siendo revalorada a la luz de métodos diagnósticos más sensibles y específicos. Más recientemente, y en respuesta a la posible emergencia de cepas altamente patogénicas de influenza, nuestro grupo se ha interesado en montar sistemas eficientes y rápidos que nos permitan diagnosticar las cepas del virus influenza circulantes en nuestro país. Asimismo, basados en las nuevas metodologías de microarreglos, estamos interesados en diseñar una plataforma de oligonucleótidos que permita identificar, en un solo ensayo, cualquiera de los virus que afectan más frecuentemente a animales vertebrados. **ROTAVIRUS** Estos virus están formados por tres capas concéntricas de proteína que rodean al genoma viral, el cual está compuesto por once segmentos de RNA de doble cadena. El ciclo replicativo de estos virus se puede dividir en tres fases principales: La unión y penetración a la célula huésped; la transcripción y replicación el genoma viral; y la morfogénesis y salida de las nuevas partículas virales. A lo largo de estos procesos el virus toma el control de la maquinaria biosintética de la célula y la utiliza a su favor. Durante todos estos pasos existen interacciones continuas entre las proteínas virales y celulares, que son necesarias para dar lugar a una infección productiva. El interés principal de nuestro laboratorio es el caracterizar las interacciones de los rotavirus con su célula huésped, identificando las moléculas celulares y virales que participan en ellas, así como la relevancia de las mismas en la replicación del virus, para comprender detalladamente los mecanismos por los cuales los rotavirus ingresan a su célula huésped y son capaces de establecer una infección productiva basada principalmente en controlar la maquinaria de síntesis de proteínas de la célula huésped. También proponemos determinar cuáles son las proteínas celulares indispensables para la replicación de los estos virus, utilizando estrategias globales, basadas en la interferencia de RNA, que permitan silenciar la expresión de la mayor parte de los genes del genoma humano. Estos estudios deberán mejorar nuestro entendimiento general de la biología y la patogénesis de los rotavirus y contribuir a abrir nuevas avenidas para alcanzar medidas de control racionales contra este agente viral. En particular, las preguntas que estamos interesados en contestar son: 1.- Cual es el mecanismo por el cual los rotavirus ingresan a su célula huésped. 2.- Cual es el mecanismo por el cual los rotavirus se apropian de la maquinaria de síntesis de las proteínas celulares. 3.- La infección por rotavirus induce una respuesta de estrés de la célula? 4.- Cuantas y cuáles son las proteínas celulares que se requieren para una eficiente replicación de los rotavirus. 5.- Cual es la función de las proteínas virales, en particular en cuanto a la replicación y transcripción del genoma viral. 6.- Que cascadas de señalización enciende el virus durante la infección? y cuál es su relevancia para la replicación del virus. **ASTROVIRUS** Los astrovirus son causa de diarreas en niños, así como en muchas otras especies animales, incluyendo aves de importancia económica. El genoma de estos virus es de RNA de cadena sencilla y polaridad positiva y codifica para tres poliproteínas que sirven para la replicación del genoma y para formar las partículas

virales. Estas proteínas deben procesarse proteolíticamente por enzimas virales y celulares. La poliproteína precursora de la cápside se procesa por diferentes proteasas de origen celular; los cortes en esta proteína son importantes tanto para la liberación del virus de la célula huésped, como para su entrada a una nueva célula, para iniciar un ciclo infeccioso. Algunas de las proteasas celulares involucradas en este procesamiento son caspasas, las cuales están relacionadas con la muerte celular por apoptosis y se activan por la infección. Nuestro interés en los astrovirus es entender el papel de los diferentes cortes proteolíticos que experimenta la poliproteína estructural, durante los diferentes pasos del ciclo replicativo del virus. En particular estamos interesados en responderlas siguientes preguntas: 1.- Cual es el mecanismo por el que el virus adquiere la capacidad de ingresar a la célula al ser procesada la proteína de cápside por tripsina? 2.- Con qué moléculas celulares interactúa el virus durante su entrada? 3.- Cual es el producto viral responsable de inducir la activación de las caspasas? 4.- Que proteínas celulares interactúan con las proteínas de astrovirus durante su morfogénesis y su liberación de la célula huésped? 5.- Cual es el mecanismo por el que el virus se libera de la célula huésped?

INFLUENZA y DIAGNOSTICO VIRAL

En la actualidad se reconoce claramente la importancia de las enfermedades infecciosas en la salud pública, y en particular el gran riesgo que representan las enfermedades emergentes causadas por la aparición de nuevos agentes infecciosos o por el aumento en la incidencia de agentes ya conocidos. En particular, desde su aparición en 1997, ha causado preocupación una cepa de virus influenza de origen aviar (H5N1) de alta virulencia para aves y humanos. El virus de influenza, miembro de la familia Orthomyxoviridae, causa la infección de tracto respiratorio superior en humanos, y se ha estimado que este virus causa alrededor de 40 mil muertes anuales y hasta 200 mil hospitalizaciones en los Estados Unidos, que es uno de los pocos países que le dan seguimiento a las infecciones por estos virus. El surgimiento de cepas de alta virulencia ha causado alerta ante la potencial aparición de una cepa pandémica del virus influenza, que pueda propagarse eficientemente en la población. Ante este hecho, la Organización Mundial de Salud ha recomendado a todos los países el contar con un sistema de vigilancia y monitoreo de las cepas de influenza que circulan en su territorio. Para esto, recientemente en nuestro grupo estamos realizando una caracterización molecular de las cepas de influenza que circulan en México, especialmente de los genes asociados a su virulencia y a su resistencia a los fármacos antivirales. Otro aspecto que estamos desarrollando en nuestro laboratorio es el diagnóstico de infecciones virales y bacterianas que causan enfermedades respiratorias y gastrointestinales con base en una plataforma de microarreglos constituidos por oligonucleótidos, que sea además capaz de identificar directamente los subtipos de patógenos importantes tales como influenza A y rotavirus. Una vez desarrollado el microarreglo para la identificación de enfermedades gastrointestinales y respiratorias, planeamos ampliarlo para identificar todos los patógenos virales conocidos de animales vertebrados. Todas las preguntas que nos hemos planteado son abordadas con metodologías de Virología clásica, biología molecular, biología celular, bioquímica de proteínas, inmunología, genómica e ingeniería genética, según sea apropiado. Algunas de las técnicas que utilizamos rutinariamente son: cultivo de tejidos, crecimiento y titulación de virus, transfección transitoria de líneas celulares, clonación y secuenciación de genes celulares y virales, sobreexpresión de proteínas virales en sistemas heterólogos (bacterias, células de insecto, células de mamíferos), obtención de anticuerpos policlonales y monoclonales, silenciamiento de genes por RNA de interferencia, análisis proteómicos, ensayos de genómica funcional, etc.

Líneas

Biología Molecular y Bioquímica de Virus.

Publicaciones

D. Lopez-Diaz, D.Silva, S. Lopez-Charreton, C. F. Arias (2012). "Methods suitable for high-throughput screening of siRNAs and other chemical compounds with the potential to inhibit". *J. Virol Methods*, **179**, No. , 242-249.

D. Lopez-Diaz, D. Silva, S. Lopez-Charreton, C.F. Arias (2011). "Replication of the rotavirus genome requires an active ubiquitin-proteasome system". *J Virol.*, **85**, No. , 11964-.

V. Trujillo, L Maruri, C.F. Arias, S. Lopez-Charreton (2011). "Rotavirus infection induces the unfolded protein response of the cell and controls it through the nonstructural protein NSP3". *J Virol.*, **85**, No. , 12594-.

Publicaciones Selectas

E. Mendez, C.F. Arias (2007). "Astroviruses". *Fields Virology. 5th Edition*, **2**, No. 981-1000.

H. Montero, C.F. Arias, S. Lopez-Charreton (2006). "Rotavirus NSP3 is not required for viral replication in cell culture". *Journal of Virology*, **80**, No. , 9031-9038.

J. Perez Vargas, P. Isa, S. Lopez-Charreton, C.F. Arias (2006). "Rotavirus vaccine: early introduction in Latin America, risks and benefits". *Archives of Medical Research*, **37**, No. 1-10.

M. Dector, P. Romero, S. Lopez-Charreton, C.F. Arias (2002). "Rotavirus gene silencing by small interfering RNAs". *EMBO Rep.*, **3**, No. 1175-1180.

C. Guerrero, E. Mendez, C. Zarate, P. Isa, S. Lopez-Charreton, C.F. Arias (2000). "Integrin avb3 mediates rotavirus cell entry". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, No. 14644-14649.

Integrantes de su grupo

Investigadores Asociados

Pavel Isa

Ernesto Méndez

Tomás López

Estudiantes de Licenciatura

Joaquín Moreno Contreras

Cinthia Martínez Sánchez

Estudiantes de Posgrado

Ma. de los Dolores Soto

Luis Felipe Paulin

Marina Escalera

Daniela Silva

Marco Aurelio Díaz

Enrique Rojas Martínez

Luis Casorla

Miguel Angel Martínez

Personal Administrativo

Lorena Salazar

Silvia Flores

Miguel Angel Olvera

Luis Fernando Covarrubias Robles

Título Genérico de su línea de Investigación:

Degeneración y Regeneración Tisular

Una célula en desarrollo no tiene marcado su destino intrínsecamente; más bien, la célula va construyendo su destino conforme ésta va encontrando diferentes ambientes en el embrión en formación. En esta constante interacción entre la célula y su entorno el desarrollo avanza en una dirección y culmina en un tiempo más o menos definido. Sin embargo, los cambios que le ocurren a la célula en el curso de su diferenciación no son totalmente irreversibles, sino que naturalmente mantienen un grado de plasticidad que van perdiendo conforme adquieren su estado terminal. Determinar la plasticidad de las células del embrión es una de las metas fundamentales de la Biología del Desarrollo y base fundamental para la aplicación de las células troncales en la Medicina Regenerativa. Nosotros hemos diseñado un sistema de cultivo de tejidos que permite determinar la plasticidad de las células troncales neurales aún sin conocer todos los componentes del entorno requerido para su diferenciación específica. De nuestros datos surgen preguntas fundamentales como: ¿Cuál es la interdependencia entre la neuralización y la especificación? ¿Qué controla la extensión y duración de la acción de un morfógeno? ¿Es posible reprogramar células neurales que han perdido su plasticidad? Nuestro sistema de cultivo será útil no solo para estudiar el potencial de diferenciación de células troncales, sino también para estudiar procesos celulares y moleculares en tiempo real. Desde otro punto de vista, es común que durante el desarrollo embrionario una molécula particular genere una respuesta distinta dependiendo del tipo celular sobre el cual actúe. La célula responde acorde a las propiedades intrínsecas que gana a lo largo de su historia durante el desarrollo embrionario y/o a la interpretación de la combinación de señales que recibe en un momento dado. Definir la red de interacciones moleculares que ocurren a lo largo del desarrollo es esencial para entender cómo las células guían su destino dentro del embrión, y es conocimiento esencial en la genómica funcional y relevante para prevenir la respuesta patológica causante de muchas enfermedades como las neurodegenerativas y el cáncer. Nosotros hemos estudiado las señales que interactúan para separar los dígitos en la extremidad en desarrollo donde el balance entre la proliferación, la diferenciación y la muerte celular es fundamental. En este modelo experimental hemos estudiado las vías intracelulares de transducción, sin embargo desconocemos aún a qué niveles se lleva a cabo la integración que resulta en una respuesta proliferativa o de muerte celular. Un posible nivel de integración de las señales puede resultar en el cambio de actividad de una proteína debido a modificaciones postraduccionales específicas que recibe en una condición dada. Nur77, factor transcripcional que estamos estudiando, es un ejemplo de una proteína que está involucrada en diferentes procesos celulares, en donde las distintas modificaciones que sufre puede ser la causa de la respuesta celular específica, entre ellas la autofagia, a la cual se asocia su función. En el embrión como en el adulto cambios metabólicos pueden influir de forma determinante en el destino de las células. Se puede predecir que el efecto de muchas moléculas que participan en desarrollo conducen directa o indirectamente a cambios metabólicos. Las especies reactivas de oxígeno producen respuestas celulares específicas, entre ellas la muerte celular. La concentración de especies reactivas de oxígeno en una célula está fuertemente influenciada por la actividad mitocondrial, la cual directamente se asocia a la actividad metabólica. En contraste, recientemente hemos encontrado indicios que sugieren que la ausencia de la catalasa, que causaría incrementos en peróxido, produce cambios metabólicos en animales completos. ¿Cómo las especies reactivas pueden afectar el metabolismo? Es una pregunta a la que nos enfocaremos en responder en el futuro. La capacidad regenerativa de algunos tejidos es parte fundamental del funcionamiento de ciertos órganos. Sin embargo en algunos organismos la capacidad para regenerar extremidades, como en los urodelos y nuestras observaciones en peces basales, pareciera ser superflua puesto que ésta no se

ha mantenido a lo largo de la evolución. En los vertebrados la regeneración de la piel es necesaria para su mantenimiento y para la reparación en caso de daños severos. No obstante la capacidad regenerativa en los mamíferos es muy limitada al punto que, por ejemplo, la misma piel ante daños severos es incapaz de reparar sin dejar huella. Nosotros hemos observado que esta limitación en la capacidad regenerativa de la piel puede ser incrementada a través de modificar el número y migración de células precursoras. Estas evidencias y otras reportadas en la literatura sugieren que los mecanismos que a lo largo de la evolución redujeron la capacidad regenerativa en los mamíferos no son irreversibles. No obstante se debe considerar que incrementar la capacidad regenerativa puede, en consecuencia, causar enfermedades como el cáncer. Como nunca, ahora los conocimientos básicos provenientes de la biología del desarrollo trascienden de manera evidente a la biotecnología aplicada a la medicina (e.g., medicina regenerativa).

Líneas

Biología Molecular y Celular de Animales.

Publicaciones

J. Baizabal, C. Valencia, G. Guerrero-Flores, L. Covarrubias (2011). "Telencephalic neural precursor cells show transient competence to interpret the dopaminergic niche of the embryonic midbrain". *Dev. Biol.*, **349**, No. , 192-.

J. Baizabal, A. Cano-Martinez, C. Valencia, J. Santa Olalla, K.M. Young, R.L. Rietze, P.F. Bartlett, L. Covarrubias (2011). "Glial Commitment of Mesencephalic Neural Precursor Cells Expanded as Neurospheres Precludes their Engagement in Niche-Dependent Dopaminergic Neurogenesis". *Stem Cells Dev.*, **May 26**. [Epub ahead of print].

R. Hernandez-Martinez, L. Covarrubias (2011). "Interdigital cell death function and regulation: New insights on an old programmed cell death model". *Dev.Growth Differ.*, **53**, No. , 245-.

Publicaciones selectas

M. R. Sanchez, B. Castro, L. Covarrubias, V. Narvaez (2005). "Motoneuronal death during spinal cord development is mediated by oxidative stress". *Cell Death and Differentiation*.

R. Cuervo, L. Covarrubias (2004). "Cell Death is the major fate of medial edge epithelial cells and the cause of basal lamina degradation during palatogenesis". *Development*, 131 No. , 15-24.

J. Baizabal, M. Furlan, J. Santa Olalla, L. Covarrubias (2003). "Neural Stem Cells in Development and Regenerative Medicine (Review)". *Archives of Medical Research*, 34 No. , 572-588.

J. Santa Olalla, J. Baizabal, M. Fregoso, L. Covarrubias (2003). "The in vivo positional identity gene code is not preserved in neural stem cells grown in culture". *European Journal of Neuroscience*, 18 No. , 1073-1084.

L. Covarrubias (2003). "Células Troncales, Clonación Nuclear y Plasticidad Genómica. En: Fronteras de la Biología en los Inicios del Siglo XXI". Módulo 2: Biología Celular, Genética Molecular y Biotecnología (Adolfo Martínez Palomo, Coordinador).. El Colegio Nacional, 57-80.

R. Cuervo, C. Valencia, L. Covarrubias (2002). "Programmed cell death is required for palate shelf fusion and is regulated by retinoic acid". *Developmental Biology*, 245 No. , 145-156.

E. Salas, C. Valencia, L. Covarrubias (2001). "Differential tissue growth and patterns of cell death in mouse limb autopod morphogenesis.. *Developmental Dynamics*, 220 No. , 295-306.

D. Escalante, F. Recillas, C. Valencia, J. Santa Olalla, A. Marroquín, P. Gariglio, L. Covarrubias (2000). "Expression of E6 and E7 papilloma virus oncogenes in the outer root sheath of hair follicles extends the growth phase and blocks resting at telogen". *Cell Growth and Differentiation*, 11 No. , 527-539.

Integrantes de su Grupo:

Investigadores Asociados

Susana Castro Obregón

Christopher Wood

Posdoctorales

Celina García Meléndez

Magda Guerra Crespo (visitante)

Rayo Sánchez Carbente (por honorarios)

Técnicos Académicos

Concepción Valencia García

Estudiantes de Licenciatura

Ximena Ibarra Soria

Elizabeth Ortíz Gutiérrez

Sara Ruth Albarrán Gutiérrez

Wendy Villamizar Gálvez

Estudiantes de Posgrado

Rocío Hernández Martínez

Niurka Trujillo Paredes

Gilda Guerrero Flores

José Raul Pérez Estrada

Aimée Bastidas Ponce

Luz Adriana Vega Cabrera

Elida Amaya Vicente

Ana Paulina de las Peñas

Personal Administrativo

Minerva Carcaño Velázquez

Cruz Elena Martell

Lorena Salazar Arrollo

Jean Louis Charli Casalonga

Título Genérico de su línea de Investigación:

Comunicación peptidérgica en el sistema nervioso: de las moléculas a los sistemas.

Los péptidos forman una clase ubicua de mensajeros intercelulares a todo lo largo de la escala filogenética. Nuestro laboratorio estudia como modelo la hormona liberadora de tirotropina (TRH) en el sistema nervioso central del roedor. El TRH es un tripéptido de secuencia pglu-his-proNH₂ involucrado en la comunicación intercelular en animales. En los mamíferos, es sintetizado en varios núcleos cerebrales incluyendo neuronas del núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo, neuronas que integran diversas señales (neurales, hormonales e inmunes) y regulan, entre otras actividades, el gasto energético. Del NPV el TRH es transportado a la eminencia media (EM) para liberarse al sistema portal que irriga a la adenohipófisis. En la adenohipófisis, controla la síntesis y liberación de la tirotropina, la hormona encargada del control de la glándula tiroideas. El TRH se localiza también en otras áreas del sistema nervioso donde funciona como neuromodulador. Nuestro grupo trabaja alrededor de 4 líneas de investigación, en colaboración con el grupo de la Dra. Patricia Joseph.

Diferenciación terminal de neuronas hipotalámicas TRHérgicas Poco se sabe de los mecanismos que permiten el inicio de la expresión de péptidos en el sistema nervioso central, durante la diferenciación terminal de las neuronas. Hemos identificado varios factores de transcripción (en particular de la familia Klf) que parecen contribuir a iniciar la expresión del gen de TRH en el hipotálamo, bajo el control del TGF β , un regulador positivo de la expresión del TRH. Estamos analizando la hipótesis que estos factores de transcripción son relevantes para la iniciación de la expresión del TRH en el hipotálamo fetal. Este proyecto se lleva a cabo en colaboración con el grupo de la Dra. Leonor Pérez.

El TRH hipotalámico y el desarrollo de la obesidad En mamíferos, el TRH es crítico para el control del gasto energético, a través de la regulación de la secreción de hormonas tiroideas. Se sabe en particular que el eje hipófisis-pituitaria-tiroideas (HPT) se ajusta a la baja durante el ayuno, lo que contribuye a ajustar el gasto energético; sin embargo, la respuesta a un desbalance positivo (sobrealimentación) ha sido poco estudiada. Adicionalmente, sospechamos que neuronas hipotalámicas localizadas fuera del eje HPT también juegan un papel crítico en esta condición. En este proyecto nuestro propósito es identificar las vías TRHérgicas hipotalámicas involucradas durante la inducción de una obesidad experimental, y definir cuál es su contribución al fenotipo. Este proyecto está dirigido por la Dra. Rosa María Uribe.

Función de la ectoenzima responsable de la inactivación del TRH Uno de los mecanismos principales de inactivación de péptidos es la actividad de peptidasas embebidas en la membrana plasmática, con su sitio activo en el lado externo de la membrana (ectoenzimas). Nuestro laboratorio identificó una ectopeptidasa específica para el TRH que se encuentra en neuronas, posiblemente en la membrana plasmática postsináptica. Actualmente, intentamos determinar cuál es el significado fisiológico de la presencia de esta ectoenzima, la piroglutamato péptidasa II (PPII; familia M1), en tanicitos de la EM, células gliales que forman la pared del tercer ventrículo, con extensiones en íntimo contacto con las terminales nerviosas TRHérgicas; en este sitio la PPII parece controlar la cantidad de TRH que estimula la secreción de tirotropina; este proyecto se realiza en colaboración con la Dra. Edith Sánchez (INP). Por otro lado, nos interesa también entender el papel de la PPII en el sistema nervioso central, fuera del eje neuroendocrino. Actualmente, estamos analizando el fenotipo de las neuronas que expresan la PPII en el hipocampo y los mecanismos de regulación de la actividad de la PPII, en respuesta a la actividad sináptica; estos proyectos son realizados por los Dr. Edith Sánchez, Miguel Ángel Vargas y Víctor Rodríguez (UAEM).

Caracterización de peptidasas e inhibidores Las peptidasas tienen múltiples papeles biológicos y el desarrollo de inhibidores de su actividad es de gran importancia para entender su función, así como para propósitos terapéuticos. En este proyecto estamos caracterizando algunas propiedades de la dipeptidil aminopeptidasa IV (en particular su

susceptibilidad a cationes), con el fin de proponer alternativas para su inhibición, en el contexto del tratamiento de la diabetes. Por otro lado, estamos caracterizando nuevos inhibidores de peptidasas de la familia M1, aislados de organismos marinos, con el propósito específico de identificar un inhibidor eficaz de la aminopeptidasa M1 de *Plasmodium falciparum*. Este proyecto se realiza en colaboración con la Dra. Isel Pascual (U. la Habana).

Líneas

Neurobiología Celular y Molecular.

Publicaciones

Perez-Monter, M. Martínez-Armenta, Miquelajauregui, A., Furlan-Magaril, M., Varela-Echavarría, A., Recillas-Targa, F., May, V., J. Charli, Pérez-Martínez (2011). "The Kruppel-like factor 4 controls biosynthesis of thyrotropin-releasing hormone during hypothalamus development". *Mol Cell Endocrinol.*, **333**, No. , 133-.

R. Uribe, M. Cisneros, M. Vargas, Lezama, L., A. Cote, P. Joseph-Bravo, J. Charli (2011). "The systemic inhibition of nitric oxide production rapidly regulates TRH mRNA concentration in the paraventricular nucleus of the hypothalamus and serum TSH concentration. Studies in control and cold-stressed rats". *Brain Res*, **1367**, No. , 188-.

M. Guerra, Pérez-Monter, Janga, S.C., Castillo-Ramírez, S., Gutiérrez-Ríos-RM, P. Joseph-Bravo, Pérez-Martínez, J. Charli (2011). "Transcriptional profiling of fetal hypothalamic TRH neurons". *BMC Genomics*, **12**, No. , 222-.

I. Pascual, H. Gómez, T. Pons, M. Chappe, M. Vargas, G. Valdes, A. López, A. Saroyan, J. Charli (2011). "Effect of divalent cations on the porcine kidney cortex membrane-bound form of dipeptidyl peptidase IV". *Int J Biochem Cell Biol*, **43**, No. , 363-.

Perez-Monter, M. Martínez-Armenta, Miquelajauregui, A., Furlan-Magaril, M., Varela-Echavarría, A., Recillas-Targa, F., May, V., J. Charli, Pérez-Martínez (2011). "The Kruppel-like factor 4 controls biosynthesis of thyrotropin-releasing hormone during hypothalamus development". *Mol Cell Endocrinol.*, **333**, No. , 133-.

Publicaciones Selectas

M. Guerra, R. Ubieta, P. Joseph-Bravo, J. Charli, Pérez-Martínez (2001). "BDNF increases the early expression of TRH mRNA in fetal TrkB+ hypothalamic neurons in primary culture". *European Journal of Neuroscience*, **14**, No. , 483-494.

M. Chavez, E. Matta, J. Osuna, E. Horjales, P. Joseph-Bravo, B. Maigret, J. Charli (2006). "Homology modelling and site directed mutagenesis of pyroglutamyl peptidase II. Insights into omega versus aminopeptidase specificity in the M1 family". *Journal of Biological Chemistry*, **281**, No. 18581-18590.

J. Cruz, M. Vargas, R. Uribe, I. Pascual, I. Lazcano, A. Yiotakis, M. Matziari, P. Joseph-Bravo, J. Charli (2008). "Anterior pituitary pyroglutamyl peptidase II activity controls TRH-induced prolactin release". *Peptides*, **29**, No. 1953-1964.

I. Pascual, S. Gil, M. Cisneros, P. Joseph-Bravo, J. Díaz, L. D. Possani, J. Charli, M. Chavez (2004). "Purification of a specific inhibitor of pyroglutamyl aminopeptidase II from the marine annelid *Hermodice carunculata*. In vivo effects in rodent brain". *International J. Biochemistry and Cell Biology*, **36**, No. 138-152.

M. Chavez, J. Bourdais, G. Aranda, M. Vargas, E. Matta, F. Ducancel, L. Segovia, P. Joseph-Bravo, J. Charli (2005). "A truncated isoform of pyroglutamyl aminopeptidase II produced by exon extension has dominant negative activity". *Journal of Neurochemistry*, **92**, No. 807-817.

E. Sanchez, M. Vargas, PS Singru, I Pascual, F. Romero, C fekete, J. Charli, R. Lechan (2009). "Tanycyte pyroglutamyl peptidase II contributes to regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis through glial-axonal associations in the median eminence". *Endocrinology*, **150**, No. 2283-2291.

Integrantes de su Grupo:

Investigadores Asociados

Rosa Maria Uribe Villegas

Miguel Angel Vargas Suarez

Posdoctorales

Edith Sanchez Jaramillo

Técnicos Académicos

Miguel Cisneros Ramirez

Estudiantes de Licenciatura

Gabriela Berenice Gomez Gonzalez

Maria del Pilar Torres Reyes

Elyda Maritza Ramirez Badillo

Estudiantes de Posgrado

Ivan Lazcano Sanchez

Javier Ivan Patiño Mondragon

Karla Yamili Vargas Orihuela

Personal Administrativo

José Manuel Villa

Miguel Angel Olvera

Otro(s) :

Jorge Gonzalez Bacerio, estancia temporal

Título Genérico de su línea de Investigación:

Participación de los canales iónicos en la fisiología del espermatozoide.

La reproducción además de ser fundamental para la preservación de las especies, es importante en la salud humana, la ganadería y la pesca. El diálogo entre gametos es clave para que ocurra la fecundación e involucra la regulación de la permeabilidad iónica de sus membranas. Los canales iónicos participan importantemente en la movilidad, maduración e inducción de un proceso exocitótico que prepara al espermatozoide para fusionarse con el óvulo llamado la reacción acrosomal (RA). La capa de gelatina que rodea al óvulo de erizos de mar *Strongylocentrotus purpuratus* contiene al speract, un decapeptido que modula la movilidad del espermatozoide. La unión del speract a su receptor activa una guanilato ciclasa (GC) transitoriamente. El aumento en el GMPc activa canales de K⁺ regulados por GMPc que hacen más negativo el potencial de membrana (Em) del espermatozoide. Esta hiperpolarización temporal estimula a: un intercambiador Na⁺/Ca²⁺ que mantiene baja la concentración intracelular de Ca²⁺ ([Ca²⁺]_i), un intercambio Na⁺/H⁺, la adenilato ciclasa (AC) y posiblemente un canal catiónico llamado SpHCN. Considerando que el pH intracelular (pHi) regula al CatSper, un canal de Ca²⁺ especial del espermatozoide, el aumento en el pHi que induce la hiperpolarización podría contribuir de manera significativa a los cambios que dispara el speract. Posteriormente el Em se repolariza y luego se depolariza resultando en aumentos en: la [Ca²⁺]_i, el AMPc y la [Na⁺]_i. Se sabe que la [Ca²⁺]_i está íntimamente relacionada con la forma en la que bate el flagelo. Nosotros mostramos por primera vez que el speract induce fluctuaciones en el [Ca²⁺]_i en espermatozoides individuales. Registrando simultáneamente la trayectoria, la forma del flagelo y su concentración local de [Ca²⁺]_i, establecimos que las fluctuaciones en el [Ca²⁺]_i regulan como nada el espermatozoide. Usando un sistema de microscopía de fluorescencia que permite generar gradientes de speract fotoactivando speract enjaulado encontramos que estos gradientes disparan incrementos en la [Ca²⁺]_i regulados en tiempo y espacio que desencadenan respuestas quimiotácticas en espermatozoides de *L. pictus*, y bajo condiciones particulares en *S. purpuratus*. El ácido niflúmico, un bloqueador de canales de Cl⁻ regulados por Ca²⁺, entre otros, altera las fluctuaciones en la [Ca²⁺]_i e inhibe la respuesta quimiotáctica de espermatozoides de *L. pictus*. Comparando el comportamiento de los espermatozoides de las dos especies de erizo de mar mencionadas y el ácido niflúmico, avanzamos significativamente en nuestra comprensión de los mecanismos moleculares que le permiten a esta célula determinar la posición del óvulo y encontrarlo (quimiotaxis). La sintonización de los flujos iónicos a través de la membrana del flagelo con la polaridad del gradiente del quimioatrayente, establece una regulación espacio-temporal de su aparato motor. Los cambios eléctricos de la membrana del flagelo sincronizan la respuesta motora regulando el [Ca²⁺]_i. El [Ca²⁺]_i incrementa cuando el espermatozoide se aleja de la fuente del gradiente del quimioatrayente desencadenando el viraje, la orientación y el nado en línea recta hacia el centro de este. Entender los mecanismos moleculares que gobiernan la movilidad y su relación con el [Ca²⁺]_i permitirá comprender mejor la fisiología del espermatozoide y en general como el Ca²⁺ regula a los flagelos y cilios de las células. Ahora se sabe que muchos tipos de células epiteliales, e incluso algunas neuronas, tiene al menos un cilio o un flagelo cuya estructura está muy conservada. La mitocondria, además de proveer parte importante de la energía celular, modula el perfil de los cambios en el [Ca²⁺]_i en las células. En el espermatozoide del erizo de mar encontramos que modificaciones en el estado metabólico de su mitocondria regulan la actividad de canales permeables a Ca²⁺ en la membrana plasmática y por tanto la homeostasis del Ca²⁺. Inhibidores mitocondriales como la antimicina y el CCCP (un protonóforo) modifican los cambios en el [Ca²⁺]_i inducidos por el speract del espermatozoide del erizo y su respuesta quimiotáctica. Además, el speract induce cambios en el potencial mitocondrial y en sus niveles de NADH. Estos resultados señalan que la mitocondria regula las fluctuaciones del [Ca²⁺]_i inducidas por el speract y por tanto la

quimiotaxis y la forma en la que nada el espermatozoide. La capacitación, un proceso de maduración del espermatozoide de mamífero ocurre en el tracto genital femenino y lo prepara para fecundar exitosamente al óvulo, aumenta el $[Ca^{2+}]_i$ y el pH_i , y varias proteínas se fosforilan en tirosinas. En el ratón y algunas otras especies la capacitación se acompaña de una hiperpolarización del Em. Varios canales parecen contribuir a dicha hiperpolarización. Este año hemos seguido estudiando al Cl^- , que es importante para la capacitación, la RA y la fecundación. Creemos que el CFTR, un canal de Cl^- presente en los espermatozoides de ratón y humano, regula a los canales de Na^+ ENaCs. La fosforilación que ocurre durante la capacitación depende de aumentos en la concentración de AMPc, sintetizada por una adenilato ciclasa soluble dependiente de HCO_3^- . La capacitación depende de la elevación de los niveles tanto de HCO_3^- intracelular como del pH_i . Las concentraciones intracelulares de Cl^- ($[Cl^-]_i$) y HCO_3^- están íntimamente relacionadas. Este año terminamos de establecer la presencia de corrientes de Cl^- en el espermatozoide de ratón con características asociadas al CFTR en el espermatozoide de ratón. Por otra parte registramos también corrientes macroscópicas de Cl^- reguladas por Ca^{2+} en el espermatozoide de humano maduro y encontramos que estas participan en la RA. El inductor natural de la RA es la ZP3, una glicoproteína de la matriz externa del óvulo. ZP3 activa, entre otras cosas, una entrada de Ca^{2+} dependiente de Ca^{2+} externo necesaria para que ocurra la RA. Esta entrada de Ca^{2+} tiene al menos dos componentes, uno transitorio (mseg) y el otro sostenido (min). La entrada sostenida de Ca^{2+} esta mediada por canales operados por pozas internas (SOCs) y su bloqueo inhibe la RA. El espermatozoide tiene más de una poza interna y ahora estamos investigando como estas pozas participan en la regulación de la movilidad y la RA. Estamos también desarrollando una nueva estrategia para seguir la RA en el tiempo simultáneamente con el $[Ca^{2+}]_i$.

Líneas

Biología Molecular y Celular de Animales.

Desarrollo y Consolidación Metodológica en Biología Molecular.

Estructura, Función y Manipulación de Péptidos y Proteínas.

Biología Molecular, Biología Celular y Bioquímica de Parásitos.

Neurobiología Celular y Molecular.

Publicaciones

E. Balderas, Arteaga-Tlecuitl, R., Rivera, M., Gomora, J., A. Darszon (2011). "Niflumic acid blocks native and recombinant T-type channels". *J Cell Physiol*, Aug 24. [Epub ahead of print].

J. Pimentel, J. Carneiro, A. Darszon, G. Corkidi (2011). "A segmentation algorithm for automated tracking of fast swimming unlabelled cells in three dimensions". *J Microsc*, Oct 17 [Epub ahead of print].

A. Darszon, T. Nishigaki, C. Beltran, C. Trevino (2011). "Calcium Channels in the Development, Maturation, and Function of Spermatozoa". *Physiological Reviews*, **91**, No. , 1305-.

Visconti, P.E., Krapf, D., J.L. de la Vega, Acevedo, J.J., A. Darszon (2011). "Ion channels, phosphorylation and mammalian sperm capacitation". *Asian J Androl*, **13**, No. , 395-.

J. Chavez, Hernandez-Gonzalez, E. O., Wertheimer, E. Visconti, P. E., A. Darszon, C. Trevino (2011). "Participation of the Cl^-/HCO_3^- Exchangers SLC26A3 and SLC26A6, the Cl^- Channel CFTR and the Regulatory Factor SLC9A3R1 in Mouse Sperm Capacitation". *Biol Reprod.*, Oct 5. [Epub ahead of print].

Torres-Flores, V., Picazo-Juarez, G., Hernandez-Rueda, Y., A. Darszon, Gonzalez-Martinez, M.T. (2011). "Sodium influx induced by external calcium chelation decreases human sperm motility". *Hum Reprod.*, **26**, No. , 2626-.

J. Chavez, G. De Blas, J. L. de la Vega, T. Nishigaki, Chirinos, M., Gonzalez-Gonzalez, M. E., Larrea, F., A. Solis, A. Darszon (2011). "The opening of maitotoxin-sensitive calcium channels induces the acrosome reaction in human spermatozoa: differences from the zona pellucida". *Asian J Androl*, **13**, No. , 159-.

A. Guerrero, Carneiro, J., J. Pimentel, C. Wood, G. Corkidi, A. Darszon (2011). "Strategies for locating the female gamete: the importance of measuring sperm trajectories in three spatial dimensions". *Mol Hum Reprod.*, **17**, No. , 511-.

Publicaciones Selectas

A. Guerrero, T. Nishigaki, B. Galindo, T. Nishigaki, C. Wood, A. Darszon (2010). "Tuning sperm chemotaxis by calcium burst timing". *Dev. Biol.*, **344**, No. 1, 52-65.

P. Martinez, C. Trevino, J.L. de la Vega, G. De Blas, C. Beltran, G. Orta, Gerard Gibbs, Moira K O'Bryan, A. Darszon (2010). "TRPM8 in mouse sperm detects temperature changes and may influence the acrosome reaction". *J. Cell Physiol.*, PMID: No. 210697.

Celia Santi, P. Martinez, J.L. de la Vega, A. Darszon, Lorence Salkoff (2010). "The SLO3 sperm-specific potassium channel plays a vital role in male fertility". *FEBS Letters*, **584**, No. 5, 1041-1046.

Wertheimer, Siliconi, Liu, C. Trevino, E. Othon, A. Darszon, Visconti (2008). "Chloride is essential for capacitation and for the capacitation-associated increase in tyrosine phosphorylation". *J. Biol. Chem.*

F. Ardon, E. Rodriguez, C. Beltran, Hernandez-Cruz, A. Darszon (2008). "Mitochondrial inhibitors activate influx of external Ca(2+) in sea urchin sperm". *Biochim. Biophys. Acta.*

G. Corkidi, B. Taboada, C. Wood, A. Darszon (2008). "Tracking sperm in three-dimensions". *Biochem. Biophys. Res.* **375**, No. 125-129.

E. Othon, C. Trevino, L. Castellano, J.L. de la Vega, A. Ocampo, Wertheimer, Visconti, A. Darszon (2007). "Involvement of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in mouse sperm capacitation". *J. Biol. Chem.*, **282**, No. 33, 24397-24406.

C. Wood, T. Nishigaki, Tatsu, Yumoto, Baba, Whitaker, A. Darszon (2007). "Altering the speract-induced ion permeability changes that generate flagellar Ca²⁺ spikes regulates their kinetics and sea urchin sperm motility". *Dev. Biol.*, **306**, No. 2, 525-537.

C. Wood, T. Nishigaki, Furuta, Baba, A. Darszon (2005). "Real-time analysis of the role of Ca(2+) in flagellar movement and motility in single sea urchin sperm". *J. Cell Biol.*, **169**, No. 725-731.

C. Wood, A. Darszon, Whitaker (2003). "Speract induces calcium oscillations in the sperm tail". *Journal of Cell Biology*, **161**, No. 89-101.

Integrantes de su Grupo:

Investigadores Asociados

Carmen Beltrán

Posdoctorales

Claudia Sánchez

Gerardo Orta

Estudiantes de Posgrado

Juan García Rincón

Claudia Sánchez

Adán Oswaldo Guerrero-Doctorado

Pablo Martínez López-Doctorado

Dulce María Figueiras Fierro-Doctorado

Enrique Balderas Ángeles-Doctorado

Ana Laura González Cota-Doctorado

Estudiantes de Licenciatura

Vilma Jiménez Sabinina

Tatiana Luna Ruiz

Teresa Tatiana Luna Ruiz

Personal Administrativo

Leonel Linares Labastida

Margarita Ferrel Fuentes

Antonio Blancas/Técnico

Patricia Ileana Joseph Bravo

Título Genérico de su línea de Investigación:

Aspectos moleculares y celulares de la comunicación peptidérgica en el sistema nervioso.

Los péptidos forman una clase ubicua de mensajeros intercelulares a todo lo largo de la escala filogenética. Nuestro laboratorio ha contribuido a la caracterización del metabolismo de un péptido, la hormona liberadora de tiotropina (TRH) en el sistema nervioso del roedor. El TRH es un tripéptido de secuencia pglu-his-proNH₂ involucrado en la comunicación intercelular en animales. En los mamíferos, es sintetizado en varios núcleos cerebrales incluyendo neuronas del núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo, neuronas que integran señales (neurales, hormonales e inmunes) que regulan, entre otras, la función endocrina. Del NPV el TRH es transportado a la eminencia media para liberarse al sistema portal que irriga a la adenohipófisis. En la adenohipófisis, controla la síntesis y liberación de la tiotropina, de la prolactina (PRL) y posiblemente de la hormona de crecimiento. El TRH se localiza también en otras áreas del sistema nervioso y del organismo donde funciona como neuromodulador o mensajero parácrino. **Mecanismos moleculares de control de la biosíntesis del TRH en el hipotálamo.** Un objetivo central de nuestro grupo es el estudio del efecto del estrés sobre las neuronas TRHérgicas. Estudiamos las neuronas del NPV, que modulan al eje tiroideo y por tanto el metabolismo energético, las del NPV que proyectan hacia el tallo cerebral así como las del sistema límbico, involucradas en conductas de alerta y control de la ansiedad. Abordamos el problema desde el nivel molecular mediante el estudio del modo de acción de los glucocorticoides en la biosíntesis del TRH, hasta el conductual para identificar las estructuras en las que se modula la actividad de las neuronas TRHérgicas en determinados comportamientos. En base a la experiencia obtenida en este campo iniciamos ahora el estudio del efecto del estrés neonatal sobre la respuesta del eje tiroideo y del TRH del sistema límbico ante retos metabólicos en el adulto (estamos en la búsqueda de cambios epigenéticos). A nivel molecular hemos caracterizado los elementos de respuesta a hormonas tiroideas (TRE), AMP cíclico (CRE) y glucocorticoides (GRE) presentes en el promotor de TRH utilizando estrategias complementarias (cuantificación de los niveles del RNAm de TRH en cultivos primarios de hipotálamo, medición de la actividad transcripcional, ensayos de movilidad electroforética, protección a DNase I y, de inmunoprecipitación de cromatina). Se corroboró el efecto inhibitorio de la hormona tiroidea T3 en la síntesis de TRH y se identificó el sitio de reconocimiento del receptor de hormonas tiroideas (TR). Sin embargo, en contra de lo reportado por otros autores utilizando sistemas heterólogos transfectados con TRs y el promotor de TRH unido a un reportero, observamos en células hipotalámicas que: a) TR se une al promotor solo en células estimuladas con T3 y no en forma independiente al ligando; b) factores transcripcionales estimulados por AMPc no se unen a la región conteniendo el TRE, c) el AMPc no interfiere con la unión de TR al TRE. Estos resultados demuestran que las altas concentraciones de factores de transcripción alcanzados en células transfectadas de manera transitoria pueden arrojar resultados que no reflejan la situación in vivo. Por otro lado, observamos que el sitio CRE (llamado CRE-2) es un sitio extendido flanqueado por sitios de reconocimiento de SP1 o factores tipo Krupel. En respuesta al AMPc, se incrementa la fosforilación de CREB; pCREB se une a CRE-2 y también a un sitio compuesto GRE (GREc) que contiene sitios de reconocimiento para AP1. En respuesta a los glucocorticoides, se une el GR al GREc. La co-estimulación con glucocorticoides y AMPc interfiere con la unión de pCREB y de GR tanto a CRE-2 como al GREc. Estamos en el proceso de caracterizar el mecanismo de este antagonismo mutuo y hemos descartado ya la posible interacción proteína-proteína entre pCREB y GR. Una posible opción es la interferencia con el tráfico intracelular del GR activado y la posible asociación de este con la subunidad catalítica de la PKA. **Estructura y función de la ectoenzima responsable de la inactivación del TRH.** Los péptidos ejercen su actividad a través de una interacción con receptores

presentes sobre las membranas plasmáticas de las células blanco. La eficiencia del mecanismo de transducción está modulada por mecanismos que eliminan al péptido en el compartimiento extracelular. Uno de los mecanismos principales de inactivación de péptidos es la actividad de peptidasas. Éstas pueden estar solubles en el medio extracelular o, embebidas en la membrana plasmática, con su sitio activo en el lado externo de la membrana (ectoenzimas). Nuestro laboratorio identificó una peptidasa específica para el TRH que se encuentra en neuronas, posiblemente en la membrana plasmática post-sináptica. Esta ectoenzima, la piroglutamato peptidasa II (PP II) es una metaloproteasa cuya distribución en el cerebro es heterogénea. Esta enzima parece tener un papel importante en la homeostasis de la transmisión TRHérgica ya que es altamente específica y es regulada en varias condiciones fisiológicas. Actualmente 1) Buscamos cuales son los reguladores de la actividad de la PPII en el sistema nervioso central; los esfuerzos se centran sobre el análisis del control de la actividad de la PPII en el circuito hipocampal. Hemos en particular demostrado que la comunicación a través del receptor NMDA del glutamato es crítica para mantener niveles elevados de actividad de PPII. 2) Intentamos determinar cuál es el significado fisiológico de la presencia de la PPII en células blanco y de la regulación de su actividad. Recientemente hemos mostrado que la inhibición de la PPII en el septum, una región cerebral sitio del efecto analéptico del TRH, amplifica los efectos del TRH; es la primera evidencia funcional in vivo que apoya la participación de la PPII en la comunicación por TRH. 3) Hemos iniciado estudios para determinar a nivel subcelular la localización de la proteína. Para este propósito estamos caracterizando varios anticuerpos anti PPII. 4) Hemos demostrado que en varios tejidos existe un ARNm, obtenido por "splicing" alternativo, que codifica para una versión de la PPII truncada en el C-terminal; esta versión es inactiva pero se comporta como un dominante negativo, lo que sugiere un nuevo mecanismo de regulación de la actividad de aminopeptidasas. Hemos mostrado que la expresión del ARNm de la PPII truncada tiende a incrementarse en varias situaciones en las cuales la actividad de la PPII disminuye, lo que es consistente con un papel funcional in vivo. Estamos determinando si la PPII truncada tiene algún papel funcional in vivo. Para esto estamos analizando el efecto de interferir con su expresión con RNAi sobre la actividad de la PPII.

Regulación del metabolismo del TRH en los sistemas neuroendocrino y límbico. En respuesta a un estímulo neuronal como la exposición al frío, ocurre una rápida activación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides que incluye un incremento rápido y transitorio de la biosíntesis del TRH en el NPV. Hallazgos recientes en nuestro laboratorio muestran que existe un dimorfismo sexual en la respuesta, ya que las hembras muestran una mayor inhibición del eje HPT en condiciones de ayuno, restricción alimentaria o anorexia producida por deshidratación que los machos. Observamos además que el estradiol tiene efectos inhibitorios en el eje. La respuesta al frío es afectada dependiendo del estado hormonal o nutricional del animal. Identificamos además una respuesta diferencial en la expresión del neuropéptido CART en respuesta al frío o a la succión que pudiera explicar la diferencia en la respuesta hipofisaria a estos eventos. El conjunto de estos resultados nos permite concluir que la regulación de las neuronas TRHérgicas del NPV es multifactorial y que depende, no sólo de las hormonas circulantes sino de la información de neuronas aferentes activadas específicamente por estímulos particulares, dependiendo además de su intensidad y temporalidad. Esta regulación transitoria y multifactorial permite explicar la diversidad en las respuestas metabólicas individuales y contribuir al entendimiento de los problemas en la regulación del peso y el bienestar. Además de la localización hipotalámica, el TRH se encuentra en regiones del sistema límbico y la administración del péptido o de sus análogos tiene efectos antidepresivos, afecta la conducta motora, antagoniza el efecto narcótico del etanol y se postula que participa en el aprendizaje y la memoria. Basados en el conocimiento adquirido en medir la respuesta de las neuronas TRHérgicas en el sistema neuroendócrino en respuesta a estimulación transináptica, estudiamos la función del TRH como neuromodulador en regiones y conductas específicas. El TRH administrado presenta una variedad de efectos conductuales que en ocasiones parecen contradictorios; por ejemplo, el efecto ansiolítico del TRH (estudiado en la prueba de comportamiento al castigo) fue puesto en duda por su efecto en la atención y la locomoción. Debido a

que las vías TRHérgicas se encuentran en distintas estructuras límbicas, la especificidad de su acción muy posiblemente dependa de la región involucrada. Hemos evaluado la actividad de las neuronas TRHérgicas cuantificando la expresión génica de TRH, y de los elementos involucrados en la transmisión TRHérgica, en animales sometidos a varios paradigmas conductuales representativos de funciones específicas. La medición simultánea de la expresión de CRH y de sus receptores, de GR y BDNF en distintas áreas (septum, n. accumbens, corteza frontal, hipocampo, tálamo), así como la respuesta hormonal (niveles séricos de corticosterona y de tirotropina y/o hormonas tiroideas) nos permitió, por un lado evaluar la cinética y magnitud de la respuesta al estrés en cada prueba. Hemos caracterizado una activación específica de las neuronas TRHérgicas en el hipocampo en respuesta al aprendizaje; en amígdala en cambio, la actividad TRHérgica fue estimulada tanto en el grupo entrenado, como en el control de nado; en las mismas muestras, la actividad de las neuronas CRHérgicas estuvo inhibida (aún cuando los niveles de corticosterona estaban incrementados) y las de BDNF aumentada. El efecto ansiolítico reportado para TRH y BDNF sugería que pudieran ser responsables de la inhibición del péptido anxiogénico, CRH. La modulación inversa del TRH y del CRH en la amígdala se reproduce en situaciones de estrés psicológico. En base a estos resultados estudiamos el metabolismo de TRH en la amígdala de animales sometidos a paradigmas de ansiedad y demostramos que la administración central de TRH tiene efectos ansiolíticos; las neuronas TRHérgicas de la amígdala muestran una activación que es inversamente proporcional al estado de ansiedad. Resultados recientes apoyan la teoría propuesta por Gary sobre el papel homeostático del TRH en el sistema nervioso central ya que la activación de neuronas TRHérgicas en regiones como el séptum y el tálamo depende del estado de alerta del animal. En conclusión, los cambios encontrados en la amígdala y en el hipocampo, dependientes del estímulo aplicado, son consistentes con los efectos farmacológicos descritos para el TRH (mejoramiento de memoria, antidepresivo, ansiolítico).

Líneas

Neurobiología Celular y Molecular.

Publicaciones

R. Uribe, M. Cisneros, M. Vargas, Lezama, L., A. Cote, P. Joseph-Bravo, J. Charli (2011). "The systemic inhibition of nitric oxide production rapidly regulates TRH mRNA concentration in the paraventricular nucleus of the hypothalamus and serum TSH concentration. Studies in control and cold-stressed rats". *Brain Res*, **1367**, No. , 188-.

M. Guerra, Perez-Monter, Janga, S.C., Castillo-Ramirez, S., Gutierrez-Rios-RM, P. Joseph-Bravo, Perez-Martinez, J. Charli (2011). "Transcriptional profiling of fetal hypothalamic TRH neurons". *BMC Genomics*, **12**, No. , 222-.

Publicaciones selectas

M. Diaz, A. Cote, J. Charli, P. Joseph-Bravo (2010). "A rapid interference between glucocorticoids and cAMP-activated signaling in hypothalamic neurones prevents binding of phosphorylated cAMP response element binding protein and glucocorticoid receptor at the CRE-like and composite GRE sites of TRH gene promoter". *Journal of Neuroendocrinology*, **22**, No. 282-293.

P. de Gortari, K Mancera, A Martínez, A. Cote, P. Joseph-Bravo (2009). "Involvement of CRH-R2 in eating behavior and in the response of the HPT axis in rats subjected to dehydration-induced anorex". *Psychoneuroendocrinology*, **34**, No. 259-272.

M. Mariscal, P. de Gortari, López-Ruvalcaba C, A. Martínez, P. Joseph-Bravo (2008). "Analysis of the anxiolytic-like effect of TRH and the response of amygdalar TRHérgic neurons in anxiety". *Psychoneuroendocrinology*, **33**, No. 198-213.

A. Aguilar-Valles, E. Sanchez, P. de Gortari, I. Garcia, Ramírez-Amaya V, F Bermúdez-Ratoni, P. Joseph-Bravo (2007). "Bermúdez-Ratoni F, and Joseph-Bravo P. The expression of TRH, its receptors and degrading enzyme is differentially modulated in the rat limbic system during training in the Morris Water Maze". *Neurochem. Int*, **50**, No. 404-417.

P. Joseph-Bravo (2004). "Hypophysiotropic TRH neurons as transducers of energy homeostasis". *Endocrinology*, **145**, No. 11, 4813-4815.

Integrantes de su grupo:

Investigadores Asociados

Dra. Antonieta Cote-Vélez

Posdoctorales

Dra. Lorraine Jaimes Hoy

Técnicos Académicos

Dra. Mariana Gutiérrez Mariscal

Fidelia Romero

Estudiantes de Licenciatura

Gabriela Chávez

Fernando Cazarez

Rafael Serrano Plancarte

Estudiantes de Posgrado

Israim Sotelo Rivera

Adrián Pérez Maldonado

Carmen Viridiana Espinoza Ayala

Personal Administrativo

Helena Martell

Miguel Angel Olvera

Hilda María Lomelí Buyoli

Título Genérico de su línea de Investigación:

Caracterización funcional de genes que participan en el desarrollo embrionario de vertebrados, a través de manipulaciones genéticas en animales transgénicos.

El entendimiento del control genético durante el desarrollo embrionario es uno de los retos más importantes de la Biología moderna. El enfoque de la genética de desarrollo se basa en el uso de tecnologías que permiten la manipulación de genes específicos. En la actualidad se dispone de una enorme flexibilidad para la manipulación del genoma de distintas especies animales que han sido utilizadas como modelos de embriogénesis. De entre estos organismos en el laboratorio hemos utilizado el ratón y el pez cebra. El interés del laboratorio se ha centrado en entender el papel de algunos genes característicos de etapas embrionarias. Para ello producimos alteraciones de la expresión genética que nos revelan la importancia de estos genes in vivo. Los genes que estamos estudiando actualmente incluyen a la familia de los genes Zimp: *Zimp7* y *Zimp10*; a los genes Arid: *Arid1a* y *Arid1b* y a las RhoGTPasas. Los homólogos de los genes Zimp y Arid se identificaron inicialmente en *Drosophila melanogaster*. En este organismo mutaciones en dichos homólogos producen fenotipos morfogenéticos. *Zimp7* y *Zimp10* son dos proteínas de la familia PIAS que además del dominio RING conservan una similitud mayor a lo largo de una región que se ha denominado X-SPRING. Este dominio se ha encontrado conservado en proteínas ortólogas presentes en una diversidad de especies de eucariotes. Por su estructura molecular se cree que podrían participar en un proceso postraducciona llamado sumoilación mediante el cual se modifican factores transcripcionales y nucleares para alterar su actividad. En relación a los genes Zimp inicialmente hicimos estudios de expresión genética en el embrión de ratón, encontrando que se expresan de manera muy dinámica e interesante durante el desarrollo. Actualmente estamos realizando estudios funcionales de los genes Zimp en el pez cebra, ya que en este modelo se puede producir la inactivación genética mediante la inyección de los llamados morfolinós. Con el uso de estas logramos inactivar la expresión de *Zimp7* en embriones de pez desde etapas tempranas. El análisis de los fenotipos obtenidos nos dio evidencia de que *Zimp7* está involucrado en la determinación del eje dorsoventral y en la producción de mesodermo. Además, el estudio de la expresión de diversos marcadores genéticos nos indica que *Zimp7* actúa desde etapas tempranas en un momento crítico para la formación de los ejes del embrión, que es cuando se forma una estructura llamada organizador dorsal. Por otra parte tenemos también datos que demuestran que la ausencia de *Zimp7* afecta el funcionamiento de una vía de señalización de TGF- β llamada Nodal y quizá también afecta la actividad de la β -catenina, que es una proteína que se deposita por vía materna en forma asimétrica para así originar una asimetría dorsoventral. Por otra parte los genes Arid son componentes del complejo remodelador de cromatina llamado SWI/SNF. Se ha encontrado que el complejo SWI/SNF tiene un papel importante en el control del ciclo celular y que justamente la presencia alternativa de la subunidad Arid1A y Arid1B es determinante para favorecer o detener la proliferación celular. En el laboratorio estamos estudiando el papel de la fosforilación y la sumoilación en la regulación de la actividad de las proteínas Arid y además, recientemente iniciamos estudios funcionales de estos genes en el pez cebra. Inyecciones de morfolinós que impiden el procesamiento del transcrito de *Arid1a* nos revelaron que este gen tiene un papel importante en el desarrollo, particularmente durante la formación de las somitas.

Líneas

Biología Molecular y Celular de Animales.

Publicaciones

A. Flores-Alcantar, A. Gonzalez-Sandoval, D. Escalante-Alcalde, H. Lomeli (2011). "Dynamics of expression of ARID1A and ARID1B subunits in mouse embryos and in cells during the cell cycle". *Cell Tissue Res*, **345**, No. , 137-.

H. Lomeli, M. Vazquez (2011). "Emerging roles of the SUMO pathway in development". *Cell Mol Life Sci*, Sep 4. [Epub ahead of print].

Lopez-Juarez A, S. Morales-Lazaro, R. Sanchez-Sanchez, M. Sunkara, H. Lomeli, I. Velasco, A.J. Morris, D. Escalante-Alcalde. (2011). "Expression of LPP3 in Bergmann glia is required for proper cerebellar sphingosine-1-phosphate metabolism/signaling and development". *Glia*, **59**, No. , 577-.

Publicaciones Selectas

H. Lomeli, M. Vazquez (2011). "Emerging roles of the SUMO pathway in development". *Cellular and Molecular Life Sciences*, **68**, No. 24, 4045-4064.

H. Magadan, L. Ramirez, D. Schnabel, M. Vazquez, H. Lomeli (2009). "Sexually dimorphic gene expression of the Zimp7 and Zimp10 genes in embryonic gonads". *Gene Expression Patterns*, **0**.

E. Salas, H. Lomeli (2004). "Imaging filopodia dynamics in the mouse blastocyst". *Developmental Biology*, **265**, No. 75-89.

J. Kehler, E. Tolkunova, B. Koschorz, M. Pesce, M. Boiani, H. Lomeli, A. Nagy, J. McLaughlin, H. Scholer (2004). "Oct4 is required for primordial germ cell survival". *EMBO reports*, **5**, No. 11, 1078-1083.

V. Ramos, D. Escalante, T. Kunath, L. Ramirez, M. Gertsenstein, A. Nagy, H. Lomeli (2004). "Phenotypic analyses of mouse embryos with ubiquitous expression of Oct4: Effects on mid-hindbrain patterning and gene expression". *Developmental Dynamics*, **232**, No. 1, 180-190.

Integrantes de su Grupo:

Investigadores Asociados

Enrique Salas Vidal

Técnicos Académicos

Laura Ramirez Angeles

Estudiantes de Licenciatura

David Bahena

Alejandro Priego Espinosa

Estudiantes de Posgrado

Hector Rodríguez Magadán

Angel Flores Alcántar

Roberto Moreno Ayala

Mario Mendieta Serrano

Jerónimo Miranda Rodríguez

Personal Administrativo

María de la Paz Colín

Título Genérico de su línea de Investigación:

Biología molecular de virus y genómica funcional de la interacción virus-célula huésped.

Las gastroenteritis infecciosas agudas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en niños menores de cinco años en los países en desarrollo, con alrededor de mil millones de episodios diarreicos y entre tres y cuatro millones de muertes por año. Agentes virales, tales como rotavirus, astrovirus, calicivirus y adenovirus, son responsables de un buen número de estas gastroenteritis. Dentro de estos agentes, los rotavirus son los de mayor impacto, causando aproximadamente 600,000 muertes al año en niños menores de dos años. Sin embargo, la importancia de los otros virus está siendo revalorada a la luz de métodos diagnósticos más sensibles y específicos. Más recientemente, y en respuesta a la posible emergencia de cepas altamente patogénicas de influenza, nuestro grupo se ha interesado en montar sistemas eficientes y rápidos que nos permitan diagnosticar las cepas del virus influenza circulantes en nuestro país. Asimismo, basados en las nuevas metodologías de microarreglos, estamos interesados en diseñar una plataforma de oligonucleótidos que permita identificar, en un solo ensayo, cualquiera de los virus que afectan más frecuentemente a animales vertebrados.

ROTAVIRUS Estos virus están formados por tres capas concéntricas de proteína que rodean al genoma viral, el cual está compuesto por once segmentos de RNA de doble cadena. El ciclo replicativo de estos virus se puede dividir en tres fases principales: La unión y penetración a la célula huésped; la transcripción y replicación el genoma viral; y la morfogénesis y salida de las nuevas partículas virales. A lo largo de estos procesos el virus toma el control de la maquinaria biosintética de la célula y la utiliza a su favor. Durante todos estos pasos existen interacciones continuas entre las proteínas virales y celulares, que son necesarias para dar lugar a una infección productiva. El interés principal de nuestro laboratorio es el caracterizar las interacciones de los rotavirus con su célula huésped, identificando las moléculas celulares y virales que participan en ellas, así como la relevancia de las mismas en la replicación del virus, para comprender detalladamente los mecanismos por los cuales los rotavirus ingresan a su célula huésped y son capaces de establecer una infección productiva basada principalmente en controlar la maquinaria de síntesis de proteínas de la célula huésped. También proponemos determinar cuáles son las proteínas celulares indispensables para la replicación de los estos virus, utilizando estrategias globales, basadas en la interferencia de RNA, que permitan silenciar la expresión de la mayor parte de los genes del genoma humano. Estos estudios deberán mejorar nuestro entendimiento general de la biología y la patogénesis de los rotavirus y contribuir a abrir nuevas avenidas para alcanzar medidas de control racionales contra este agente viral. En particular, las preguntas que estamos interesados en contestar son: 1.- Cual es el mecanismo por el cual los rotavirus ingresan a su célula huésped. 2.- Cual es el mecanismo por el cual los rotavirus se apropian de la maquinaria de síntesis de las proteínas celulares. 3.- La infección por rotavirus induce una respuesta de estrés de la célula? 4.- Cuántas y cuáles son las proteínas celulares que se requieren para una eficiente replicación de los rotavirus. 5.- Cual es la función de las proteínas virales, en particular en cuanto a la replicación y transcripción del genoma viral. 6.- Que cascadas de señalización enciende el virus durante la infección? y cuál es su relevancia para la replicación del virus.

ASTROVIRUS Los astrovirus son causa de diarreas en niños, así como en muchas otras especies animales, incluyendo aves de importancia económica. El genoma de estos virus es de RNA de cadena sencilla y polaridad positiva y codifica para tres poliproteínas que sirven para la replicación del genoma y para formar las partículas virales. Estas proteínas deben procesarse proteolíticamente por enzimas virales y celulares. La poliproteína precursora de la cápside se procesa por diferentes proteasas de origen celular; los cortes en esta proteína son importantes tanto para la liberación del virus de la célula huésped, como para su entrada a una nueva célula, para iniciar un ciclo infeccioso. Algunas de las proteasas celulares

involucradas en este procesamiento son caspasas, las cuales están relacionadas con la muerte celular por apoptosis y se activan por la infección. Nuestro interés en los astrovirus es entender el papel de los diferentes cortes proteolíticos que experimenta la poliproteína estructural, durante los diferentes pasos del ciclo replicativo del virus. En particular estamos interesados en responderlas siguientes preguntas: 1.- Cual es el mecanismo por el que el virus adquiere la capacidad de ingresar a la célula al ser procesada la proteína de cápside por tripsina? 2.- Con qué moléculas celulares interactúa el virus durante su entrada? 3.- Cual es el producto viral responsable de inducir la activación de las caspasas? 4.- Que proteínas celulares interactúan con las proteínas de astrovirus durante su morfogénesis y su liberación de la célula huésped? 5.- Cual es el mecanismo por el que el virus se libera de la célula huésped? INFLUENZA y DIAGNOSTICO VIRAL En la actualidad se reconoce claramente la importancia de las enfermedades infecciosas en la salud pública, y en particular el gran riesgo que representan las enfermedades emergentes causadas por la aparición de nuevos agentes infecciosos o por el aumento en la incidencia de agentes ya conocidos. En particular, desde su aparición en 1997, ha causado preocupación una cepa de virus influenza de origen aviar (H5N1) de alta virulencia para aves y humanos. El virus de influenza, miembro de la familia Orthomyxoviridae, causa la infección de tracto respiratorio superior en humanos, y se ha estimado que este virus causa alrededor de 40 mil muertes anuales y hasta 200 mil hospitalizaciones en los Estados Unidos, que es uno de los pocos países que le dan seguimiento a las infecciones por estos virus. El surgimiento de cepas de alta virulencia ha causado alerta ante la potencial aparición de una cepa pandémica del virus influenza, que pueda propagarse eficientemente en la población. Ante este hecho, la Organización Mundial de Salud ha recomendado a todos los países el contar con un sistema de vigilancia y monitoreo de las cepas de influenza que circulan en su territorio. Para esto, recientemente en nuestro grupo estamos realizando una caracterización molecular de las cepas de influenza que circulan en México, especialmente de los genes asociados a su virulencia y a su resistencia a los fármacos antivirales. Otro aspecto que estamos desarrollando en nuestro laboratorio es el diagnóstico de infecciones virales y bacterianas que causan enfermedades respiratorias y gastrointestinales con base en una plataforma de microarreglos constituidos por oligonucleotidos, que sea además capaz de identificar directamente los subtipos de patógenos importantes tales como influenza A y rotavirus. Una vez desarrollado el microarreglo para la identificación de enfermedades gastrointestinales y respiratorias, planeamos ampliarlo para identificar todos los patógenos virales conocidos de animales vertebrados. Todas las preguntas que nos hemos planteado son abordadas con metodologías de Virología clásica, biología molecular, biología celular, bioquímica de proteínas, inmunología, genómica e ingeniería genética, según sea apropiado. Algunas de las técnicas que utilizamos rutinariamente son: cultivo de tejidos, crecimiento y titulación de virus, transfección transitoria de líneas celulares, clonación y secuenciación de genes celulares y virales, sobreexpresión de proteínas virales en sistemas heterólogos (bacterias, células de insecto, células de mamíferos), obtención de anticuerpos policlonales y monoclonales, silenciamiento de genes por RNA de interferencia, análisis proteómicos, ensayos de genómica funcional, etc.

Líneas

Biología Molecular y Bioquímica de Virus.

Publicaciones

D. Lopez-Diaz, D.Silva, S. Lopez-Charreton, C. F. Arias (2012). "Methods suitable for high-throughput screening of siRNAs and other chemical compounds with the potential to inhibit". *J. Virol Methods*, 179, No. , 242-249.

D. Lopez-Diaz, D. Silva, S. Lopez-Charreton, C.F. Arias (2011). "Replication of the rotavirus genome requires an active ubiquitin-proteasome system". *J Virol.*, 85, No. , 11964-.

V. Trujillo, L Maruri, C.F. Arias, S. Lopez-Charreton (2011). "Rotavirus infection induces the unfolded protein response of the cell and controls it through the nonstructural protein NSP3". *J Virol.*, 85, No. , 12594-.

Publicaciones Selectas

M. Rojas, C.F. Arias, S. Lopez-Charreton (2010). "PKR is the kinase responsible for the phosphorylation of eIF2 α in rotavirus infection". *J Virology*, **84**, No. 10457-10466.

C. Ayala, M. Arias, R. Espinosa, P. Romero, C.F. Arias, S. Lopez-Charreton (2009). "Analysis of the kinetics of transcription and replication of the rotavirus genome by RNAi". *J Virology*, **83**, No. 8819-8831.

H. Montero, M. Rojas, C.F. Arias, S. Lopez-Charreton (2008). "Rotavirus infection induces the phosphorylation of eIF2[α], but prevents the formation of stress granules". *J Virology*, **82**, No. 1496-1504.

H. Montero, C.F. Arias, S. Lopez-Charreton (2007). "Rotavirus nonstructural protein NSP3 is not required for viral protein synthesis". *Journal of Virology*, **80**, No. 9031-9038.

S. Lopez-Charreton, C.F. Arias (2006). "Early steps in rotavirus cell entry". *Current Topics in Microbiology and Immunology*, **309**, No. 39-66.

S. Lopez-Charreton, C.F. Arias (2004). "Multistep entry of rotavirus into cells: a Versaillesque dance". *Trends in Microbiology*, **12**, No. 271-278.

Integrantes de su Grupo

Posdoctorales

Andrea Peralta

Técnicos Académicos

Pedro Romero González

Rafaela Espinosa

Estudiantes de Licenciatura

Ana Paola Carranco

Estudiantes de Posgrado

Michelle Gutiérrez

Margarito Rojas

Rosa Rubio

Vicenta Trujillo

Marco Antonio Espinoza Torres

Personal Administrativo

Miguel Angel Olvera

Silvia Flores

Lorena Salazar

Takuya Nishigaki Shimisu

Título Genérico de su línea de Investigación:

Estudio de la regulación de la motilidad del espermatozoide por medio de herramientas ópticas.

La Progesterona y la prostaglandina E1 (PGE1) son ligandos naturales para el espermatozoide de humano e inducen un incremento muy similar en la concentración de Ca^{2+} intracelular ($[Ca^{2+}]_i$). Sin embargo, no se sabía muy bien el mecanismo de acción debido a que no se pueden explicar sus efectos con las vías de señalización hasta ahora conocidas. Hemos propuesto la hipótesis de que un canal de Ca^{2+} específicamente expresado en espermatozoide (CatSper) está involucrado en la vía de entrada de Ca^{2+} inducida tanto por progesterona y como por PGE1. Se sabe que CatSper es un canal de Ca^{2+} localizado en el flagelo y se activa por alcalinización intracelular. En ausencia de cationes divalentes en el medio, CatSper permite una entrada masiva de Na^+ al citoplasma de la célula. Encontramos que mibefradil, un inhibidor de CatSper, inhibe el incremento de la $[Ca^{2+}]_i$ inducido tanto por progesterona como por PGE1 con IC50 parecidas (5 μM). Los efectos de la progesterona y PGE1 sobre la $[Ca^{2+}]_i$ fueron potenciados por incremento del pH intracelular (pHi) con tratamiento de incremento de pH del medio. La adición de agonistas potenció dramáticamente el incremento de la $[Na^+]_i$ inducido por la remoción de cationes divalentes. Mibefradil (20 μM) efectivamente (casi de manera total) inhibió este incremento. Estos resultados apoyan nuestra hipótesis que propone que CatSper está involucrado en la vía de señalización de progesterona y PGE1 en los espermatozoides de humano. Ya que no observamos ningún incremento de pHi por los agonistas, nuestros resultados, junto con un reporte anterior (en el que no se observa un retraso sobre el incremento de la $[Ca^{2+}]_i$ inducido por progesterona) indican que los agonistas directamente activan a CatSper. Considerando que las subunidades auxiliares de CatSper tienen dominios extracelulares grandes, estas subunidades podrían funcionar como los receptores para agonistas. Una estudiante de maestría, Yadira Libertad Hernández Rueda realizó todos los experimentos del este proyecto durante su trabajo de tesis y obtuvo mención honorífica. Por otro lado, realizamos un análisis tiempo-espacial sobre cambios en la $[Ca^{2+}]_i$ de los espermatozoides al estimular las células con progesterona usando su análogo fotoactivable. Obtuvimos como conclusión que progesterona incrementa la $[Ca^{2+}]_i$ inicialmente en el flagelo y posteriormente en la cabeza. Estos resultados coinciden con el descubrimiento de que tanto la progesterona como PGE1 activan directamente a CatSper e inducen el influjo de Ca^{2+} al citoplasma de la célula. Hemos desarrollado un método nuevo para estudiar la interacción molecular entre una proteína fusionada con CFP (proteína cian fluorescente) y un análogo fluorescente de AMPc (8-fluo-AMPc), en el cual la CFP funciona como un donador y la fluoresceína como un aceptor de FRET (transferencia de energía entre fluoróforos cercanos). Usando este método, determinamos la cinética de asociación y de disociación entre moléculas midiendo el cambio de intensidad de fluorescencia. Publicamos una revisión en la revista *Physiological Review* (50 páginas con más de 500 referencias). Una de las figuras que preparé para esta revisión, fue seleccionada como portada de la revista.

Líneas

Biología Molecular y Celular de Animales.

Publicaciones

J. Chavez, G. De Blas, J. L. de la Vega, T. Nishigaki, Chirinos, M., Gonzalez-Gonzalez, M. E., Larrea, F., A. Solis, A. Darszon (2011). "The opening of maitotoxin-sensitive calcium channels induces the acrosome reaction in human spermatozoa: differences from the zona pellucida". *Asian J Androl*, **13**, No. 159-.

Darszon A., T. Nishigaki, C. Beltran, C. Trevino (2011). "Calcium Channels in the Development, Maturation, and Function of Spermatozoa". *Physiological Reviews*, **91**, No. 1305-.

Publicaciones Selectas

A. Darszon, T. Nishigaki, C. Beltran, C. Trevino (2011). "Calcium channels in the development, maturation and function of spermatozoa". *Physiological Review*, **91**, No. 1305-1355.

Integrantes de su Grupo

Técnicos Académicos

José Luis de la Vega Beltrán
Yolozochitl Sánchez Guebarra

Estudiantes de Licenciatura

Marco Antonio David Estrada Marinez
María del Carmen Santana Calvo

Estudiantes de Posgrado

Juan Esteban Monrroy Lara
Martha Rocío Servín Vences
Yadira Libertad Hernández Rueda
Francisco Romero Corpus

Enrique Alejandro Reynaud Garza

Título Genérico de su línea de Investigación:

Neurobiología y Biología del desarrollo de *Drosophila melanogaster*.

El comportamiento innato y característico de las distintas especies de animales y su capacidad de aprendizaje están determinados por la arquitectura de su sistema nervioso central (SNC). Así mismo, el desarrollo en general de los organismos y la arquitectura del SNC de los animales esta genéticamente determinada. En resumen, los genes controlan el desarrollo del SNC y por lo tanto de manera más o menos indirecta controlan el comportamiento. La pregunta central de mi grupo de investigación consiste en determinar cómo las cascadas de regulación genética que ocurren durante el desarrollo determinan la arquitectura y la función del SNC. Para contestar esta pregunta usamos como organismo experimental a la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*. Este pequeño insecto tiene muchas ventajas como modelo experimental. Su SNC es pequeño pero sofisticado, tiene aproximadamente 200,000 neuronas y es capaz de presentar comportamientos muy complejos tales como un ritual de apareamiento estereotípico y característico de cada especie de mosca, la capacidad de evadir ataques, mostrar preferencias de gusto y olfato, además, se puede entrenar ya que tiene memoria asociativa de tipo Pavloviano. *Drosophila melanogaster* ha sido modelo de estudio de Genética, Biología del Desarrollo y Molecular por más de ochenta años y se han aislado mutantes que afectan todos los procesos mencionados previamente. Este tipo de mutantes han demostrado de manera incontrovertible que las propiedades innatas del comportamiento de animales superiores están genéticamente determinadas. Desde el punto de vista experimental, la mosca de la fruta es particularmente accesible: su genoma está totalmente secuenciado y es el mejor anotado de todos los genomas disponibles al público, la mosca es muy fácil de manipular genéticamente por lo que se pueden generar mutantes y organismos transgénicos de manera rutinaria; la combinación de todas estas técnicas aunadas a un SNC pequeño hacen que este sea un organismo ideal para estudiar la genética molecular y celular del comportamiento. Para atacar este problema, hemos establecido un tamizado genético que nos permite aislar y modificar genéticamente grupos restringidos de neuronas relacionadas funcionalmente en el organismo vivo. Esto nos ha permitido aislar líneas o familias de moscas a las que les podemos inactivar estos grupos o redes neuronales in vivo. Al inactivar estas neuronas obtenemos fenotipos que dependen de estas redes y que son fácilmente observables. Con este método hemos identificado líneas de moscas que presentan fenotipos de defectos motrices, moscas estériles y hemos aislado redes neuronales asociados al procesamiento de estímulos dolorosos y moscas sensibles o resistentes a la nicotina. Entre las diferentes líneas de moscas que hemos identificado, cabe destacar una en la que atrapamos prácticamente todo el circuito octopaminérgico de SNC de *Drosophila*. El cual, cuando se inactiva, causa que las moscas hembras se vuelvan estériles ya que una de las funciones principales de las neuronas octopaminérgicas consiste en la modulación de las contracciones del oviducto haciendo que estas moscas sean incapaces de depositar su huevos. Interesantemente, todo el circuito octopaminérgico consta de menos de 60 neuronas lo que demuestra que con esta técnica podemos identificar circuitos neuronales discretos con funciones definidas que constituyen menos del 0.03% del sistema nervioso central. El circuito octopaminérgico es particularmente interesante ya que además de modular la ovoposición, también está involucrado en otros procesos tales como agresión, aprendizaje y en la modulación de la fatiga muscular. En el transcurso del próximo año planeamos aislar nuevos circuitos neuronales discretos y caracterizar a nivel genético, molecular, celular y fisiológico los que ya tenemos identificados. La similitud genética, bioquímica y neuroquímica de la mosca con los seres humanos la hacen un muy buen modelo para estudiar enfermedades genéticas. Esto se vuelve evidente solamente por el hecho de que la mosca comparte con nosotros al menos el 70% de los genes que se han asociado con

enfermedades genéticas humanas. En mi laboratorio estamos usando a la *Drosophila* como modelo de estudio de enfermedades neurodegenerativas, en particular como modelo de la enfermedad de Parkinson. Para esto, construimos moscas transgénicas que expresan el gene humano de sinfilina-1 en el SNC de la mosca. Se cree que la sinfilina-1 es un modulador de los procesos neuropatológicos de la enfermedad de parkinson, así mismo, se sabe que esta proteína interacciona físicamente con la alfa-sinucleína la cual, cuando es mutante, es el agente causal de una forma de Parkinson familiar. Hemos demostrado que la sola expresión de la sinfilina-1 induce neurodegeneración de los fotorreceptores de la mosca. A lo largo del año próximo vamos a estudiar el proceso de neurodegeneración inducido por la sinfilina-1 y su interacción genética in vivo con la alfa-sinucleína. En conclusión, en mi laboratorio utilizamos a la mosca de la fruta para estudiar las bases genéticas y moleculares de las enfermedades neurodegenerativas y para entender el desarrollo y las propiedades de los circuitos neuronales que constituyen el SNC de los animales superiores.

Líneas

Neurobiología Celular y Molecular.

Biología Molecular y Celular de Animales.

Publicaciones

R. Hernandez, L. Fonseca, I. Lopez, Riesgo-Escovar, J., M.zurita, E. Reynaud (2011). "Synphilin suppresses a-synuclein neurotoxicity in a Parkinson's disease *Drosophila* model". *Genesis*, 49, No. , 392-.

Publicaciones selectas

R. Hernandez, L. Fonseca, I. Lopez, R. Rios, M. Zurita, E. Reynaud (2011). "Synphilin suppresses a-synuclein neurotoxicity in a Parkinson's disease *Drosophila* model". *Genesis*, 49, No. 392-402.

Z. Palomera, A. Bucio, V. Valadez, E. Reynaud, M. Zurita (2010). "Drosophila p53 Is Required to Increase the Levels of the dKDM4B Demethylase after UV-induced DNA Damage to Demethylate Histone H3 Lysine 9". *The Journal of Biological Chemistry*, 285, No. 41, 31370-31379.

E. Miranda, R. Cossio, R. Quezada, B. Sachman, E. Reynaud (2010). "*Staphylococcus saprophyticus* is a pathogen of the cattle tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*". *Biocontrol Science and Technology*, 20, No. 10, 1055-1067.

J. Aguilar, M. Fregoso, M. Herrera, E. Reynaud, Braun, Egly, M. Zurita (2008). "p8/TTDA overexpression enhances UV-irradiation resistance and suppresses TFIIH mutations in a *Drosophila* trichothiodystrophy model". *PLoS Genetics*, 4, No. 11, -.

Petricevich, E. Reynaud, Cruz, L.D. Possani (2008). "Macrophage activation, phagocytosis and intracellular calcium oscillations induced by scorpion toxins from *Tityus serrulatus*". *Clin Exp Immunol.*, tipo Investigación,154, No. 3, 415-423.

M. Zurita, E. Reynaud, J. Aguilar (2007). "From the beginning: the basal transcription machinery and onset of transcription in the early animal embryo". *Cell Mol Life Sci*.

M. Fregoso, Laine, J. Aguilar, Mocquet, E. Reynaud, Coin, Egly, M. Zurita (2007). "DNA repair and transcriptional deficiencies caused by mutations in the *Drosophila* p52 subunit of TFIIH generate developmental defects and chromosome fragility". *Mol Cell Biol.*, 27, No. 10, 3640-3650.

J. Aguilar, V. Valadez, E. Reynaud, M. Zurita (2006). "TFIIH trafficking and its nuclear assembly during early *Drosophila* embryo development". *J Cell Sci.*, 119, No. 18, 3866-3875.

R. Rodriguez, I. Lopez, Jorquera, Labarca, M. Zurita, E. Reynaud (2006). "Oviduct contraction in *Drosophila* is modulated by a neural network that is both, octopaminergic and glutamatergic". *J Cell Physiol*, 209, No. 1, 183-198.

G. Gasque, Labarca, E. Reynaud, A. Darszon (2005). "Shal and shaker differential contribution to the K⁺ currents in the *Drosophila* mushroom body neurons". *Journal of Neuroscience*, 25, No. 9, 2348-2358.

L. Gutierrez, C. Merino, M. Vazquez, E. Reynaud, M. Zurita (2004). "RNA polymerase II 140wimp mutant and mutations in the TFIIH subunit XPB differentially affect homeotic gene expression in (*Drosophila*).". *Genesis*, 40, No. 1, 58-66.

Ho-Juhn, Billeter, E. Reynaud, Carlo, Spana, Perrimon, Goodwin, Baker, Taylor (2002). "The *fruitless* gene is required for the proper formation of axonal tracts in the embryonic central nervous system of *Drosophila*". *Genetics*, tipo Investigación, 162, 4.

Integrantes de su grupo

Técnicos Académicos

Rene Hernández Vargas

Estudiantes de Licenciatura

Jose Emmanuel Peregrina Garcia

Estudiantes de Posgrado

Ivan Sanchez Diaz

Cuauhtemoc Gomez Barroso

Sandra Zue Villarreal Re

Maria Del Carmen Fabregas

Personal Administrativo

Minerva Carcano Velazquez

Otro(s) :

Javier Aguila fuentes (Profesor invitado)

Dra. Verónica Narvaez Padilla (Estancia Sabática)

Claudia Lydia Treviño Santa Cruz

Título Genérico de su línea de Investigación:

Participación de canales iónicos en la Fisiología del espermatozoide de mamífero.

La comunicación celular utiliza mecanismos moleculares versátiles para enfrentar diversos retos, así, el diálogo que se establece entre los gametos masculino y femenino es la base de la fecundación. Sin embargo, los mecanismos que utiliza el espermatozoide durante su viaje para encontrar al óvulo y fusionarse con él, no son completamente conocidos. Para culminar con la fecundación, el espermatozoide tiene un largo proceso de preparación y maduración que ocurre durante su recorrido por el epidídimo y el tracto genital femenino. Se pueden definir tres procesos fundamentales previos a la fecundación: la activación de la movilidad, la capacitación y la reacción acrosomal (RA). La activación de la movilidad del espermatozoide inicia cuando éste es eyaculado en el tracto genital femenino e inicialmente se caracteriza por un batido flagelar simétrico, dando origen a lo que se conoce como movilidad activada. Posteriormente este batido cambia, volviéndose más vigoroso y con una curvatura flagelar asimétrica, resultando en la movilidad hiperactivada. En forma paralela al ajuste en la movilidad, ocurre la capacitación. La capacitación es un proceso de maduración que incluye cambios en la distribución de lípidos en la membrana plasmática, en la concentración intracelular de Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$), de H^+ (pHi) y en el potencial de membrana (E_m) (en algunas especies). Todos estos cambios se requieren para que el espermatozoide pueda responder a componentes de las capas externas del óvulo (Zona Pelúcida, ZP) desencadenando la RA y la fusión de los dos gametos. Existe amplia evidencia de la participación de varios tipos de canales iónicos durante los tres eventos que desencadenan cascadas de señalización (Darszon, Nishigaki et al. 2005). Nuestro laboratorio estudia la participación de diferentes canales iónicos y las vías de señalización involucrados en las principales funciones del espermatozoide

Líneas

Biología Molecular y Celular de Animales.

Publicaciones

P. Martinez, C. Trevino, J. L. de la Vega, G. De Blas, J. Monroy, C. Beltran, G. Orta, Gibbs, G.M., O'Bryan, M.K. (2011). "TRPM8 in mouse sperm detects temperature changes and may influence the acrosome reaction". *J Cell Physiol*, 226, 1620-.

A.Darszon, T. Nishigaki, C. Beltran, C. Trevino (2011). "Calcium Channels in the Development, Maturation, and Function of Spermatozoa". *Physiological Reviews*, 91, 1305-.

L. Trevino, J. Freyre, A. Guillen, C. Olvera (2011). "Molecular characterization of chloranilic acid degradation in *Pseudomonas putida* TQ07". *Journal of Microbiology*, 49, 974-980.

J. Chavez, Hernandez-Gonzalez, E. O., Wertheimer, E. Visconti, P. E., A. Darszon, C. Trevino (2011). "Participation of the Cl^-/HCO_3^- Exchangers SLC26A3 and SLC26A6, the Cl^- Channel CFTR and the Regulatory Factor SLC9A3R1 in Mouse Sperm Capacitation". *Biol Reprod.*, Oct 5. [Epub ahead of print].

Publicaciones Selectas

J. Chavez, G. De Blas, J. L. de la Vega, T. Nishigaki, Chirinos, Gonzalez, Larrea, A. Solis, A. Darszon (2011). "The opening of maitotoxin-sensitive calcium channels induces the acrosome reaction in human spermatozoa: differences from the zona pellucida". *Asian journal of Andrology*, 13, 1, 159-165.

A.Darszon, T. Nishigaki, C. Beltran, C. Trevino (2011). "Calcium channels in the development, maturation and function of spermatozoa". *Physiological Reviews*, 91, 4, 1305-1355.

Integrantes de su Grupo

Investigadores Asociados

Ignacio López González

Estudiantes de Posgrado

Ana Alicia Sánchez Tusie

Alejandra Solis López

Aura del Angel Andrade Orloff

Omar José Ramírez

Esperanza Mata Martínez

Julio Cesar Chávez Zamora

Paulina Torres Rodríguez

Personal Administrativo

Leonel Linares

Antonio Blancas Naranjo

Mario Enrique Zurita Ortega

Título Genérico de su línea de Investigación:

Dinámica y mantenimiento de regulación de la expresión genética durante el desarrollo.

El interés del grupo es la regulación de la expresión genética, epigenesis y el mantenimiento de la estabilidad del genoma en el desarrollo. Tres son las líneas principales del laboratorio. Estas son: 1) La genética molecular de factores de transcripción y reparación en *Drosophila melanogaster* como un modelo de estudio de enfermedades en humanos. 2) La caracterización de nuevos genes *trithorax*, que interaccionan con el complejo Brahma en *Drosophila*. 3) Mecanismos genéticos y epigenéticos que intervienen en el mantenimiento de la estabilidad del genoma y su relación con el cáncer. 1.-Factores de reparación y transcripción. Usando como modelo *Drosophila*, estamos trabajando en procesos fundamentales de la transcripción y reparación del DNA y la relación que hay entre defectos en estos procesos y enfermedades en humanos. El enfoque principal es entender el papel del factor de transcripción y reparación TFIIH durante el desarrollo. Mutaciones en algunos componentes de TFIIH en humanos producen los síndromes xeroderma pigmentosum, tricotodistrofia y el síndrome de Cockayne, así como cáncer. Nuestros estudios han mostrado que la mosca es un modelo único para entender algunas de las funciones fundamentales de este factor. Como ejemplo hemos podido analizar la dinámica de algunos componentes de TFIIH durante la respuesta a daño en el DNA directamente en los cromosomas. Otro aspecto importante que estamos analizando es la dinámica de los componentes del complejo TFIIH en el desarrollo temprano de *Drosophila*. Para esto estamos utilizando técnicas de Biología Celular, Biología Molecular, Bioquímica y Genética. Esto nos está permitiendo tener una visión diferente a lo que se ha propuesto a la interacción de los diferentes componentes de TFIIH. Nuestros estudios con TFIIH y *Drosophila* también están conduciendo parte de nuestro trabajo a la relación que hay entre problemas en transcripción y el envejecimiento. Así mismo, recientemente hemos encontrado un mecanismo que permite rescatar fenotipos mutantes de TFIIH en *Drosophila*, lo que nos permite sugerir una posible terapia para pacientes afectados en TFIIH. Así mismo, estamos caracterizando nuevos genes en *Drosophila* que están relacionados a síndromes en humanos y que su función parece estar ligada a la reparación de DNA y la transcripción basal. Recientemente hemos iniciado la caracterización de nuevos factores que interaccionan con TFIIH y que podrían modular sus diferentes funciones en el desarrollo. Otro de los factores que estamos estudiando y que participa en mecanismos de organización de la cromatina es el factor ATRX. Mutaciones en humanos en ATRX producen el síndrome de alfa talasemia relacionada al cromosoma X y nuestros estudios en la mosca están centrados a entender el papel de este gen durante el desarrollo. Recientemente hemos encontrado factores que interaccionan con ATRX. Uno de ellos es el factor transcripcional DREF. Hemos demostrado que tanto DREF como ATRX interaccionan a nivel genético y físico en la mosca y que esta interacción afecta la expresión de genes que son regulados por DREF. También, hemos identificado componentes que modulan la estructura de la cromatina que interaccionan con ATRX. En este momento estamos caracterizando la relevancia de estas interacciones en transcripción, mantenimiento de la estructura de la cromatina y en la estabilidad del genoma. En paralelo estamos haciendo un análisis a nivel global por medio de ChIP-seq de los lugares en los que ATRX y otros factores que interaccionan con esta proteína a nivel de toda la cromatina de la mosca. 2.-La caracterización de nuevos genes *trithorax*, que interactúan como un complejo que remodela la cromatina en *Drosophila*. Estamos interesados en estudiar la regulación de la expresión genética en eucariotes superiores con enfoques de genética molecular y próximamente bioquímicos. En particular, trabajamos con los genes homeóticos. Las funciones de algunos genes *trithorax* intervienen en la organización del genoma dentro del núcleo, así como en la disposición de los nucleosomas en regiones transcritas y no transcritas del genoma, otras funciones son desconocidas 3.- Mantenimiento de la estabilidad del genoma durante el desarrollo y su relación

con el cáncer. Múltiples mecanismos han sido seleccionados en la evolución para mantener la integridad de los cromosomas durante el desarrollo de un organismo. Muchos de estos mecanismos son epigenéticos y por lo tanto involucran a sistemas que modifican o remodelan la cromatina. Estos sistemas epigenéticos interactúan con la maquinaria de reparación del DNA. En nuestro grupo estamos estudiando cómo influye la estructura de la cromatina en los mecanismos de reparación del DNA y que factores la regulan. Usando sistemas "in vivo" analizando directamente los cromosomas de la mosca de la fruta hemos encontrado que p53 tiene un papel fundamental en la modulación de la estructura de la cromatina durante la reparación del DNA. A partir de esto hemos iniciado un proyecto que sobre la respuesta del epigenoma por daño al DNA en organismos silvestres y mutantes para diferentes factores epigenéticos y/o involucrados en la reparación del DNA. Estos estudios nos han conducido a iniciar proyectos enfocados al estudio de la dinámica de la heterocromatina como respuesta al daño en el DNA y en la transformación de una célula normal a cancerosa.

Líneas

Biología Molecular y Celular de Animales.

Publicaciones

V. Valadez, Yoshioka, Y., O. Velazquez, Kawamori, A., M. Vazquez, A. Neumann, Yamaguchi, M., M. Zurita (2011). "XNP/dATRAX interacts with DREF in the chromatin to regulate gene expression". *Nucleic Acids Res*, Oct 22. [Epub ahead of print].

Reyes-Carmona, S., V. Valadez, J. Aguilar, M. Zurita, Leon Del-Rio, A. (2011). "Trafficking and chromatin dynamics of holocarboxylase synthetase during development of *Drosophila melanogaster*". *Mol Genet Metab*, 103, 240-.

Z. Palomera, M. Zurita (2011). "Open, repair and close again: Chromatin dynamics and the response to UV-induced DNA damage". *DNA Repair (Amst)*, 10, 119-.

R. Hernandez, L. Fonseca, I. Lopez, Riesgo-Escovar, J., M.zurita, E. Reynaud (2011). "Synphilin suppresses α -synuclein neurotoxicity in a Parkinson's disease *Drosophila* model". *Genesis*, 49, 392-.

Publicaciones Selectas

Z. Palomera, A. Bucio, V. Valadez, E. Reynaud, M. Zurita (2010). "*Drosophila* p53 is required to increase the levels of the dkd4 demethylase after uv-induced dna damage to demethylate histone h3 lysine 9". *J Biol Chem*, 285, 31370-31379.

J. Aguilar, M. Fregoso, M. Herrera, E. Reynaud, Brawm, Egly, M. Zurita (2008). "P8/TTDA overexpression enhances uv-irradiation resistance and suppresses *tfiih* mutants in a tricothiodystrophy *Drosophila* Model". *PLoS Genetics*, 4, 11.

M. Zurita, J. Aguilar, E. Reynaud (2007). "From the beginning: the basal transcription machinery and onset of transcription in the early animal embryo". *Cellular and Mol. Life Sci*.

M. Fregoso, Jean-Philippe Lainé, J. Aguilar, E. Reynaud, Jean-Marc Egly, M. Zurita (2007). "Dna repair and transcriptional deficiencies caused by mutations in the *drosophila* p52 subunit of *tfiih* generate developmental defects and chromosome fragility". *Molecular Cellular Biology*, 27, 3640-3650.

J. Aguilar, V. Valadez, E. Reynaud, M. Zurita (2006). "Tfiih trafficking and its nuclear assembly during early drosophila embryo development". *Journal of Cell Science*, 119, 3866-3875.

M. Zurita, C. Merino (2003). "The transcriptional complexity of the tfiih complex.". *trends in genetics*". 19, No. 578-584.

L. Gutierrez, M. Zurita, M. Vazquez (2003). "The drosophila trithorax group gene tonalli (tna) interacts with the brahma remodeling complex and encodes an sp-ring finger protein". *Development*, 130, No. 343-354.

B. Merino, E. Reynaud, M. Vazquez, M. Zurita (2002). "DNA repair and transcriptional effects of Mutations in TFIIH in Drosophila development". *Molecular Biology of the Cell*, 13, 3246-3256.

M. Corona, Estrada, M. Zurita (1999). "Differential expression of mitochondrial genes between queens and workers during caste determination in the honey bee, *Apis mellifera*". *Journal of Experimental Biology*, 202, 929-938.

E. Reynaud, H. Lomeli, M. Vazquez, M. Zurita (1999). "Homologue of the xeroderma pigmentosum d gene product is located in euchromatic regions and has a dynamic response to uv-light-induced lesions in polytene chromosomes". *Molecular Biology of the Cell*, 10, 1191-1203.

M. Vazquez, Moore, Kennison (1999). "The trithorax group gene osa encodes an ARID-domain protein that genetically interacts with the Brahma chromatin-remodeling factor to regulate transcription". *Development*, 126, 733-742.

Integrantes de su Grupo

Investigadores Asociados

Martha Vázquez
Viviana Valadez
Denhi Schnabell

Estudiantes de Posgrado

Mariana Herrera
Zoraya Palomera
Carlos Flores
Grisel Cruz Becerra
Claudia Villicana
Mandy Juárez
Cinthya Gurrión
Juan Luis Monribot
Daniel Montero

Personal Administrativo

Carmen Muñoz
Minerva Carcaño

DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA CELULAR Y BIOCÁTÁLISIS

Francisco Gonzalo Bolívar Zapata

Título Genérico de su línea de Investigación:

Metabolismo celular e ingeniería de vías metabólicas en *E. coli*.

Se trabaja en la caracterización y modificación de las vías metabólicas centrales de la bacteria *E. coli* para analizar y comprender mejor el metabolismo central de carbono en esta bacteria, y poder redirigir el metabolismo hacia la biosíntesis de moléculas específicas.

Líneas

Microbiología Industrial.

Ingeniería y Tecnología de las Fermentaciones y del Cultivo Celular.

Publicaciones

V. Balderas, V. Hernandez, F. Bolivar, G. Gosset, A. Martinez (2011). "Adaptive Evolution of *Escherichia coli* Inactivated in the Phosphotransferase System Operon Improves Co-utilization of Xylose and Glucose Under Anaerobic Conditions". *Appl Biochem Biotechnol*, **163**, No. 4, 485-496.

A. Muñoz, G. Hernandez-Chavez, R. deAnda, A. Martinez, F. Bolivar, G. Gosset (2011). "Metabolic engineering of *Escherichia coli* for improving L: -3,4-dihydroxyphenylalanine (L: -DOPA) synthesis from glucose". *J Ind Microbiol Biotechnol*, **38**, No. 1845-1852.

Ana Joyce Muñoz, G. Hernandez-Chavez, R. deAnda, A. Martinez, F. Bolivar (2011). "Metabolic engineering of *Escherichia coli* for improving L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) synthesis from glucose". *J Ind Microbiol Biotechnol*, **38**, No. 1845-1852.

A. Baez, N. Flores, F. Bolivar, O. Ramirez (2011). "Simulation of dissolved CO₂ gradients in a scale-down system: A metabolic and transcriptional study of recombinant *Escherichia coli*". *Biotechnol J*, **6**, No. 959-.

Publicaciones Selectas

L. Olvera, A. Mendoza Vargas, N. Flores, M. Olvera, J. Sigala, G. Gosset, E. Morett, F. Bolivar (2009). "Transcription analysis of central metabolism genes in *Escherichia coli*. Possible roles of sigma38 in their expression, as a response to carbon limitation". *PLoS ONE*, **4**, No. 10, 7466-7466.

N. Flores, A. Escalante, R. de Anda, J. Baez, E. Merino, B. Franco, D. Georgellis, G. Gosset, F. Bolivar (2008). "New insights on the role of the sigma factor RpoS as revealed in *Escherichia coli* strains lacking the phosphoenolpyruvate: carbohydrate phosphotransferase system". *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnolog*, **14**, No. 176-192.

N. Flores, Sx MS. Flores, A. Escalante, R. deAnda, L. Leal, D. Georgellis, F. Bolivar (2005). "Adaptation for fast growth on glucose by differential expression of central carbon metabolism and gal regulon genes in an *Escherichia coli* strain lacking the phosphoenolpyruvate: carbohydrate phosphotransferase system". *Metabolic Engineering*, **7**, No. 70-87.

Sx MS. Flores, G. Gosset, N. Flores, A.A. de Graaf, F. Bolivar (2002). "Analysis of carbon metabolism in *Escherichia coli* strains with an inactive phosphotransferase system by ¹³C labeling and NMR spectroscopy". *Metabolic Engineering*, **4**, No. , 124-137.

Integrantes de su Grupo

Investigadores Asociados

Adelfo Escalante Lozada

Técnicos Académicos

Noemí Flores Mejía

Ramón de Anda Herrera

Estudiantes de Posgrado

Karla Martínez Gómez

César Augusto Aguilar Martínez

José Alberto Rodríguez Ruiz

Andrea Sabido Ramos

Christian Hannali Cuevas Solís

Personal Administrativo

Sonia Patricia Caro Cárdenas

Mercedes Enzaldo de la Cruz

Delia Caro Cárdenas

Aurelia González Guzmán

Enrique Galindo Fentanes

Título Genérico de su línea de Investigación:

Efectos hidrodinámicos, desarrollo y escalamiento de procesos de fermentación. Fisiología y bioprocesamiento de cultivos miceliares.

El grupo se dedica al estudio de los factores hidrodinámicos que ocurren en fermentaciones, principalmente aquellas de reología compleja, cuyas propiedades están determinadas por la presencia de polisacáridos o por biomasa de morfología filamentosa. El grupo estudia a detalle las dispersiones multifásicas que ocurren en procesos de fermentación y también estudia efectos de escalamiento y aspectos del desarrollo de bioprocesos de interés industrial usando varios modelos biológicos. En el caso de los cultivos miceliares, se llevan a cabo estudios encaminados a un mejor entendimiento de las relaciones morfología-diferenciación celular-productividad. Desarrollamos bioprocesos para la producción de agentes de control biológico en la agricultura y métodos para la cuantificación de enfermedades fúngicas en mangos. A continuación se resumen los avances más importantes en las principales áreas de estudio. **"Estudio de los problemas de mezclado en biorreactores que involucran hasta cuatro fases"** (G. Corkidi, A. Rojas, M.S. Córdova, A., D. Cuervo, J. Iguiniz, E. Galindo) . Varios procesos industriales, ambientales, minerales o petroquímicos, entre otros, involucran la dispersión de varias fases y por lo general, son sistemas altamente complejos y muy difíciles de caracterizar. Nuestro grupo de investigación, desde hace varios años se ha enfocado a la caracterización cuantitativa y dinámica de la dispersión multifásica, en tanques agitados, a nivel microscópico mediante técnicas avanzadas de análisis de imágenes, utilizando como sistema modelo un proceso tetrafásico para la producción de aromas frutales por *Trichoderma harzianum*. En este período, Diego Cuervo integró un primer borrador de su tesis de Maestría en Ciencias Bioquímicas y presentó un trabajo en el XIV Congreso Nacional de Biotecnología y Bioingeniería (Querétaro, junio 2011). Este trabajo evaluó a potencia constante, el efecto simultáneo de la biomasa y la proteína sobre la dispersión de aceite y aire utilizando la técnica de microestereoscopia. En relación al entendimiento de los mecanismos por los cuales se forman las estructuras complejas (vg. gotas de aceite conteniendo en su interior gotas de agua y/o burbujas de aire) en las dispersiones multifásicas, en colaboración con los Doctores Gabriel Corkidi y Alfonso Rojas, así como el Mtro. Arturo Pimentel, del Laboratorio de Imágenes-IBT, se ha implementado una metodología innovadora para la visualización y caracterización de algunos de los mecanismos por los cuales estas estructuras complejas se pueden formar dentro de los tanques de mezclado. En este proyecto concluyó su trabajo experimental Jacono Iñiguez, como parte de su tesis de Licenciatura en Ingeniería Química y se presentó un trabajo en el XIV Congreso Nacional de Biotecnología y Bioingeniería (Querétaro, junio 2011). Asimismo, se encuentra en la fase final de evaluación un manuscrito sometido a la revista *Chem. Eng. Res. Dsgn.* Con respecto al proceso de segmentación de las imágenes, en colaboración con el grupo de Imágenes del IBT, el Dr. Alfonso Rojas continuó trabajando en el desarrollo de algoritmos computarizados para realizar la segmentación de gotas y burbujas en forma automática de manera que la evaluación sea en una forma más rápida y menos cansada para el evaluador. Se ha integrado un manuscrito que se envió a la revista *Pattern Recognition*. **"Estudio de los principales aspectos que determinan la cantidad y las características químicas de alginatos producidos por fermentación"** (C. Peña, T. Castillo, C. Flores, M. Millán, A. García, E. Briones, S. Herrera, E. Rubio, I. Trejo y E. Galindo) (G. Espín, J. Büchs, E. Heinzle). Los alginatos son polisacáridos utilizados como agentes gelificantes y viscosificantes en las industrias de alimentos y farmacéutica. Estos biopolímeros se extraen de algas marinas pero también es posible producirlos por fermentación, usando bacterias como *Azotobacter vinelandii*. Desde hace varios años, nuestro grupo ha estado interesado en el entendimiento de los factores de la fermentación que determinan la cantidad y la calidad del alginato, con el propósito de mejorar el proceso biotecnológico y lograr eventualmente

hacerlo competitivo industrialmente. Estudios previos en nuestro grupo de investigación han demostrado que tanto el oxígeno disuelto (OD) como la velocidad de transferencia de oxígeno (VTO) juegan un papel relevante en la definición del peso molecular (PM) del alginato. Con el propósito de tener un mejor entendimiento sobre los mecanismos involucrados en el proceso de polimerización del alginato, en este período se cuantificó la expresión de genes involucrados en la polimerización: *alg8* y *alg44*; y en la depolimerización: *algL*, *alyA1*, *alyA2*, *alyA3* y *algE7*, así como en *algX* (gen cuyo producto está involucrado en el transporte del polímero en periplasma). La expresión génica se realizó mediante PCR en tiempo real y se analizaron diferentes etapas de la fermentación (fase exponencial y fase estacionaria) y diferentes condiciones de oxígeno disuelto (1 y 5%) con la cepa silvestre ATCC9046. En cultivos a TOD de 1%, donde se generó alginato de mayor PM, existió un incremento significativo en el nivel de transcripción de los genes de polimerización *alg8* y *alg44*, así como en *algX*. Por otro lado, la actividad alginasa extracelular fue hasta 5 veces mayor en los cultivos a 5% (donde el PM fue significativamente más bajo). En estas actividades han participado Celia Flores como estudiante de Doctorado y Ana Isabel Trejo como estudiante de licenciatura. Por otra parte, se continuaron los estudios relacionados con la caracterización del desempeño de cepas mutantes de *Azotobacter vinelandii*, tanto en matraces como en cultivos en fermentador bajo condiciones de oxígeno controlado. En este período se realizó la caracterización de 2 cepas mutantes productoras de PHB (polihidroxibutirato). Se encontró que es posible incidir en los rendimientos y el peso molecular del PHB, mediante la manipulación de las condiciones de aireación (en matraces y fermentadores) usando la cepa mutante OPN y OPNA, las cuales tienen modificaciones en genes involucrados en la regulación de la síntesis y polimerización del PHB. Así también se llevó a cabo la caracterización a nivel de matraz de la cepa mutante GG26, la cual tiene interrumpida la expresión de gen *nifL*, gen involucrado en el proceso de fijación de nitrógeno. El cultivo de esta cepa en condiciones de baja y alta aeración, permitieron alcanzar rendimientos y concentraciones volumétricas de PHB superiores a los observados en la cepa parental. Además, en esta misma línea de trabajo se incorporaron nuevas cepas modificadas como el caso de la GG9 y AT9, las cuales tienen afectada la producción de una molécula señal (c-di-GMP) la cual está involucrada en la polimerización del alginato. Estudios preliminares revelan que, en cultivos en matraces agitados y en fermentadores a baja tensión de oxígeno disuelto, el peso molecular es superior al que se obtiene con la cepa parental (ATCC9046). En esta línea de trabajo participaron Andrés García, como estudiante de maestría, Erika Briones y Silvia Herrera como estudiantes de licenciatura y Modesto Millán como Técnico Académico. Finalmente, en este período se continuaron los estudios relacionados con los factores que determinan la acetilación del alginato. Durante este período se determinó la influencia de la velocidad específica de crecimiento y del oxígeno disuelto sobre la producción de PHB y alginato y su acetilación. Se observó que al incrementar la velocidad de crecimiento de 0.06 a 0.1 h⁻¹ la acetilación del alginato disminuyó en un 50% y la acumulación del PHB cayó del 10 al 3%. Con base en estos resultados es posible proponer que bajo condiciones de limitación nutricional, determinada en este caso por la concentración de glucosa, la bacteria modifique la composición química del alginato, específicamente la acetilación del polímero, en respuesta a las condiciones adversas en las que se cultiva. En este proyecto han participado Tania Castillo Marengo como estudiante de doctorado y Elizabeth Rubio como estudiante de licenciatura. **"Bioprocesos con cultivos miceliares"** (L. Serrano, R. Tinoco, F. Amezcua, A. Estrada, C. Yañez, E. Galindo) (M. Trejo). El estudio de las relaciones morfología-diferenciación celular-productividad de procesos que involucran hongos filamentosos requieren de una caracterización rigurosa de la morfología y del estado metabólico de los cultivos. En este período, se estudió la producción e inducción de lacasas en cultivos de *Pleurotus ostreatus*. Las lacasas, EC 1.10.3.2. p-difenol: dioxígeno óxido-reductasa, son cuproproteínas capaces de catalizar la oxidación de compuestos xenobióticos (polifenoles, fenoles sustituidos y diaminas) mediante la reducción de oxígeno a agua. La producción de lacasas por hongos ligninolíticos de los géneros *Trametes*, *Pleurotus*, *Lentinula*, *Pycnoporus*, *Phanerochaete* y *Agaricus* ha sido ampliamente estudiada debido a la facilidad con que estos microorganismos se cultivan *in vitro* y debido a que son

excretadas al medio de cultivo. El grupo realiza estudios encaminados a incrementar significativamente la producción de lacasas por *Pleurotus ostreatus*. Durante 2011, se inició el estudio de la transcripción génica de las lacasas de *Pleurotus ostreatus* en función de la adición de medio de cultivo de cobre y/o lignina. Se lograron secuenciar tres genes y se diseñaron *primers* para el estudio transcripcional de éstos mediante qRT-PCR. Por otra parte, se llevó a cabo el estudio del escalamiento del cultivo de *Pleurotus ostreatus* para la producción de lacasas. Se encontró que, en cultivo en biorreactor, el microorganismo incrementa su crecimiento bajo condiciones de alta agitación, mientras que la producción específica se ve estimulada a baja agitación. Sin embargo, no está aún claro si estos efectos son causados directamente por el estrés hidrodinámico y/o por la transferencia de oxígeno. Se demostró que utilizando un cultivo en dos etapas (crecimiento-inducción) es posible incrementar la producción de lacasas en los cultivos. **“Desarrollo y evaluación de agentes de control biológico de enfermedades en la agricultura”** (L. Serrano, A.L. Muñoz, S. Cristiano, W. Aragón, A. Chan, M. Chi, E. Galindo) (M. Ortíz, V. Albiter) (G. Corkidi, J. Santamaría). Este proyecto pretende el desarrollo de una tecnología de proceso que permita la producción y formulación de productos de control biológico de enfermedades de cultivos agrícolas de importancia en nuestro país. Se continuó la evaluación del producto en huertos de mango del Estado de Guerrero para variedades Ataulfo y Manila. En este periodo (19 de noviembre de 2011) se otorgó la patente en México (MX 292651 B) del proceso para producir el biofungicida a base de *Rhodotorula minuta* y *Bacillus subtilis*. Por otra parte, se obtuvieron las licencias y registros respectivos ante SAGARPA y COFEPRIS, que permitirán la producción y comercialización del biofungicida. En otros aspectos del proyecto se logró lo siguiente: - El biofungicida aplicado en una plantación de papaya en Yucatán logró controlar la antracnosis de los frutos en niveles similares al testigo (fungicida químico convencional). Parte de este trabajo constituyó la tesis de licenciatura de Arianna Chan. - Se encuentra en proceso una segunda aplicación del biofungicida en campos de papaya en Yucatán, ajustando las dosis aplicadas en función de la experiencia de la primera aplicación. Parte de este trabajo constituye la tesis de licenciatura de Martha Chi. - Se llevó a cabo la identificación molecular del *Bacillus* usado como agente biofungicida. Esto formó parte de la tesis de maestría de Wendy Aragón, quien se encuentra concluyendo su trabajo experimental. La estudiante presentó este trabajo en el XIV Congreso Nacional de Biotecnología y Bioingeniería, A.C. (Querétaro, Junio de 2011). - Se está culminando la construcción de sondas moleculares específicas para la identificación del *Bacillus* (cepa 83) en campo. Los resultados hasta ahora indican que será posible discriminar molecularmente esta cepa de un fondo en donde se encuentren presentes numerosas cepas de *Bacillus* nativas. Esto también forma parte de la tesis de maestría de Wendy Aragón. - Sergio Cristiano culminó la parte experimental de su tesis de maestría y obtuvo resultados que permitieron incrementar en un orden de magnitud la concentración de *Bacillus* en el caldo de cultivo, usando como estrategia la fermentación alimentada. Ello permitirá obtener el ingrediente activo del biofungicida de una forma más eficiente. El estudiante se encuentra en la fase de escritura de su tesis de maestría y presentó parte de su trabajo en el XIV Congreso Nacional de Biotecnología y Bioingeniería, A.C. (Querétaro, Junio de 2011) Otro de los agentes de control biológico que estudiamos es *Trichoderma*. En colaboración con el M.C. Armando Carrillo del CIAD-Culiacán se han aislado cepas con potencial para el control de la fusariosis del garbanzo y del tomate. Hemos desarrollado previamente un proceso para la producción de esporas en cultivo sumergido que ha demostrado ser eficiente para todas las cepas evaluadas. Sin embargo, uno de los cuellos de botella para el desarrollo de estos productos es la baja vida de anaquel de las esporas deshidratadas mediante secado por aspersión. Los factores principales de daño celular son la alta temperatura durante el proceso de secado y los procesos de oxidación en su almacenamiento. Durante el 2011 se demostró que las esporas de *Trichoderma* son capaces de resistir el daño térmico cuando son protegidas mediante su microencapsulación. Bajo estas condiciones, el factor de daño celular que más afecta la vida de anaquel de los formulados es el estrés oxidativo.

Líneas

Microbiología Industrial.

Ingeniería y Tecnología de las Fermentaciones y del Cultivo Celular.

Recuperación y Purificación de Productos. Diseño de Equipos de Proceso y de Control.

Publicaciones

C. Pena, E. Galindo, Buchs, J. (2011). "The viscosifying power, degree of acetylation and molecular mass of the alginate produced by *Azotobacter vinelandii* in shake flasks are determined by the oxygen transfer rate". *Process Biochemistry*, **46**, No. 290.

J. Tinoco, A. Acevedo, E. Galindo, L. Serrano (2011). "Increasing *Pleurotus ostreatus* laccase production by culture medium optimization and copper/lignin synergistic induction". *J Ind Microbiol Biotechnol*, **38**, No. 531-540.

J. Lozano, E. Galindo, C. Pena (2011). "Oxygen transfer rate during the production of alginate by *Azotobacter vinelandii* under oxygen-limited and non oxygen-limited conditions". *Microb Cell Fact*, **10**, No. 13.

Publicaciones Selectas

C. Pena, Peter C. P., J. Büchs, E. Galindo (2007). "Evolution of the specific power input and oxygen transfer rate in alginate-producing cultures of *Azotobacter vinelandii* conducted in shake flasks". *Biochemical Engineering Journal*, **36**, No. 2, 73-80.

E. Galindo, C. Pena, C. Nunez, D. Segura, G. Espin (2007). "Molecular and bioengineering strategies to improve alginate and polyhydroxyalkanoate production by *Azotobacter vinelandii*". *Microb. Cell Fact.*, **6**, No. 7, 6-16.

J. Rocha, E. Galindo, L. Serrano (2007). "The influence of circulation frequency on fungal morphology: A case study considering Kolmogorov microscale in constant specific energy dissipation rate cultures of *Trichoderma harzianum*". *J. Biotechnol.*, **130**, No. 394-401.

G. Corkidi, T. Voinson, B. Taboada, S. Cordova, E. Galindo (2007). "Determination of Embedded Particles within Dispersed Elements in Multiphase Dispersions, using a 3D Micro-Stereoscopic Vision System". *Chemical Engineering Science*, **63**, No. 317-329.

A. Diaz, C. Pena, E. Galindo (2007). "The oxygen transfer rate influences the molecular mass of the alginate produced by *Azotobacter vinelandii*". *Appl. Microbiol Biotechnol.*, **76**, No. , 903-910.

G. Corkidi, K. Balderas, B. Taboada, L. Serrano, E. Galindo (2006). "Assessing mango anthracnose using a new three-dimensional image analysis technique to quantify lesions on fruit". *Plant Pathology*, **55**, No. 2, 250-257.

E. Galindo ,C.Larralde ,M.Brito ,S.Cordova ,L.Vega ,G.Corkidi (2005). "Development of advanced image-analysis techniques for the *in situ* characterization of multiphase dispersions occurring in bioreactors". *Journal of Biotechnology*, **116**, No. 61-270.

M. Patino, B. Jimenez, K. Balderas, M. Ortiz, R. Allende, A. Carrillo, E. Galindo (2005). "Pilot-scale production and liquid formulation of *Rhodotorula minuta*, a potential biocontrol agent of mango anthracnose". *Journal of Applied Microbiology*, **99**, No. 540-550.

J. Rocha, E. Galindo, L. Serrano (2005). "6-pentyl-a-pyrone production by *Trichoderma harzianum*: the influence of energy dissipation rate and its implications on fungal morphology". *Biotechnology & Bioengineering*, **91**, No. , 54-61.

M. Trujillo, Moreno, Espin, E. Galindo (2004). "The roles of oxygen and alginate-lyase in determining the molecular weight of alginate produced by *Azotobacter vinelandii*". *Microbiol Biotechnol*, **63**, No. , 742-747.

M. Hassan, G. Corkidi, E. Galindo, C. Flores, L. Serrano (2002). "Accurate and Rapid Viability Assessment of *Trichoderma harzianum* using Fluorescence-Based Digital Image Analysis". *Biotechnology and Bioengineering.*, **80**, No. 6, 677-684.

Integrantes de su Grupo

Investigadores Asociados

Leobardo Serrano
Carlos Peña

Técnicos Académicos

Ma. Soledad Córdova
Celia Flores
Modesto Millán (Honorarios)

Estudiantes de Licenciatura

Erika Briones,
Silvia Herrera, Elizabeth Rubio
Fabiola Amezcua, Armando Estrada
Jacobo Iguíniz
Ana Isabel Trejo, Diana López

Estudiantes de Posgrado

Tania Castillo
Ana Laura Muñoz
Celia Flores
Diego Cuervo
Andrés García
Sergio Cristiano

Personal Administrativo

Leticia Díaz
Juana Ferrer
Antonio Dorantes

Guillermo Gosset Lagarda

Título Genérico de su línea de Investigación:

Fisiología Microbiana e Ingeniería de Vías Metabólicas.

Nuestro grupo está interesado en el estudio y modificación de la fisiología microbiana con el propósito de generar nuevas cepas y procesos sustentables para la producción de compuestos con aplicación industrial. Nuestros principales modelos de estudio son las bacterias *Escherichia coli* y *Bacillus subtilis*, con las cuales realizamos estudios que nos están ayudando a entender los procesos celulares relacionados al transporte de fuentes de carbono, el metabolismo central, las vías de síntesis de compuestos aromáticos y la resistencia a diferentes tipos de estrés. Mediante la aplicación de las técnicas de la ingeniería genética, modificamos funciones celulares que de forma directa o indirecta alteran al metabolismo celular (ingeniería metabólica). Siguiendo esta estrategia, hemos logrado generar cepas bacterianas con la capacidad de producir a partir de azúcares simples los compuestos etanol, lactato, L-tirosina, L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), antranilato y melanina. Como parte de este esfuerzo, seguimos explorando estrategias de ingeniería metabólica para lograr mejorar el desempeño de las cepas de producción y también lograr la generación de nuevas cepas para la producción de otros compuestos de interés. Nuestro objetivo es lograr transferir vías biosintéticas de otros organismos a *E. coli* con el propósito de dotarle la capacidad de sintetizar precursores para la síntesis de polímeros biodegradables, así como de varios compuestos aromáticos de interés industrial. Como parte de nuestro interés en el desarrollo de nuevas tecnologías biológicas sustentables, hemos desarrollado procesos fermentativos de producción con las cepas que hemos generado, en los cuales logramos la acumulación de estos productos en la escala de gramos/litro. Este trabajo se complementa con estudios encaminados a generar procesos para la extracción de azúcares fermentables a partir de biomasa vegetal de deshecho. Se han desarrollado procesos para el tratamiento de lignocelulosa y durante este periodo se uso como modelo el bagazo de agave proveniente de la industria de las bebidas destiladas. Mediante procesos termoquímicos, a partir de este bagazo se han generado jarabes que contienen principalmente glucosa y pequeñas fracciones de arabinosa, los cuales con *E. coli* homoetanológica (generada por ingeniería metabólica) ha permitido generar 22 g/L de etanol en dos días y medio. Adicionalmente, con un proceso de extracción de lignina, en una combinación con ácido sulfúrico diluido y etanol, se logró reducir la recalcitrancia de la celulosa, de tal forma que ha sido posible hidrolizar enzimáticamente a la celulosa en reactores con alto contenido de sólidos y generar jarabes que contienen hasta 120 g/L de glucosa, los cuales han sido convertidos en 60 g/L de etanol en 10 horas. La integración de estas estrategias (en nuestro laboratorio y la Unidad de Escalamiento y Planta Piloto): hidrólisis termoquímica y enzimática, con la fermentación con bacterias etanológicas y levaduras, así como la destilación y deshidratación del etanol, ha permitido probar experimentalmente que es posible obtener hasta 330 L de etanol por tonelada de bagazo de agave en base seca. Este trabajo se extenderá al desarrollo de otros procesos para la extracción de azúcares y producción de etanol a partir de rastrojos de maíz, sorgo y cebada.

Líneas

Microbiología Industrial.

Biología Molecular y Bioquímica de Bacterias.

Ingeniería y Tecnología de las Fermentaciones y del Cultivo Celular.

Publicaciones

V. Balderas, V. Hernandez, F. Bolivar, G. Gosset, A. Martinez (2011). "Adaptive Evolution of *Escherichia coli* Inactivated in the Phosphotransferase System Operon Improves Co-utilization of Xylose and Glucose Under Anaerobic Conditions". *Appl Biochem Biotechnol*, 163, No. 4, 485-496.

L. Cortes, S. Carmona, A. Cervantes, M. Garcia-Euroza, G. Gosset, A. Escalante, F. Bolivar (2011). "Ingeniería de vías metabólicas en *Escherichia coli* para la producción de Shikimate como precursores para la síntesis de compuestos antivirales contra influenza". *Biotecnología y Bioingeniería*, tipo Divulgación, 15, No. 30-.

A. Muñoz, G. Hernandez-Chavez, R. de Anda, A. Martinez, F. Bolivar, G. Gosset (2011). "Metabolic engineering of *Escherichia coli* for improving L: -3,4-dihydroxyphenylalanine (L: -DOPA) synthesis from glucose". *J Ind Microbiol Biotechnol*, 38, No. , 1845-1852.

Pablos, T.E., E. Meza, LeBorgne S., O. Ramirez, G. Gosset, Lara, A.R. (2011). "Vitreoscilla hemoglobin expression in engineered *Escherichia coli*: Improved performance in high cell-density batch cultivations". *Biotechnol J*, 6, No. , 993-.

V. Tierrafria, Ramos-Aboites, H.E., G. Gosset, Barona-Gomez, F. (2011). "Disruption of the siderophore-binding *desE* receptor gene in *Streptomyces coelicolor* A3(2) results in impaired growth in spite of multiple iron-siderophore transport systems". *Microb Biotechnol*, 4, No. , 275-.

Pablos, T.E., R. Soto, E. Meza, LeBorgne S., O. Ramirez, G. Gosset, Lara, A.R. (2011). "Enhanced production of plasmid DNA by engineered *Escherichia coli* strains". *J Biotechnol*, Jun 17. [Epub ahead of print].

R. Soto, L. Caspeta, Barron, B., G. Gosset, O. Ramirez, Lara, A.R. (2011). "High cell-density cultivation in batch mode for plasmid DNA production by a metabolically engineered *E. coli* strain with minimized overflow metabolism". *Biochemical Engineering Journal*, 56, No. , 165-.

Lopes, M.S.G., G. Gosset, Rocha, R.C.S., Gomez, J. G. C., Ferreira da Silva, L. (2011). "PHB Biosynthesis in Catabolite Repression Mutant of *Burkholderia sacchari*". *Current Microbiology*, 63, No. , 319-.

Publicaciones selectas:

M. Chavez-Bejar, A. Lara, H. Lopez, G. Hernandez-Chavez, A. Martinez, O. Ramirez, F. Bolivar, G. Gosset (2008). "Metabolic engineering of *Escherichia coli* for L-tyrosine production by the expression of the genes coding for the chorismate mutase domain from native P-protein and a cyclohexadienyl dehydrogenase from *Zymomonas mobilis*". *Applied and Environmental Microbiology*, 74, 3284-3290.

A. Romero, E. Merino, F. Bolivar, G. Gosset, A. Martinez (2007). "Metabolic engineering of *Bacillus subtilis* for ethanol production: Lactate dehydrogenase plays a key role in the fermentative metabolism". *Appl. Environ. Microbiol.* 73, 5190-5198.

N. Cabrera, A. Martinez, S. Pinero, V. Lagunas, J. inoco, R. de Anda, R. Vazquez-Duhalt, F. Bolivar, G. Gosset (2006). "Expression of the *mela* gene from *Rhizobium etli* CFN42 in *Escherichia coli* and characterization of the encoded tyrosinase". *Enzyme and Microbial Technology*, 38, 779, 772-.

G. Gosset (2005). "Improvement of *Escherichia coli* production strains by modification of the phosphoenolpyruvate:sugar phosphotransferase system". *Microb Cell Fact.* 4, 14-.

J. Baez, J. Osuna, G. Hernandez-Chavez, X. Soberon, F. Bolivar, G. Gosset (2004). "Metabolic Engineering and Protein Directed Evolution Increase the Yield of L-Phenylalanine Synthesized from Glucose in *Escherichia coli*". *Biotechnology & Bioengineering*, 87, 516-524.

Integrantes de su Grupo

Investigador Asociado

Dr. Alfredo Martínez Jiménez (Inv. Asociado al Grupo, Investigador Titular B)

Técnicos Académicos

M en C Georgina Hernández-Chávez (Técnico Académico Titular B)

Q.I. Luz María Martínez Mejía (Técnico Académico Titular B)

Estudiantes de Doctorado

Cabrera Natividad

Centeno Leija Sara

Chávez Béjar María Inés

Fernández Sandoval Marco Tulio

Garibay Hernández Adriana

Meza Eugenio

Morales Sánchez Daniela

Muñoz Gutiérrez Iván

Utrilla Carreri José

Vargas Tah Ana Alejandra

Maestría

Carreón Rodríguez Ofelia Edith

Leal Reyes Laura Julieta

León Saiki Graciela Mitsue

Muñoz Arellano Ana Joyce

Sabido Ramos Andrea

Sierra Ibarra Estefanía

Licenciatura

Carrasco Karen

Heres Alan

Estancias Temporales

Longoria Hernández Adriana Margarita (Posdoctorado)

Moss Acosta Cessna Lisbeth (Asistente de Proyecto)

Trujillo Martínez Berenice (Asistente de Proyecto)

Personal administrativo

Caro Cárdenas Delia (Secretaria)

Enzaldo Cruz Mercedes (Laboratorista)

González Guzmán Aurelia (Intendente)

Agustín Lopez-Munguía Canales

Título Genérico de su línea de Investigación:

Ingeniería y tecnología de enzimas.

El interés principal del grupo se centra en los aspectos aplicados de la Biocatálisis. Desarrollamos proyectos alrededor de la (producción y caracterización de enzimas de diversos orígenes con aplicación potencial en los diversos sectores de la industria). Exploramos condiciones de reacción que permitan optimizar el funcionamiento de las enzimas con el fin de beneficiar la especificidad y la estabilidad de las mismas. Tal es el caso del uso de solventes orgánicos para ampliar la capacidad de las enzimas hidrolíticas. Analizamos aspectos fisiológicos y genéticos de diversos microorganismos, así como de estructura de proteínas que permitan resolver los problemas de disponibilidad, estabilidad y especificidad de biocatalizadores de interés industrial. Se trata de líneas de trabajo que derivan hacia la biología molecular y la ingeniería de proteínas, aunque la línea central del trabajo del grupo es la Biocatálisis. La biología molecular en nuestro grupo se ha venido consolidado a través de proyectos propios y colaboraciones en aspectos de cristalización de proteínas, modelamiento de la estructura, plegamiento de proteínas, mutación sitio dirigida, evolución dirigida, expresión de genes en diversos hospederos, etc. En buena medida aunque no de forma exclusiva, el desarrollo de esta área dentro del grupo ha girado en torno de las enzimas glicosiltransferasas (glucosil y fructosil transferasas). Hemos estudiado en los últimos años genes de glicosiltransferasas (GT) con actividades enzimáticas de interés y puesto de manifiesto la existencia de una nueva subfamilia de fructosiltransferasas (FT) multidominio en (*Leuconostoc* spp. La actividad de una FT, la levansacarasa de (*B.subtilis*), conocida como SacB, fue estudiada a partir de biocatalizadores a base de CLECS y CLEAS (cristales o enzima pura entrecruzados). Construimos mutantes basadas en cambios estructurales a nivel de los subsitios de unión a sustrato y aceptores, buscando con ello ubicar los elementos estructurales que definen la especificidad y optimizar la actividad transferasa. Así, disponemos de varias mutantes capaces de llevar a cabo la síntesis de FOS, de ser levana menos, que llevan a cabo procesos de fructosilación de moléculasceptoras, o bien que son prácticamente hidrolíticas. Por analogía con las FT multidominio se construyeron quimeras de SacB con fusiones en el C terminal que dieron lugar a proteínas con cambios importantes de especificidad tanto de reacción como de producto. De esta forma se cuenta con enzimas con capacidad para la síntesis de polímero (levana), la síntesis de fructo oligosacáridos, e incluso para la fructosilación de moléculasceptoras. Para este último fin, exploramos la capacidad para fructosilar una amplia gama de moléculas de interés para la química orgánica. Se aisló el gen que codifica para una levansacarasa bacteriana que nos ha permitido desarrollar un proceso de producción de fructo oligosacáridos de levana en un proceso en dos etapas: síntesis de levana a partir de sacarosa seguido de la hidrólisis con endolevansacarasa. Como consecuencia de todos los trabajos llevados a cabo con FTs, hemos generado conocimiento que nos permite abordar actualmente el estudio del mecanismo de síntesis de levana y los elementos estructurales que dan lugar a la hidrólisis o a la transferencia, a la síntesis de polímero u oligosacáridos, pero muy particularmente la forma en la que se lleva a cabo la reacción y el crecimiento de las cadenas de polímero. También dentro de los aspectos más aplicados de la biocatálisis analizamos el uso de enzimas para la síntesis de inulina bacteriana. Hemos realizado ensayos de producción hasta nivel de planta piloto y desarrollado un proceso para la obtención de FOS tipo inulina empleando inulinasas comerciales. En este tema estudiamos también la inulina de agave y la posibilidad de emplearla como sustrato para la obtención de FOS mediante transformación enzimática o mediante una hidrólisis ácida. Se tiene también una línea de investigación estrechamente vinculada con grupos de síntesis orgánica. Esta línea se inició hace varios años con una serie de proyectos cuyo objetivo era la transformación enzimática de la capsaicina, habiéndose logrado la síntesis de análogos cuyas propiedades tanto organolépticas como fisiológicas fueron

evaluadas, en particular un compuesto ultrapotente elaborado con ácido ricinoléico. En este mismo contexto se puso de manifiesto la actividad amidasa que presentan las lipasas bajo ciertas condiciones de reacción y con sustratos de estructuras específicas. Fuimos los primeros en reportar esta actividad de las lipasas. Actualmente hemos aprovechado las propiedades enantioselectivas de las lipasas y los métodos quimioselectivos desarrollados para establecer las condiciones adecuadas para realizar reacciones de acilación altamente quimio y enantioselectivas en moléculas bifuncionales (amino-alcoholes), todo esto sin recurrir a los métodos de protección-desprotección comúnmente utilizados en síntesis química. Igualmente hemos desarrollado un proceso de resolución de enantiómeros mediante la tecnología "easy on-easy off", mediante la cual en un solo ensayo se separan los componentes de una mezcla racémica. Finalmente, estamos sintetizando moléculas cuyas propiedades como antioxidantes han sido reconocidas en la industria alimentaria: su glicosilación para modificar algunas de sus propiedades fisiológicas y/o fisicoquímicas es también tema de nuestro interés. Actualmente se estudia el efecto de algunas de estas sustancias como inhibidores de la enzima tirosinasa.

Líneas

Ingeniería y Tecnología de Enzimas.
Biología Molecular y Bioquímica de Bacterias.
Microbiología Industrial.

Publicaciones

A. Mena, Alderete, J., S. Aguila, Marty, A., A. Miranda, A. Lopez-Munguia, E. Castillo (2011). "Enzymatic fructosylation of aromatic and aliphatic alcohols by *Bacillus subtilis* levansucrase: Reactivity of acceptors". *Journal Of Molecular Catalysis B-Enzymatic*, 70, No. 41.

A. Lopez-Munguia, Y. Hernandez, Pedraza-Chaverri, J., A. Miranda, Regla, I., Martinez, A., E. Castillo (2011). "Phenylpropanoid Glycoside Analogues: Enzymatic Synthesis, Antioxidant Activity and Theoretical Study of Their Free Radical Scavenger Mechanism". *PLoS ONE*, 6, No. e20115.

A. Avila, N. Galicia, M. E. Rodriguez, C. Olvera, A. Lopez-Munguia (2011). "Production of functional oligosaccharides through limited acid hydrolysis of agave fructans". *Food Chemistry*, 129, No. 380.

Publicaciones Selectas

A. Avila, X. Rendón, C. Olvera, F. Gonzalez, A. Peña, S. Capella, A. Lopez-Munguia (2009). "Enzymatic Hydrolysis of Fructans in the Tequila Production Process". *J Agric.Food Chem*, 57, No. , 5578-5585.

E. Castillo, Pezzotti, Navarro, A. Lopez-Munguia (2003). "Lipase-catalyzed síntesis of xylitol monoesters: solvent engineering approach". *Journal of Biotechnology*, 102, No. 251-259.

V. Olivares, A. Lopez-Munguia, C. Olvera (2003). "Molecular Characterization of Inulosucrase from *Leuconostoc citreum*: A fructosyltransferase within a Glucosyltransferase". *Journal of Bacteriology*, 185, No. 12, 3606-3612.

M. García-Garibay, A. Lopez-Munguia, E. Bárzana (2001). "Alcoholysis and reverse hydrolysis reactions in organic one-phase system with a hyperthermophilic beta-glycosidase". *Biotechnology and Bioengineering*, 69, No. 6, 627-632.

M. Reyes, E. Castillo, E. Bárzana, A. Lopez-Munguia (2001). "Capsaicin hydrolysis by *Candida antarctica* lipase". *Biotechnology Letters*, 22, No. , 1811-1814.

Integrantes de su Grupo

Investigadores Asociados

Clarita Olvera
Edmundo Castillo

Posdoctorales

Alfonso Miranda

Técnicos Académicos

Ma. Elena Rodríguez
Fernando González

Estudiantes de Licenciatura

Roberto Icken Hernández
Adriana Escobar

Estudiantes de Posgrado

Alina Moreno
Paulina Ruiz
Jaime Ricardo Porras
José Luis Campos
Anuar Said Martínez
Jorge Arturo González
Arlen Idalia Peña

Personal Administrativo

Aurelia Ocampo
Judith Uribe
Alma Tremari

Título Genérico de su línea de Investigación:

Regulación de la Expresión Genética a Nivel Global en Bacterias.

Los intereses centrales de nuestro grupo de investigación en los últimos años se han centrado en estudiar la evolución de la actividad catalítica, los mecanismos regulatorios que controlan la transcripción en bacterias, la bioremediación de metales pesados y la producción de bioelectricidad por *Geobacter sulfurreducens*. Adicionalmente, estamos enfocados al desarrollo de herramientas experimentales y analíticas de secuenciación masiva. En estas líneas nuestras estrategias han combinado el trabajo experimental con estudios bioinformáticos, principalmente en análisis de secuencias, genómica comparativa y filogenia molecular. Nuestro trabajo se apoya de manera muy importante en la información contenida en diversas bases de datos biológicos, por ejemplo de secuencias genómicas, de estructura de proteínas y de expresión genética. Utilizamos y desarrollamos diversas herramientas bioinformáticas para extraer y analizar la información relevante de dichas bases de datos. Algunas de nuestras predicciones son evaluadas experimentalmente en nuestro laboratorio y utilizamos herramientas de evolución dirigida para obtener mayor información sobre los mecanismos evolutivos que permiten a las enzimas adquirir nuevas funciones. La línea más reciente del grupo contempla proyectos de regulación global de la expresión genética en las bacterias de *E. coli* y de *Geobacter sulfurreducens*, mediante la determinación experimental de los sitios de inicio de la transcripción y de las unidades transcripcionales en ambos organismos. Estos proyectos, desarrollados en colaboración con Julio Collado y Derek Lovely, Universidad de Massachusetts, están orientados a mapear experimentalmente el mayor número de promotores, unidades transcripcionales y sitios de regulación en *E. coli* y en *G. sulfurreducens* para entender globalmente la regulación de la expresión genética. A continuación describimos brevemente los avances de algunos de nuestros proyectos. **Evolución dirigida para generar cambios de especificidad y migración catalítica de enzimas** ¿Cómo se generan nuevas actividades enzimáticas? ¿Una misma actividad enzimática puede llevarse a cabo en estructuras proteicas diferentes con el mismo tipo de catálisis? ¿Existe alguna preferencia estructural para ciertas actividades enzimáticas? ¿Es posible generar nuevas actividades con métodos de mutagénesis y selección en el laboratorio? ¿Es posible encontrar enzimas con actividades crípticas no seleccionadas naturalmente? Estas son algunas de las preguntas centrales en evolución molecular de proteínas. La gran mayoría de las proteínas contemporáneas se pueden agrupar en unas pocas centenas de familias de dominios homólogos. Esto hace evidente que las proteínas han evolucionado principalmente por duplicación y divergencia. Sin embargo, también se han identificado un gran número de proteínas que no tienen homólogos conocidos en las bases de datos. Por otra parte, el estudio de los genomas totalmente secuenciados nos da la oportunidad de analizar la fisiología y el metabolismo de un organismo en su conjunto. La experiencia acumulada en estos pocos años de la ciencia genómica sugiere que en algunos organismos operan vías metabólicas con productos codificados por genes no homólogos a los previamente reportados en nuestros organismos modelo. Esto significa que en varios organismos no se han encontrado todos los genes necesarios para las funciones que sin duda poseen, por lo que algunas actividades enzimáticas se llevan a cabo con proteínas de orígenes evolutivos diversos y en muchos casos los genes que las codifican aún no han sido identificados. Hemos propuesto que las vías de síntesis de compuestos que se requieren en concentraciones muy bajas en las células, como las vitaminas, pueden ser blancos de eventos de desplazamiento de genes. Esto es que una mutación que afecte la actividad de alguna enzima involucrada en la biosíntesis de alguna vitamina, podría ser suprimida por otra mutación que modifique a otra enzima distinta y la haga capaz de llevar a cabo la actividad perdida. Es altamente probable que, en caso de ocurrir dichas mutaciones, estas resultarían, en el mejor de los casos, en

actividades extremadamente bajas. Sin embargo, si la enzima en cuestión se expresa abundantemente, es probable que se obtengan los niveles requeridos de la vitamina. Un posterior proceso evolutivo de optimización resultaría en una enzima más eficiente. Nuestro trabajo previo nos indica que varios de los genes que participan en la biosíntesis de vitaminas se ha reinventado más de una vez en la naturaleza (Morett et al, 2003. Nature Biotechnol). Adicionalmente, hemos demostrado que un gene de *E. coli*, *yjbQ*, tiene actividad promiscua de tiamina fosfato sintasa (Morett et al, 2008. J Mol Biol). Por lo tanto, con las metodologías que disponemos de evolución dirigida ¿podemos evolucionar artificialmente a una proteína con una actividad distinta a la actividad de síntesis de vitaminas? Hasta ahora algunos grupos de investigación han logrado obtener variantes de una misma actividad enzimática, como la ampliación de la especificidad de algunas enzimas o la modificación de la estabilidad. Sólo en un muy pocos casos se ha demostrado migración catalítica por evolución dirigida e ingeniería de proteínas. En nuestra opinión, una limitante muy importante en el éxito de la migración catalítica ha sido el no contar con sistemas que nos permitan seleccionar actividades vestigiales eficientemente. Además, la generación y el número de variantes reales estudiadas ha sido limitado. Nuestros trabajos de los últimos años nos demuestran que la selección de la actividad de tiamina fosfato sintasa es un método que nos permite obtener variantes con parámetros cinéticos muy limitados. Es de suponer que si se logra modificar las propiedades catalíticas de una enzima, éstas serán muy probablemente de muy baja eficiencia. Con los sistemas convencionales de selección (resistencia a antibióticos, producción de algún amino ácido) estas variantes no tienen posibilidad de ser seleccionadas ya que se les demanda una actividad robusta desde el inicio. Además, un problema recurrente ha sido la aparición de falsos positivos, sobre todo cuando se ha utilizado resistencia a antibióticos. Estos problemas no se presentan con la selección de la complementación de actividades relacionadas a la síntesis de vitaminas. Hemos construido y caracterizado genética y fenotípicamente varias cepas de *E. coli* con remoción precisas de varios genes que participan en la síntesis de tiamina y biotina. Se concluyó el estudio de evolución dirigida de la enzima triosa fosfato isomerasa (TIM) a la actividad de tiamina fosfato sintasa (TPS). Estas enzimas catalizan reacciones muy distintas y no están relacionadas filogenéticamente, aunque ambas comparten el mismo plegamiento de barril beta-alfa8. Este estudio combinó estrategias de ingeniería de proteínas (mutagénesis dirigida hacia una región particular) con evolución dirigida (rondas de mutagénesis al azar *in vitro* con subsecuente selección para la actividad deseada). Con esta estrategia se logró evolucionar a TIM a la actividad de TPS, demostrándolo fenotípicamente por complementación, así como por medio de la determinación de la actividad enzimática *in vitro*. Como se anticipó, la actividad lograda es sin embargo varios ordenes de magnitud inferior a la de la TPS nativa, ya que es producto de un proceso limitado y prácticamente aleatorio de evolución *in vitro*. Adicionalmente, se obtuvieron las estructuras tridimensionales de dos de estas variantes, demostrando que el sitio activo es el mismo que para TIM, y que los productos de la reacción (pirofosfato y tiamina fosfato) permanecen unidos a la TIM evolucionada. Esto último es muy probable que ocasione que la actividad de TPS de esta enzima esté limitada por incapacidad de liberarse de los productos. Finalmente, se llevó a cabo un estudio de determinación de las masas moleculares de las variantes y se encontró que se resuelven en dos fracciones con una diferencia igual al pirofosfato, confirmando los resultados de difracción de rayos X. En conclusión, hemos logrado obtener migración catalítica de la enzima triosa fosfato isomerasa a la actividad de TPS. Esa conclusión está basada en estudios genéticos de complementación fenotípica, en estudios bioquímicos de la actividad de la nueva enzima, en cristalografía y en masa. Los resultados de este proyecto fueron recientemente publicados (Saab-Rincón, 2012. J Mol Biol. Trabajo en colaboración con X. Soberón, G. Saab y E. Rudiño). Con esta publicación este proyecto está concluido. Otro proyecto que está por concluir es la migración de la actividad de la carboxilesterasa de *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 a la actividad de BioH. El primer gene fue sometido a un proceso de evolución dirigida seleccionando la complementación de la auxotrofia por biotina de la cepa *deltabioH* de *E. coli*. Estas enzimas, aunque comparten un mismo plegamiento, tienen muy baja identidad de amino ácidos. Al igual que con TIM, la actividad genérica

evolucionada de la carboxylesterasa fue determinada in vitro con las proteínas mutantes purificadas. Recientemente el grupo del Dr. John Cronan, University of Illinois, USA, reportó la actividad precisa de BioH. En colaboración este grupo hemos determinado la actividad de las mutantes, observando, interesantemente, que una de ellas es indistinguible de la proteína BioH silvestre de *E. coli*. Estas proteínas tienen diferentes longitudes en sus loops, por lo que mediante evolución dirigida es posible únicamente con sustitución de amino ácidos cambiar la actividad sin afectar la longitud de los loops. Tenemos un manuscrito (Flores et al) que someteremos muy próximamente a publicación. En conclusión, las diferentes estrategias seguidas nos muestran que es posible la migración de la actividad catalítica utilizando ingeniería de proteínas y evolución dirigida con enzimas que catalizan reacciones muy distintas (TIM a TPS) o sólo con evolución dirigida con enzimas parálogas (carboxylesterasa a BioH). Estos resultados, al igual que la determinación de las capacidades de llevar a cabo reacciones promiscuas, contribuyen a nuestro conocimiento de los procesos de evolución de la actividad catalítica natural en las enzimas. Este proyecto al igual que el anterior, concluirá con la aceptación del manuscrito. **Mapeo global de inicios de transcripción y unidades transcripcionales en *E. coli* y en *G. sulfurreducens*.** Este proyecto, desarrollado en colaboración con los grupos del Dr. Julio Collado, del CCG, UNAM y el Dr. Derek Lovely, de la Universidad de Massachusetts y financiado por el NIH, USA, Department of Energy, USA y por el CONACYT, están orientados a mapear experimentalmente el mayor número de inicios de la transcripción y los límites de las unidades transcripcionales en *E. coli* y en *G. sulfurreducens* con el fin de estudiar globalmente la regulación de la expresión genética en estas bacterias. Hemos desarrollado metodologías de 5'RACE modificado y de pirosecuenciación y con ella centenas de nuevos promotores en ambas bacterias (Gama-Castro et al. 2008. Nucleic Acids Res; Mendoza-Vargas et al, 2009. PLoS ONE). Actualmente, la secuenciación masiva aplicada a la determinación de los TSSs ha extendido el campo de la regulación genética desde una perspectiva local a un nivel global a un costo relativamente reducido. Varios protocolos han sido desarrollados y optimizados en nuestro laboratorio y en otros para la preparación de bibliotecas de mRNAs, incluido uno para el enriquecimiento de los transcritos primarios, con el fin de incrementar la certeza del mapeo de los TSSs. Con estas metodologías ha sido posible obtener información nunca antes disponible, como la identificación de múltiples promotores para la expresión de un gene u operón en condiciones específicas de crecimiento, la detección de transcritos dentro de los operones y, sorprendentemente, gran abundancia de transcripción antisentido, probablemente involucrada en algunos casos en controlar la expresión genética. Hemos obtenido millones de secuencias de extremos 5' de transcritos, tanto de *E. coli*, como de *G. sulfurreducens*, provenientes de distintas condiciones de crecimiento, utilizando el equipo GAIIx de la UUSMD, UNAM. Estos datos han complementado considerablemente nuestros esfuerzos anteriores con las otras tecnologías. Por otra parte, es altamente probable que estemos detectando con estas poderosas metodologías un número importante de eventos de transcripción fortuitos, esto es fluctuaciones estocásticas en eventos de transcripción de células individuales creciendo en un mismo cultivo supuestamente uniforme. Sin duda, la célula es capaz de tolerar sin consecuencias desfavorables la mayoría de estos eventos. Adicionalmente, se ha observado que las moléculas independientes, ya sean DNA o cDNA, no son secuenciadas todas con la misma eficiencia. Más aún dentro de un transcrito, no se obtienen al mismo nivel los extremos que las regiones centrales, lo que afecta su probabilidad de ser secuenciadas. Entender estos fenómenos requiere del desarrollo de nuevas metodologías bioinformáticas que puedan corregir y eliminar falsos positivos. En este trabajo desarrollamos un procedimiento novedoso de selección de verdaderos TSSs incorporando un paso de enriquecimiento de extremos 5' trifosfatados de los mRNAs, combinado con el uso de una metodología ya reportada de eliminación de extremos 5' monofosfatados por digestión con una exonucleasa. Esta combinación nos permitió una mayor certeza en la asignación de verdaderos TSSs. Además, continuamos desarrollando una metodología bioinformática que nos permite rápidamente visualizar gráficamente y analizar los millones de datos obtenidos por experimento de secuenciación masiva de manera eficiente, eliminando el ruido metodológico. Podemos

identificar con estas herramientas los posibles promotores y sitios de unión de los diversos reguladores transcripcionales conocidos para estas dos bacterias (Gama-Castro, et al. 2011). Los resultados obtenidos nos muestran un muy elevado número de promotores, principalmente localizados en las regiones upstream de los genes, pero también dentro de ellos. La transcripción antisentido continúa siendo muy elevada pero es en estas regiones donde menos frecuentemente localizamos promotores asociados a los TSSs. Para más de 50 transcritos antisentido hemos evaluado la presencia de promotores, encontrando que sólo una fracción de ellos son funcionales, posiblemente involucrados en regulación. La expresión del resto pudiera ser fortuita. Con las metodologías desarrolladas continuaremos con el mapeo de TSSs en diferentes condiciones de crecimiento y también evaluaremos el efecto de mutaciones en reguladores y en factores transcripcionales para tener una mejor comprensión de la regulación de la expresión genética global en estas dos bacterias. Con las metodologías desarrolladas mapeamos también algunos genes del metabolismo de glucosa en *E. coli* (Olvera, et al. 2009), de colina en *P. aeruginosa* (Massimelli, et al. 2010) y del operón *assT-dsbL-dsbI* de *Salmonella enterica* serovar Typhi IMSS-1 (Gallego-Hernández, et al. 2012, Sometido a J. Bacteriol.). Estos trabajos fueron en colaboración con los grupos del Dr. Bolívar, La dra. Lisa, de la Universidad de Río Cuarto, Argentina, y del Dr. Calva, respectivamente).

Regulación de la expresión de genes relevantes involucrados en la producción de bioelectricidad y bioremediación de metales pesados en *Geobacter sulfurreducens*. En esta línea tenemos como objetivo el estudio de los mecanismos de regulación de la expresión de los genes que participan en los procesos de transferencia de electrones. Lo cual permitirá manipular estos procesos para el diseño de estrategias que nos permitan llevarlos a la práctica y emplearlos tanto en biorremediación como en la generación de energía. Los proyectos que desarrollamos actualmente son: el mapeo global de los sitios de inicio de la transcripción en *G. sulfurreducens*, la generación y caracterización de reguladores globales de la expresión genética en esta bacteria y la búsqueda de otros elementos como RNAs pequeños que nos permitan tener un panorama global de la regulación de los procesos de nuestro interés.

Bioremediación de suelos contaminados por Cr(VI). La contaminación por metales pesados es un grave problema en nuestro país, existe un número alarmante de sitios considerados como peligrosos, debido a que exceden las concentraciones permitidas, afectando suelos, cuerpos de agua superficial y mantos freáticos. El cromo hexavalente Cr(VI), se encuentra en las listas nacionales e internacionales de materiales de alta toxicidad debido a que es un contaminante ambiental muy soluble en agua, mutagénico y cancerígeno. Las tecnologías convencionales empleadas para la remediación de suelos contaminados por Cr(VI) y otros metales pesados suele realizarse mediante procesos químicos y de confinamiento, sin embargo estos métodos son poco amables con el ambiente y en ocasiones lejos de solucionar el problema lo agravan y/o trasladan de un sitio a otro generando una contaminación secundaria. En nuestro laboratorio hemos empleado la bioremediación y específicamente la bioestimulación in situ. Dicho proceso consiste en adicionar donadores de electrones al suelo o acuífero contaminado con el propósito de inducir en la microbiota existente ciertas actividades metabólicas que permitan que el Cr(VI) pueda ser biológicamente reducido a cromo insoluble o Cr(III). Como consecuencia de ello el Cr(III), se precipita e inmoviliza en el suelo generalmente en una matriz o barrera física que permite su posterior remoción. Además del aislamiento de bacterias reductoras y resistentes con capacidades metabólicas notables, las cuales estamos caracterizando actualmente.

Proyecto genómico de *Taenia solium*. Somos parte del consorcio Universitario del proyecto genómico de *T. solium*. En este año hemos continuado con la secuenciación y análisis de los datos de secuencia genómica y de expresión. Estamos en la fase final del proyecto escribiendo el manuscrito con los resultados del genoma completo.

Unidad Universitaria de Secuenciación masiva de DNA El Dr. Enrique Morett es el investigador responsable de dicha Unidad. En el 2011 se realizaron más de 20 corridas, prácticamente todas con éxito. Se dio servicio a más de 20 investigadores y se secuenciaron el equivalente de más de 80x del genoma humano. En colaboración con el Dr. Bolívar, secuenciamos y caracterizamos varias cepas de *E. coli* relevantes a su proyecto de evolución de vías metabólicas para la producción eficiente de precursores de amino

ácidos aromáticos. El trabajo esta sometido a publicación (Aguilar et al, 2012. PLoS ONE).

Líneas

Estructura, Función y Manipulación de Péptidos y Proteínas.

Bioinformática.

Biología Molecular y Bioquímica de Bacterias.

Publicaciones

Massimelli, M. J. Sanchez, D. G., Buchieri, M. V., L. Olvera, Beassoni, P. R., Schweizer, H. P., E. Morett, Lisa, A. T. (2011). "Choline catabolism, sigma(54) factor and NtrC are required for the full expression of the *Pseudomonas aeruginosa* phosphorylcholine phosphatase gene". *Microbiol Res*, 166, No. 380.

Publicaciones Selectas

M. Gama, et al (2010). "RegulonDB version 7.0: transcriptional regulation of *Escherichia coli* K-12 integrated within genetic sensory response units (Gensor Units)". *Nucleic Acids Res*, 10, 109, 1-8.

L. Olvera, A. Mendoza Vargas, N. Flores, M. Olvera, J. Sigala, A. Escalante, G. Gosset, E. Morett, F. Bolivar (2009). "Transcription analysis of central metabolism genes in *Escherichia coli*. Possible roles of sigma38 in their expression, as a response to carbon limitation". *PLoS ONE*, Investigación, 4, 10, 7526-7526.

J Collado, H Salgado, M. Gama, Veronica Jimenez-Jacinto, I.Martinez, A. Medina, L Muñiz Rascado, M. Peralta (2009). "Bioinformatics resources for the study of gene regulation in bacteria". *J Bacteriol*, 191, 23-31.

A. Mendoza Vargas, L. Olvera, M. Olvera, A. Grande, V. Jimenez, B. Taboada, L. Vega, K. Juarez, et. al. (2009). "Genome-wide identification of transcription start sites, promoters and transcription factor binding sites in *E. coli*". *PLoS ONE*, 4, 10, 7526-7526.

E. Morett, G. Saab, L. Olvera, M. Olvera, H. Flores, A. Grande, (2008). "Sensitive genome-wide screen for low secondary enzymatic activities: The YjbQ family shows Thiamin Phosphate Synthase activity". *J. Mol. Biol.*, Investigación, 376, 839-853.

M. Gama, V. Jimenez Jacinto, M. Peralta, A. Santos Zavaleta, MI Peñaloza-Spinola, B. Contreras Moreira, E. Morett, J. Collado-Vides (2008). "RegulonDB (version 6.0): gene regulation model of *Escherichia coli* K-12 beyond transcription, active (experimental) annotated promoters and Textpresso navigation". *Nucleic Acids Res*, Investigación 36, 120-124.

R L Watanabe, E. Morett, EE Vallejo (2008). "Inferring modules of functionally interacting proteins using the Bond Energy Algorithm". *BMC Bioinformatics*, 9, 25-.

A. Dago, E. Morett, (2007). "A role for the conserved GAFTGA motif of AAA transcriptional activators in sensing promoter DNA conformation". *J. Biol. Chem.*, Investigación, 282, 2, 1087-1097.

N. Avonce, A. Mendoza Vargas, E. Morett, G. Iturriaga, (2006). "Insights on Trehalose Biosynthesis Evolution". *BMC Evolutionary Biology*, Investigación, 6, 109-109.

E. Morett, (2006). "Selection for unequal densities of sigma70 promoter-like signals in different regions of large bacterial genomes". *PLoS Genet.*, Investigación, 2, 11, 185-185.

R. Ciria, C. Abreu-Goodger, E. Morett, E. Merino (2004). "GeConT: gene context analysis". *Bioinformatics*, 20, 2307-2308.

E. Morett, J. Korbil, E. Koil, G. Saab, L. Olvera, M. Olvera, S. Schmidt, B. Snel, P. Bork (2003). "Systematic discovery of analogous enzymes in thiamin biosynthesis". *Nat. Biotechnol.*, 21, 790-795.

A. Grande, A. Dago, E. Morett, (2001). "Binding of transcriptional activators to sigma 54 in the presence of the transition state analog ADP-aluminum fluoride: insights into activator mechanochemical action". *Genes Dev.*, 12, 2282-2294.

Integrantes de su Grupo

Investigadores Asociados

Dra. Katy Juárez López

Posdoctorales

Dra. Sonia Dávila Ramos

Dr. Angel Andrade (hasta Agosto 2011).

Dra Leticia Vega Alvarado, Estancia temp

Técnicos Académicos

I.Q. Leticia Olvera Rodriguez

Biol. Maricela Olvera Rodriguez

Lic. Aurora Labastida

Estudiantes de Licenciatura

Paola Saldierna (hasta Marzo 2011)

Willebaldo García

Estudiantes de Posgrado

Brenda Sánchez Sánchez

Alberto Ramos

Lizeth Soto Avila

Paloma Lara

Getzabet González

Israel Aguilar

Fernando Riveros Mckay

Martín del Castillo

Personal Administrativo

Javier Dorantes López

Delia Caro

Título Genérico de su línea de Investigación:

Ingeniería, Evolución y Plegamiento de Proteínas.

1. Optimización de enzimas para la producción de metabolitos de interés. a) Fenilalanina y Tirosina. Estamos utilizando estrategias de evolución dirigida, identificación de mutaciones importantes, mutagénesis a saturación en dichas posiciones y esquemas novedosos de mutagénesis a nivel de codón para mejorar la producción de fenilalanina y tirosina por bacterias. 2. La Prefenato deshidrogenasa de *E. coli* como reportera de dimerización de proteínas. La Corismato mutasa (AroQT) y la Prefenato deshidrogenasa (TyrA) forman la Proteína T de *E. coli*. TyrA necesita formar un homodímero para presentar actividad catalítica. Se sabe que la separación de AroQT produce una TyrA inestable, lo cual resulta en la pérdida de su actividad catalítica. Existen evidencias que indican que la estabilidad del homodímero de TyrA pudiera depender de la formación del homodímero de AroQT. Fusión del dominio B1 de la proteína G (GB1) a TyrA. La TyrA presenta actividad robusta en la fusión GB1-TyrA. Experimentos de cromatografía de exclusión molecular indican que la proteína de fusión adopta una estructura dimérica. En el contexto de la fusión GB1-TyrA, el dominio GB1 tolera sustituciones en el segundo beta-hairpin (núcleo de plegamiento de GB1). Sin embargo, el dominio GB1 no tolera sustituciones en el primer beta-hairpin de la molécula, el cual parece estar involucrado en la interfase de homodimerización de GB1 en el contexto de TyrA. Fusión de dominios de interacción con calcio (EFhands) a TyrA. Los "EFhands" son módulos estructurales compuestos por dos hélices separadas por un conector de alrededor de 12 aminoácidos. La región conectora es la responsable de posicionar los residuos involucrados en el reconocimiento de calcio. Al unirse el calcio, el motivo puede sufrir cambios conformacionales que facilitan las funciones reguladas por el calcio. Se conoce la estructura tridimensional de los motivos de unión a calcio del sitio III (SC3) y sitio IV (TH2) de troponina C. Ambos presentan conformación dimérica sólo en la presencia de calcio. Sin embargo, la afinidad por calcio de TH2 es mucho menor (1 mM) que la que presenta SC3 (0.003 mM) Construimos las fusiones TH2-TyrA y SC3-TyrA. La fusión TH2-TyrA presenta niveles elevados de actividad de TyrA. La fusión SC3-TyrA presenta niveles marginales de actividad de TyrA. Debido a la presencia de 3 residuos poco frecuentes en el módulo de interacción con calcio del dominio SC3, sustituimos dichos residuos por residuos consenso (variante SC3CONS). La construcción SC3CONS-TyrA presentó niveles elevados de actividad de TyrA. La actividad de TyrA se bloquea totalmente a concentraciones de calcio que dependen de la afinidad a calcio del módulo fusionado a TyrA. La actividad de TyrA se recupera de nuevo al eliminarse el calcio con EDTA. Fusión de hélices entrelazantes (Coiled coils) a TyrA. Las hélices entrelazantes se componen de dos o más α -hélices anfipáticas que interaccionan entre si para formar homo- o hetero-oligómeros que adoptan conformaciones paralelas o antiparalelas. Las hélices entrelazantes contienen una secuencia repetida de residuos hidrofóbicos e hidrofílicos (abcdefg). Las posiciones "a" y "d" normalmente están ocupadas por los residuos hidrofóbicos isoleucina, leucina ó valina. La hélice entrelazante GCN4 consiste de un homodímero de 31 aminoácidos que adopta principalmente un conformación paralela. GCN4 presenta repeticiones de valina y de leucina en las posiciones "a" y "d", respectivamente. GCN4 presenta una asparagina en la posición "a" que permite estabilizar la conformación paralela con respecto a la conformación antiparalela. Si GCN4 adopta la conformación antiparalela, la asparagina necesariamente quedará apareada con un residuo hidrofóbico en la posición "d" en la hélice opuesta. La fusión GCN4p1-TyrA presenta niveles elevados de actividad de deshidrogenasa. Sostituimos el residuo Asn16 de la posición "a" por residuos de Leucina, Isoleucina y Valina. Estamos evaluando la actividad de deshidrogenasa de las variantes y su estado conformacional.

Líneas

Estructura, Función y Manipulación de Péptidos y Proteínas.

Publicaciones

A. Cote, A. Perez, J. Osuna, B. Barrera, J. Charli, P. Joseph-Bravo (2011). "Creb and Sp/Kruppel response elements cooperate to control rat TRH gene transcription in response to cAMP". *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, 1809, 191.

Publicaciones Selectas

G. Flores, X. Soberon, J. Osuna (2004). "Production of a fully functional, permuted single-chain penicillin G acylase". *Protein Science*, 13, 1677-1683.

J. Osuna, J. Yanez, X. Soberon, R. Gaytan (2004). "Protein evolution by codon-based random deletions". *Nucleic Acids Research*, 32, 17, 136-.

J. Osuna, X. Soberon, E. Morett (1997). "A proposed architecture for the central domain of the bacterial enhancer-binding proteins based on secondary structure prediction and fold recognition". *Protein Science*, 6, 543-555.

E. Merino, J. Osuna, F. Bolivar, X. Soberon (1992). "A general, PCR based method for single or combinatorial oligonucleotide-directed mutagenesis on pUC/M13 vectors". *Biotechniques*, 12, 8-9.

Integrantes de su Grupo

Técnicos Académicos

Humberto Flores Soto

Estudiantes de Posgrado

Alejandra Aquino Infante

Perla Ríos Flores

Rene Porráz Mercado

Gloria Saab Rincón

Título Genérico de su línea de Investigación:

Evolución dirigida y Plegamiento de proteínas.

El interés central del grupo versa alrededor de las proteínas, al ser éstas las moléculas funcionales por excelencia no sólo en sistemas biológicos sino también en el ámbito de la biotecnología. Nuestras líneas de investigación abarcan desde investigación básica, en la que nos interesa entender las interacciones que mantienen la estabilidad de la estructura tridimensional de una proteína, a la investigación aplicada, en la que modificamos la secuencia de proteínas de interés biotecnológico para modificar propiedades tales como su estabilidad o especificidad hacia sustratos particulares. Nuestros proyectos de investigación básica pretenden incrementar el conocimiento sobre la relación estructura-función de proteínas. El dogma central de la biología establece que la secuencia de DNA codifica la secuencia primaria de una proteína, la cual a su vez contiene la información necesaria para alcanzar la estructura tridimensional que eventualmente define su función. Existen evidencias cada vez más claras de que las proteínas primigenias eran ensambles de pequeños péptidos que conjuntamente llevaban a cabo funciones diversas. La fusión de estos péptidos fue seleccionada para una mayor estabilidad y eficiencia dando lugar a las proteínas como las conocemos en la actualidad. En nuestro grupo, estamos interesados en identificar aquellos fragmentos que dentro de una estructura dada, en particular, aquellas que comparten un plegamiento de barril TIM, tienen la capacidad de plegarse independientemente. Estos fragmentos pudieran ser los elementos estructurales primigenios que dieron origen a las proteínas actuales. La identificación de estos elementos y su recombinación nos permitirán reconstruir eventos que pudieron tener lugar a lo largo de la evolución y nos permitirá también generar proteínas de novo a partir de las cuales podemos buscar funciones novedosas. Otro proyecto de investigación en el que empezamos a incursionar este año es el estudio de plegamiento aberrante en triosa fosfato isomerasa (TIM). Existen reportes que identifican ciertas regiones de esta proteína como potencialmente amiloidogénicas y de hecho se ha demostrado que fragmentos peptídicos con esas secuencias son capaces de formar fibrillas. Estamos interesados en estudiar la naturaleza de agregados que hemos observado durante la reacción de replegamiento de TIM de *Trypanosoma brucei* así como de identificar las regiones de la proteína implicadas en la agregación. Por otro lado, dentro de los proyectos de investigación aplicada, nos interesa desarrollar diversos biocatalizadores entre otros, para la producción de alquil-glucósidos. Para ello hacemos uso de técnicas de evolución dirigida, que pretende imitar el proceso de evolución natural a través de ciclos recursivos de generación de variabilidad-selección. Cada caso particular abordado con esta tecnología se enfrenta al reto de desarrollar metodología de detección de actividad en un formato de alta eficiencia para poder analizar de manera sistemática el gran número de variantes que se pueden generar.

Líneas

Estructura, Función y Manipulación de Péptidos y Proteínas.
Biología Molecular, Biología Celular y Bioquímica de Parásitos.
Ingeniería y Tecnología de Enzimas.

Publicaciones selectas

A. Ochoa, X. Soberon, F. Sanchez-Lopez, M. Arguello, G. Montero, G. Saab (2009). "Protein Design through Systematic Catalytic Loop Exchange in the $(\beta/\alpha)_8$ Fold". *J. Mol. Biol.*, 387, No. 949-964.

J. Damian, A. Moreno, A. Lopez-Munguia, X. Soberon, F. Gonzalez, G. Saab (2008). "Enhancement of the alcoholic activity of alpha-amylase AmyA from *Thermotoga maritima* MSB8 (DSM 3109) by site directed mutagenesis". *Appl. Env. Microbiol.*, 74, No. 16, 5168-5177.

G. Saab, E. Mancera, G. Montero, F. Sanchez-Lopez, X. Soberon (2005). "Generation of variability by in vivo recombination of halves of a (beta/alpha)₈ barrel protein". *Biomolecular Engineering*, 22, No. 113-120.

X. Soberon, P. Fuentes, G. Saab (2004). "In vivo Fragment Complementation of a (beta/alpha)₈ Barrel Protein: Generation of variability by recombination". *FEBS Letters*, 560, No. 1-3, 167-172.

G. Saab, V. Juarez, J. Osuna, F. Sanchez-Lopez, X. Soberon (2001). "Different Strategies to Recover the Activity of Monomeric Triosephosphate Isomerase by Directed Evolution". *Protein Engineering*, 14, No. 3, 149-155.

Integrantes de su Grupo

Técnicos Académicos

Filiberto Sánchez López

Estudiantes de Posgrado

M. en C. Juanita Yazmin Damian Almazo

M. en C. Tatiana Itzel Catalan

QBC Edson Norberto Carcamo Noriega

Posdoctorales

Dra. Azucena Eunice Jiménez Corona

Estudiantes de Posgrado

QBC Edson Norberto Carcamo Noriega

Personal Administrativo

Delia Caro

Lorenzo Segovia Forcella

Título Genérico de su línea de Investigación:

Evolución de la relación estructura función de proteínas.

Una de las metas de la biotecnología moderna es diseñar enzimas adecuadas a condiciones particulares. La ingeniería de proteínas es uno de los métodos usados para modificar las propiedades cinéticas y fisicoquímicas. Sin embargo, se necesita de mucha información a priori para poder diseñar los cambios requeridos. Hemos estado utilizando un método estadístico, llamado SCA, el cual detecta los residuos que covarían en alineamientos múltiples de familias de proteínas homólogas. Estos residuos coevolucionados están organizados espacialmente dentro de canales físicamente conectados llamados sectores, uniendo sitios distantes funcionales de gran relevancia para el proceso de plegamiento y la actividad de la proteína. Este tipo de análisis nos ha permitido identificar zonas importantes tanto para la dinámica como la función o el plegamiento de varias proteínas distintas. Estamos valiendonos de este tipo de información para tratar de generar quimeras de proteínas homólogas a la Shikimate deshidrogenasa (SDH) donde se intercambien los dominios Rossmann. El análisis de SCA nos permite ver cuáles son las redes de interacción dentro de estas proteínas y en su caso diseñar mutaciones que permiten el acoplamiento entre los dominios quiméricos. Esto permitirá entender cuáles son las posiciones que verdaderamente contribuyen a la estabilización o a la función para el diseño de enzimas con propiedades mejoradas. Estos conocimientos serán de gran utilidad para poder diseñar y construir posteriormente quimeras de novo buscando actividades no existentes en la naturaleza. Recientemente también hemos usado el SCA para identificar residuos de aminoácidos involucrados en la inhibición alostérica por tirosina de la enzima pefenato dehidratasa. La idea es diseñar mutaciones que permitan obtener enzimas que ya no sean un paso limitante en la síntesis de tirosina en E.coli. Recientemente hemos comenzado a trabajar en un nuevo sistema utilizando una enzima llamada loosenina la cual desestabiliza celulosa cristalina. En este sistema hemos construido quimeras a las cuales les hemos agregado un dominio mas, el cual parece estar involucrado en otras enzimas en la estabilización del sustrato. Este sistema tiene gran potencial biotecnológico. Adicionalmente estamos llevando a cabo varios proyectos utilizando teoría de grafos para analizar la evolución de genomas en la familia de las proteobacterias buscando definir cuales son las propiedades de conectividad de funciones del metabolismo que se ganan o pierden. De un modo similar estamos analizando cual es la distribución filogenética de enzimas involucradas en las biosíntesis de lípidos y metabolismo de ácidos nucleicos. Estos dos tipos de metabolismo parecen presentar una discordancia evolutiva con el árbol de la vida planteado hasta ahora. La búsqueda de homólogas, análogas y alternólogas no permitirá presentar una hipótesis sobre esta discordancia.

Líneas

Estructura, Función y Manipulación de Péptidos y Proteínas.

Bioinformática.

Publicaciones

N. Rivera, L. Segovia, E. Rueda (2011). "The diversity and distribution of TFs and their partner domains play an important role in the regulatory plasticity in bacteria". *Microbiology*, 157. 2308-.

D. Armenta, E. Rueda, L. Segovia (2011). "Identification of functional motions in the adenylate kinase (ADK) protein family by computational hybrid approaches". *Proteins*, 79, 1662.

R. Quiroz, C. Martinez-Anaya, Cuervo-Soto, L. I., L. Segovia, Folch-Mallol, J. L. (2011). "Loosenin, a novel protein with cellulose-disrupting activity from *Bjerkandera adusta*". *Microb Cell Fact*, 10, 8-.

Publicaciones Selectas

G. Hernandez, J. Diaz, E. Rueda, L. Segovia (2008). "The hidden universal distribution of amino acids biosynthetic networks: a genomic perspective on its origins and evolution". *Genome Biology*, 9, No. 6, 95-99.

F. Sanchez-Flores, E. Rueda, L. Segovia (2008). "Protein homology detection and fold inference through multiple alignment entropy profiles". *PROTEINS: Structure, Function, and Bioinformatics*, 70, No. , 248-256.

G. Hernandez, J. Diaz, E. Rueda, L. Segovia (2008). "The hidden universal distribution of amino acids biosynthetic networks: a genomic perspective on its origins and evolution". *Genome Biology*, 9, No. , 95-99.

J. Diaz, E. Rueda, L. Segovia (2007). "A network perspective on the evolution of metabolism by gene duplication". *Genome Biology*, 8, No. 2, 26-30.

Tomatis P.E., Rasia R.M., L. Segovia, Vila A.J. (2005). "Mimicking Natural Evolution in metallo- β -lactamases through second-shell ligand mutations". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 102, No. 39, 13761-13766.

M. Peimbert, L. Segovia (2003). "Evolutionary engineering of beta-lactamase activity on a D-Ala D-Ala transpeptidase fold". *Protein Engineering*, 16, No. 27-35.

Integrantes de su Grupo

Investigadores Asociados

Ernesto Perez Rueda
Claudia Martínez Anaya

Estudiantes de Licenciatura

Valerie Yselle de Anda
Ximena Contreras paniagua

Estudiantes de Posgrado

Jose Fernando Garcia Guevara
Viviana Escobar Sánchez
Nancy Rivera Gomez
Jesús Agustín Banda Vázquez
Dagoberto Armenta Medina

Personal Administrativo

Mario Roberto Cruz Jarillo
Juan Monroy Mendoza

Francisco Xavier Soberón Mainero

Título Genérico de su línea de Investigación:

Evolución dirigida de proteínas.

El objetivo central del grupo se refiere a la **comprensión de los procesos de evolución molecular en proteínas y al establecimiento y desarrollo de metodologías relacionadas con ellos así como su aplicación en biocatálisis**. Las proteínas son biomoléculas con un papel central en virtualmente todas las transacciones biológicas. Esto hace que resulten altamente relevantes como objetos de estudio. Las enzimas, en particular, constituyen un grupo singularmente importante de proteínas, por la diversidad e importancia de sus funciones catalíticas, que conducen todas las transformaciones químicas en los seres vivos, así como por su aplicación a la industria química, en el área conocida como biocatálisis. Durante más de dos décadas hemos contado con herramientas poderosas para la modificación de la secuencia de proteínas (mutagénesis dirigida). No obstante, la complejidad inherente a los sistemas macromoleculares mantiene como meta distante la capacidad de predecir e implementar cambios de secuencia que resulten en cambios de propiedades, tales como estabilidad, especificidad de sustrato o, incluso, modificación de la reacción química que lleva a cabo una enzima. Es cada vez más claro, por otra parte, que el proceso evolutivo, basado en variación y selección (que dio origen a la extraordinaria diversidad natural de proteínas que sustentan el fenómeno de la vida) puede ser utilizado para extender, en el laboratorio, las funciones de estas mismas proteínas. Este enfoque se conoce hoy día como evolución dirigida. Los elementos básicos para integrar una tecnología habilitadora en evolución dirigida incluyen, por una parte, las metodologías de mutagénesis, incluyendo Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR mutagénica), barajado de genes (gene shuffling, STEP) y empleo de oligonucleótidos sintéticos especiales (específicamente en esquemas que operan a nivel de codón). Trabajamos, además, en la generación de sistemas combinatorios que nos permitan hacer experimentos con números muy elevados de variantes, a pesar de la limitación de la eficiencia de transformación de *E. coli*. Nos interesa estudiar los conceptos básicos que subyacen el proceso de evolución molecular, utilizando hipótesis que surgen de nuestros resultados actuales, tales como el papel de inserciones y deleciones, la participación de módulos estructurales (especialmente las asas de los barriles TIM) y los conceptos de flexibilidad y generalidad en la catálisis realizada por las enzimas primigenias (iniciando por con proteínas con secuencias consenso, en colaboración con el grupo de Lorenzo Segovia). Por otra parte, hemos desarrollado sistemas para la selección de proteínas con atributos deseados, especialmente aquéllas que se basan en estirpes bacterianas con genes específicos eliminados. Los elementos de tecnología mencionados se han puesto en juego en el estudio de diversos sistemas enzimáticos modelo, entre los que destacan la beta-lactamasa y los barriles TIM. El otro componente fundamental de la evolución es la selección (o búsqueda, en el caso del proceso de laboratorio). En este ámbito, trabajamos con actividades de las vías de biosíntesis de aminoácidos (histidina y aminoácidos aromáticos) y de vitaminas, como esquemas de selección, y contamos con un sistema robótico para el manejo de colonias bacterianas y otro que posibilita la búsqueda de alto rendimiento en formato de placas de 96 pozos. Estas tecnologías habilitadoras puede emplearse para abordar problemas de biocatálisis con aplicación práctica, entre los que hemos abordado: la penicilino acilasa (útil en la producción de penicilinas semisintéticas), la alfa-amilasa (que juega un papel central en la producción de jarabes a partir de almidón) y las enzimas involucradas en la biosíntesis de compuestos aromáticos.

Líneas

Desarrollo y Consolidación Metodológica en Biología Molecular.
Estructura, Función y Manipulación de Péptidos y Proteínas.

Publicaciones

A. Ochoa, Barona-Gomez, F., G. Saab, Verdel-Aranda, K., F. Sanchez-Lopez, X. Soberon (2011). "Exploring the Structure-Function Loop Adaptability of a (beta/alpha)(8)-Barrel Enzyme through Loop Swapping and Hinge Variability". *J Mol Biol*, 411 143-.

Publicaciones Selectas

A. Ochoa, X. Soberon, F. Sanchez-Lopez, M. Arguello, Montero Morán, G. Saab (2009). "Protein design through systematic catalytic loop exchange (SACLE) in the (beta/alpha)(8)-fold". *J. Mol. Biol.*, 387, 949-964.

J. Damian, A. Moreno, A. Lopez-Munguia, X. Soberon, F. Gonzalez G. Saab (2008). "Enhancement of the alcoholytic activity of [alpha]-amylase AmyA from *Thermotoga maritima* MSB8 (DSM 3109) by site directed mutagenesis". *Applied and Environmental Microbiology*, 74, 5168-5177.

G. Saab, E. Mancera, F. Sanchez-Lopez, X. Soberon (2005). "Generation of variability by In vivo Recombination of halves of a (beta/alpha)8 Barrel Protein". *Biomolecular Engineering*, 22, 113-120.

J. Osuna, J. Yanez, X. Soberon, R. Gaytan (2004). "Protein evolution by codon-based random deletions". *Nucleic Acids Research*, 32, 2-8.

G. Flores, X. Soberon, J. Osuna (2004). "Production of a fully functional circularly permuted single-chain penicillin G acylase". *Protein Science*, 13, 1677-1683.

J. Baez, J. Osuna, G. Hernandez-Chavez, X. Soberon, F. Bolivar, G. Gosset (2004). "Metabolic Engineering and Protein Directed Evolution Increase the Yield of L-Phenylalanine Synthesized from Glucose in *Escherichia coli*". *Biotechnology and Bioengineering*, 87, 4, 516-524.

Integrantes de su Grupo

Investigadores Asociados

Joel Osuna Quintero

Gloria Saab Rincón

Técnicos Académicos

Filiberto Sánchez López

Humberto Flores

Estudiantes de Licenciatura

Vito Adrián Cantú

Estudiantes de Posgrado

Yossef López de los Santos

Adrián Ochoa Leyva

Personal Administrativo

Juana Ferrer

Francisco Reyes

Rafael Vázquez-Duhalt

Título Genérico de su línea de Investigación:

Biotecnología ambiental.

Sin duda, uno de los grandes retos de la humanidad en este inicio del siglo XXI es el de convertir los procesos productivos en procesos limpios y eficientes energéticamente. Por otro lado, se requerirá tener la capacidad tecnológica para restaurar los sitios dañados ambientalmente. La biotecnología tiene un papel importante que jugar en esta transformación. Nuestro trabajo de investigación está enfocado en la utilización de nuevas herramientas biotecnológicas para la prevención, control y remediación de contaminaciones ambientales. Para estos fines en el laboratorio se trabaja con herramientas metodológicas de diferentes áreas de la biotecnología, como lo son la bioingeniería, enzimología, ingeniería de proteínas, microbiología aplicada y termodinámica de solventes. El esfuerzo del laboratorio de Biotecnología Ambiental se centra en la modificación enzimática de sustancias contaminantes, principalmente hidrocarburos polinucleo aromáticos y plaguicidas. Además de investigaciones con otros compuestos hidrófobos de alto impacto ambiental, como colorantes industriales, heterocíclicos y policlorofenoles, se tiene una línea de investigación importante que explora la posibilidad de usar procesos enzimáticos en la industria del petróleo. Además, se ha iniciado una nueva línea de investigación en el área de la "Bionanotecnología", siendo el objetivo de crear materiales nanoestructurados con actividad enzimática. En este periodo se desarrollaron actividades de investigación en las siguientes líneas de investigación: 1) Estudio sobre la capacidad de las hemoproteínas como biocatalizadores en la oxidación de hidrocarburos polinucleo aromáticos. Peroxidasas de hongos ligninolíticos y chloroperoxidasa de *Caldariomyces fumago*, así como proteínas no enzimáticas, incluyendo los citocromos y hemoglobina, son usadas como biocatalizadores en la oxidación de sustancias contaminantes. 2) Estudio sobre el proceso de inactivación por peróxido de hidrógeno de las peroxidasas y el diseño genético de variantes más estables. 3) Biotecnología perolera en la biodesulfuración de fracciones del petróleo y en la transformación enzimática de los asfaltenos. Esta línea de investigación tiene como objetivo el uso de métodos biotecnológicos para la refinación y valorización del petróleo. 4) Estudio sobre la capacidad de las lacasas de hongos ligninolíticos para la oxidación de colorantes industriales, pesticidas organofosforados e hidrocarburos poliaromáticos. 5) Diseño y producción de celdas de combustible enzimáticas. 6) Transformación enzimática de materiales plásticos. 7) Dos nuevas líneas de investigación en el área de la bionanotecnología, diseño y producción de materiales nanoestructurados con actividad biocatalítica y toxicidad de nanopartículas.

Líneas

Microbiología Industrial.

Ingeniería y Tecnología de Enzimas.

Estructura, Función y Manipulación de Péptidos y Proteínas.

Biología Molecular y Celular de Hongos.

Publicaciones

J. Martínez-Ortiz, Flores R., R. Vázquez-Duhalt (2011). "Molecular design of laccase cathode for direct electron transfer in a biofuel cell". *Biosens. Bioelectron.*, 26, 2626-2631.

M. Ayala, Batista C.V., R. Vázquez-Duhalt (2011). "Heme destruction, the main molecular event during the peroxide-mediated inactivation of chloroperoxidase from *Caldariomyces fumago*". *J. Biol. Inorg. Chem.*, 16, 63-68.

S. Aguila, R. Vazquez-Duhalt, Covarrubias C., Pecchi G., Alderete J.B. (2011). "Enhancing oxidation activity and stability of iso-1-cytochrome c and chloroperoxidase by immobilization in nanostructured supports". *J. Mol. Cat. B: Enzymatic*, 70, 81-87.

C. Uribe, M. Ayala, L. Perezgazga, Naranjo L., Urbina H., R. Vazquez-Duhalt (2011). "First evidence of mineralization of petroleum asphaltene by a strain of *Neosartorya fischeri*". *Microb. Biotechnol.*, 4, 663-672.

M. Ayala, E. Hernandez-Lopez, L. Perezgazga, R. Vazquez-Duhalt (2012). "Reduced coke formation and aromaticity due to chloroperoxidase-catalyzed transformation of asphaltene from Maya crude oil". *Fuel*, 90, 245-249.

Publicaciones Selectas

V. Villa-Cruz, J. Davila, M.T. Viana, R. Vazquez-Duhalt (2009). "Effect of broccoli (*Brassica oleracea*) and its phytochemical sulforaphane in balanced diets on detoxification enzymes levels of tilapia (*Oreochromis niloticus*) exposed to a carcinogenic and mutagenic pollutant". *Chemosphere*, 74, 1145-1151.

C. Torres-Duarte, R. Roman, J. Tinoco, R. Vazquez-Duhalt (2009). "Halogenated pesticide transformation by laccase-mediator system". *Chemosphere*, 77, 687-692.

S. Aguila, R. Vazquez-Duhalt, J. Tinoco, H. Rivera, G. Pecchi, J.B. Alderete (2008). "Stereoselective oxidation of R-(+)-limonene by chloroperoxidase from *Caldariomyces fumago*". *Green Chemistry*, 10, 647-653.

M. Ayala, M.A. Pickard, R. Vazquez-Duhalt (2008). "Fungal Enzymes for environmental purposes: a molecular biology challenge". *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.*, 15, 172-180.

M. Ayala, R. Roman, R. Vazquez-Duhalt (2007). "A catalytic approach to estimate the redox potential of heme-peroxidases". *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 357, 804-808.

Integrantes de su Grupo

Investigadores Asociados

Dra. Marcela Ayala Aceves

Posdoctorales

Dr. Sergio Aguila Puente

Técnicos Académicos

Dra. Lucia Perezgasga Ciscomani

Biol. Rosa Román Miranda

Estudiantes de Licenciatura

Yusimi Carrillo Vital

Dulce María Mena Bustos

Jesús Nen García López

Liliana Jaimes Salgado

Estudiantes de Posgrado

Cristina Torres Duarte

Lorena Paulina Sánchez Sánchez

Cristina Uribe

Abraham Marcelino Vidal Limón

Edna Lorena Hernández López

Karina Jazmín Salcedo Vite

Martin Barragán Trinidad

Personal Administrativo

Leticia Díaz Aldama

Silvia Velázquez

DEPARTAMENTO DE MEDICINA MOLECULAR Y BIOPROCESOS

Alejandro Alagón Cano

Título Genérico:

Biotechnología de anticuerpos terapéuticos y diagnósticos, y toxicología aplicada.

Biotechnología de anticuerpos. Nuestro grupo está dedicado principalmente al mejoramiento de antivenenos y al desarrollo de nuevos antivenenos. El mejoramiento incluye el aumento de la potencia específica (mayor capacidad neutralizante con la menor cantidad de proteína) así como el aumento de la cobertura para específica (mayor eficacia para mayor número de especies). El desarrollo de nuevos antivenenos incluye estrategias convencionales de inmunización con venenos naturales y el uso de toxinas recombinantes. También generamos estándares utilizados para el control de producción de los antivenenos y apoyamos el desarrollo y validación de los métodos analíticos utilizados para tal objeto. Estas actividades de investigación y desarrollo han estado muy encaminadas para lograr la aprobación de los antivenenos mexicanos por organismos regulatorios internacionales, de la mano con el desarrollo de antivenenos para otras regiones geográficas (en colaboración con el Dr. Roberto Stock), por ejemplo, Europa, África y Medio Oriente. Asimismo, desarrollamos modelos animales que permitan evaluar la distribución, absorción y eliminación de venenos y antivenenos. Otro esfuerzo importante es el desarrollo de pruebas diagnósticas con anticuerpos monoclonales tanto en formato de placas de ELISA como de tiras inmunodiagnósticas.

Toxinología. La diversidad de biomoléculas en los venenos animales es enorme y los de algunas especies se conocen poco. Así, estudiamos los venenos de varias especies de serpientes de coral (alfa y beta neurotoxinas) y de arañas del género *Loxosceles* (esfingomielinasas D) y colaboramos con los Dres. Gerardo Corzo y Lourival Possani en la caracterización estructural y funcional de venenos de tarántulas (Fam. Theraphosidae),

Líneas

Línea1: Optimización e Integración de Procesos y Prototipos. Desarrollo Tecnológico.

Línea2: Estructura, Función y Manipulación de Péptidos y Proteínas.

Publicaciones

I. Archundia, de Roodt, AR, Ramos-Cerrillo B, Chippaux, JP, Olguin-Perez, L, A. Alagon, R. Stock (2011). "Neutralization of *Vipera* and *Macrovipera* venoms by two experimental polyvalent antisera: A study of paraspecificity". *Toxicon*, 57, No. , 1049-.

Publicaciones selectas

R. Stock, A. Massougbodji, A. Alagon, J.P. Chippaux (2007). "Bringing Antivenoms to Sub-Saharan Africa". *Nature Biotechnology*, 25, 2, 173-177.

R. Sanchez-Perez, A. Saralegui, A. Olivos, C. Scapolla, G. Damonte, R. Sanchez, A. Alagon, R. Stock (2005). "Entamoeba histolytica: intracellular distribution of the sec61a subunit of the secretory pathway and down-regulation by peptide nucleic acids". *Experimental Parasitology*, 109, 241-251.

Ramos-Cerrillo B, A. Olvera, G. Odell, F. Zamudio, J. Paniagua, A. Alagon, R. Stock (2004). "Genetic and enzymatic characterization of sphingomyelinase D isoforms from the North American fiddleback spiders *Loxosceles boneti* and *Loxosceles reclusa*". *Toxicon*, 44, 507-514.

R. Sanchez-Perez, A. Alagon, R. Stock (2002). "Entamoeba histolytica: Intracellular distribution of the proteasome". *Experimental Parasitology*, 102, 187-190.

R. Stock, A. Olvera, R. Sanchez, M. Ramos, A. Alagon (2001). "Inhibition of gene expression in Entamoeba histolytica with antisense peptide nucleic acid (PNA) oligomers". *Nature Biotechnology*, 19, 231-234.

Integrantes de su grupo

Técnicos Académicos

Alejandro Olvera Rodríguez

Felipe Olvera Rodríguez

Herlinda Clement Carretero

Estudiantes de Licenciatura

Eduardo Abarca Jiménez

Edgar Enrique Neri Castro

Estudiantes de Posgrado

Alejandro Carbajal Saucedo

Hilda Vázquez López

Dayanira S. Paniagua

Ariana Chávez Méndez

Irene Vergara Bahena

Melisa Bénard Valle

Guillermo de la Rosa Hernández

Arlene Calderón Corona

Personal Administrativo

Angélica Linares

Olegaria Benítez

Ricardo Mondragón

Hector M. Cardoso, Carlos Olvera y Lucía Jiménez

Baltazar Becerril Luján

Título Genérico de su línea de Investigación:

Construcción y selección de bibliotecas de anticuerpos humanos y murinos desplegados en fagos filamentosos para el aislamiento y caracterización de anticuerpos neutralizantes de venenos de alacranes del género *Centruroides*. -- Estudios de las propiedades estructurales y fibrilogénicas de las familias de cadenas ligeras lambda 3r y lambda 6a.

Actualmente se mantienen en desarrollo dos principales líneas de investigación. Por un lado, la generación de anticuerpos recombinantes humanos contra la picadura de alacranes mexicanos. Por otra parte se estudia el lado oscuro de los anticuerpos, es decir, su relación con la enfermedad conocida como amiloidosis de cadenas ligeras de anticuerpo (amiloidosis AL). La amiloidosis AL es una enfermedad sistémica asociada a la agregación de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas en forma de fibras amiloides en diferentes órganos, causando la disfunción de los mismos. Con respecto a los anticuerpos terapéuticos, logramos obtener anticuerpos específicos contra las toxinas CII1 y CII2 del alacrán *Centruroides limpidus limpidus* (la especie que habita en Morelos y Guerrero y causante de la mayoría de accidentes por picadura). Se cuenta con varios anticuerpos que neutralizan a la toxina CII1 y otros que ya tienen la capacidad de neutralizar la toxina CII2 de forma aceptable aunque no óptima aun. Recientemente hemos obtenido una variante mejorada en su afinidad por la toxina CII2, la cual está siendo evaluada en cuanto a su capacidad neutralizante. Adicionalmente, hemos logrado revertir la intoxicación de ratones a tiempos significativos de envenenamiento. Finalmente, hemos sido capaces de desarrollar diferentes formatos de anticuerpos que conservan su capacidad neutralizante. Entre estos formatos están las formas diméricas y el scAb. Estas alternativas fueron desarrolladas para contender con la posibilidad de requerir formatos que permanezcan más tiempo en el torrente sanguíneo o requieran de mayor estabilidad termodinámica. En un futuro próximo estaremos ensayando una mezcla de los mejores anticuerpos neutralizantes de las principales toxinas para determinar su capacidad neutralizante de los diferentes venenos de alacranes mexicanos. El enfoque en el estudio de la amiloidosis AL, ha sido la síntesis, expresión y caracterización de los genes que codifican para las líneas germinales tipo lambda de las familias 3 y 6 (3r y 6a), las cuales presentan una alta incidencia en la amiloidosis de cadenas ligeras. La manera en que hemos abordado este estudio es mediante la evaluación de la relación existente entre la estabilidad termodinámica de la cadena ligera y su propensión a formar fibras amiloides. De la línea germinal 6a se han generado mutantes sitio-específicas (residuos 2, 7, 8 y 25). Los resultados demuestran que esta línea germinal no es intrínsecamente amiloidogénica siendo en el proceso de hiper-mutación somática cuando se generarían los cambios que decrementan la estabilidad termodinámica. Anteriormente se había postulado que el cambio R25G promovía un cambio estructural en el CDR1 de esta línea germinal haciendo posible la existencia de dos estructuras canónicas para el mismo CDR1. Los estudios cristalográficos de ésta y otras mutantes indican que la trayectoria de la cadena principal se mantiene a pesar de que la estabilidad termodinámica sea distinta entre ellas. Además, la velocidad de la formación de fibra para 6a es máxima a la concentración de desnaturante necesaria para alcanzar el 50% de proteína desnaturada. Todo lo anterior muestra que no se requieren cambios estructurales drásticos para que las cadenas ligeras lambda 6 se agreguen en forma de fibras. En el caso de la participación del extremo amino terminal en el proceso de fibrilogénesis, hemos confirmado que la posición 7 es determinante mientras que la posición 8 sólo lo es marginalmente. En el caso del estudio de una cadena ligera amiloidogénica altamente inestable derivada de un paciente, perteneciente a la familia lambda 6 llamada AR, se generaron mutantes en las posiciones 21, 25 y 104 cambiando los residuos hacia la línea germinal ya que estos sitios podrían estar afectando la compactación del núcleo hidrofóbico. Los resultados sugieren efectivamente que se requiere un núcleo hidrofóbico compacto el cual ha sido evolutivamente optimizado. Sin embargo, no se logró

tener un efecto estabilizante de la posición 25 al regresarla hacia la línea germinal, como se podría haber esperado por los datos de la línea germinal 6a. Mediante un enfoque más racional, basado en un análisis de redes de interacción se han modificado algunos residuos cuyos efectos están siendo evaluados actualmente. Para la otra línea germinal que se está caracterizando (3r) se han generado mutantes cambiando un residuo de Cys y un Trp expuestos al solvente. La comparación de estas mutantes con otra línea germinal de la familia lambda3 (3m), sugiere que 3r es una línea germinal relativamente inestable contrastando con lo obtenido con la línea germinal 6a que resultó ser estable y poco fibrillogénica. Finalmente se han insertado mutaciones en las posiciones 7, 8, 40 y 48 de la mutante en Cys y Trp. La caracterización de estas mutantes ha permitido determinar que de manera análoga a la línea germinal 6a, el residuo 7 es determinante para la estabilidad de esta familia de cadenas ligeras. Los otros residuos han resultado ser menos importantes. Lo que hemos aprendido de esta familia es que es en general mucho más estable de la familia lambda 6. Finalmente, se determinó la estructura 3D de las variantes 3m, 3rdelta cys y 3r delta trp.

Líneas

Estructura, Función y Manipulación de Péptidos y Proteínas.

Publicaciones

L. Riaño, G. Contreras, T. Olamendi, C. Morelos, G. Corzo, L. Possani, B. Becerril (2011). "Exploiting cross-reactivity to neutralize two different scorpion venoms with one single-chain antibody fragment". *Journal of Biological Chemistry*, 286, 6143-6151.

Publicaciones Selectas

A. Hernandez, L. del Pozo, D. Fuentes, E. Ortiz, E. Rudiño, R. Sánchez, E. Horjales, B. Becerril, A. Rodríguez (2010). "A single mutation at the sheet switch region results in conformational changes favoring β -light-chain fibrillogenesis". *Journal of Molecular Biology*, 396, 280-292.

M. Medécigo, K. Manoutcharian, V. Vasilevko, T. Govezensky, M. E. Munguía, B. Becerril, A. L. Madrigal, L. Vaca, D. H. Cribbs (2010). "Novel amyloid- beta specific scFv and VH antibody fragments from human and mouse phage display antibody libraries". *Journal of Neuroimmunology*, 223, 104-114.

L. Blancas, L. Tellez, L. del Pozo, B. Becerril, J. Sanchez, D. Fernandez (2009). "Thermodynamic and kinetic characterization of a germ line human lambda 6 light chain protein". *J. Mol. Biol.*, 386, 1153-1166.

Pedraza, M, B. Becerril, C. Agundis, L. Dominguez, A. Pereyra, L. Riaño, A. Rodriguez (2009). "Analysis of B-cell epitopes from the allergen Hev b 6.02 revealed by blocking antibodies". *Mol. Immunol.*, 46, 668-676.

B. Becerril (2006). "The CDR1 of the human IVI light chains adopts a new canonical structure". *Proteins*, 62210, 122-129.

B. Becerril (2005). "A strategy for the generation of specific human antibodies by directed evolution and phage display. An example of a single-chain antibody fragment that neutralizes a major component of scorpion venom". *FEBS Journal*, 272, 2591-2601.

Integrantes de su grupo

Posdoctorales

Lidia Riaño
Rivelino Juárez

Técnicos Académicos

Timoteo Olamendi
Ernesto Ortiz
Rosalba Sanchez, Leopoldo Guereca

Estudiantes de Licenciatura

Ilse Gomez

Estudiantes de Posgrado

Santos Ramirez
Myriam Villalba
Everardo Rodriguez
Oscar Luna
Jonathan Arredondo

Personal Administrativo

Linda Solaris
Maria del Carmen Martínez
Marisol Chévez

Leonor Pérez Martínez

Título Genérico de su línea de Investigación:

Neuroinmunobiología

Estudio de los mecanismos moleculares que activan y regulan el proceso inflamatorio en el sistema nervioso central. El concepto clásico de enfermedades neurodegenerativas excluía hasta hace un tiempo, la inflamación, -proceso homeostático diseñado para proteger la integridad del organismo contra factores nocivos exógenos y endógenos- como un elemento de la enfermedad. Sin embargo, hoy es bien aceptado que la inflamación crónica causada por factores externos (patógenos, drogas, etc.) o internos (daño del tejido como resultado de traumatismo ó también referido como inflamación aséptica; o bien, una respuesta inmune descontrolada como sucede en la esclerosis múltiple), induce muerte neuronal en regiones específicas del cerebro, lo que conlleva al desarrollo de diferentes patologías como la enfermedad de Alzheimer, de Huntington, y de Parkinson, así como esclerosis amiotrófica lateral. Sin embargo, los mecanismos moleculares que controlan la inflamación en el sistema nervioso así como aquellos que llevan a la muerte neuronal en respuesta a la inflamación crónica aún se desconocen en su mayoría. Por tanto, la misión del laboratorio de neuroinmunobiología es definir los mecanismos moleculares mediante los cuales la inflamación en el sistema nervioso central propician la aparición de desórdenes neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, desde un punto de vista interdisciplinario. Para nosotros es prioritario aplicar el conocimiento generado a través de nuestras investigaciones para desarrollar nuevas estrategias biotecnológicas encaminadas al control de la enfermedad de Alzheimer y otros padecimientos neurodegenerativos como por ejemplo, la identificación de factores de riesgo y la búsqueda de moléculas que puedan contrarrestar la inflamación y/o los procesos neurodegenerativos. Mecanismos moleculares que controlan la diferenciación neuronal. El cerebro constituye la estructura más compleja dentro del cuerpo humano al poseer la mayor diversidad de tipos celulares respecto a cualquier otro órgano. Colectivamente, las células que forman el sistema nervioso expresan cerca del 80% de los genes que conforman el genoma. Sin embargo, cada tipo celular individual expresa un conjunto específico de estos genes. En este sentido, las líneas de investigación que se desarrollan en nuestro laboratorio se centran en determinar las bases moleculares que controlan la expresión de genes esenciales para la diferenciación neuronal, por lo que nos hemos enfocado en el estudio de algunos de los niveles a los que éstos pueden ser regulados -epigenético, transcripcional, post-transcripcional y traduccional. Uno de los mecanismos básicos de regulación génica es el que ejercen los factores de transcripción. Éstos son proteínas capaces de activar o reprimir la expresión de sus genes blanco al interactuar con regiones específicas del DNA, con elementos de la maquinaria basal de transcripción, con otros factores de transcripción o bien con moléculas que activan o inhiben su actividad. En este sentido, nuestro grupo ha logrado identificar a dos miembros de la familia KLFs -Klf4 y Klf10- como importantes reguladores para la expresión de ciertos fenotipos neuronales. De manera interesante, ambos factores de transcripción han sido descritos como blancos de la vía de señalización de TGF β en fenotipos no neuronales, además de que ambos regulan la expresión de sus genes blanco a través de su interacción con proteínas que modifican y/o remodelan la estructura de la cromatina como P300/CBP o SWI/SNF. Por lo que nos interesa caracterizar el mecanismo molecular por el cual Klf4 y Klf10 participan en el proceso de la diferenciación neuronal así como, identificar sus genes blanco durante el desarrollo. Por otro lado, se ha demostrado que pequeñas secuencias de RNA (~19-21 nt) llamadas miRNAs son capaces de regular negativamente a aquellos ARN mensajeros que en su 3'-UTR presenten complementariedad a éstos. Dependiendo del grado de complementariedad entre el miRNA y su RNA mensajero blanco, la represión de la expresión génica puede darse a nivel post-transcripcional a través de degradar al RNA mensajero o a nivel traduccional mediante la inhibición de la traducción del RNA mensajero en cuestión. Estudios recientes han puesto en evidencia la

relevancia de los miRNAs durante el desarrollo del sistema nervioso central de diferentes organismos a través de regular procesos como el establecimiento asimétrico de las neuronas quimiosensoriales de *C. elegans*, la diferenciación neuronal en pez cebra y la transición de precursor neural a neurona en ratón. Es por ello que en el laboratorio estamos interesados en determinar el papel de los miRNAs en el establecimiento de los fenotipos neurales hipotalámicos durante el desarrollo embrionario. Para lo cual hemos iniciado un proyecto masivo sobre la identificación de miRNAs en el desarrollo del ratón que nos permitirá explorar una nueva área sobre las señales que controlan el desarrollo del sistema nervioso. Pensamos que el estudio a detalle de las señales que participan en el desarrollo de una neurona proporcionará las bases para diferenciar células reprogramadas hacia fenotipos dañados en neuropatologías.

Líneas

Neuroinmunobiología

Publicaciones

K. Meza, David Valle-García, G. Pedraza, Perez-Martinez (2012). "Role of microRNAs in the central nervous system development and pathology". *Journal of Neuroscience Research*, 90, 1-12.

M. Diaz de leon, G. Pedraza, Perez-Martinez (2011). "In sickness and in health: the role of the methyl CpG-binding protein 2 in the Central Nervous System". *European Journal of Neuroscience*, 13, 1563-1574.

Publicaciones selectas

A. Carreon, J. Charli, Perez-Martinez (2009). "T3 differentially regulates TRH expression in developing hypothalamic neurons". *Brain Research*, 1305, 20-30.

Perez-Martinez, D. M. Jaworski (2005). "Tissue Inhibitor of metalloproteinase-2 promotes neuronal differentiation by acting as an anti-mitogenic signal". *Journal of Neuroscience Methods*, 25, 4917-4929.

M. Guerra, J. Charli, V. H. Rosales-García, G. Pedraza, Perez-Martinez (2003). "Polyethylenimine improves the transfection efficiency of primary cultures of post-mitotic rat fetal hypothalamic neurons". *Journal of Neuroscience Methods*, 127, 179-192.

M. Guerra, R. Ubieta, P. Joseph-Bravo, J. Charli, Perez-Martinez (2001). "BDNF increases the early expression of TRH mRNA in fetal TrkB+ hypothalamic neurons in primary culture". *Eur. J. Neuroscience*, 14, 483-494.

Integrantes de su grupo

Técnicos Académicos

Virginia Barajas

Estudiantes de Licenciatura

Ana Isabel Catalan Bello

Estudiantes de Posgrado

Maria del Sol Diaz de leon Guerrero

Miriam Martinez Armenta

Karla Fabiola Meza Sosa

Carlos Enrique Perez Lemus

Fabian Josue Cardenas Lara

Itzia Jimenez-ferrer Carrillo

César Javier Cortes Mendoza

Personal Administrativo

Clara Maritza Díaz

Manuel Saucedo Ramírez

María del Carmen Gante Villa

Martín Gustavo Pedraza Alva

Título Genérico de su línea de Investigación:

Neuroinmunobiología

Estudio de los mecanismos moleculares que activan y regulan el proceso inflamatorio en el sistema nervioso central. El concepto clásico de enfermedades neurodegenerativas excluía hasta hace un tiempo, la inflamación, -proceso homeostático diseñado para proteger la integridad del organismo contra factores nocivos exógenos y endógenos- como un elemento de la enfermedad. Sin embargo, hoy es bien aceptado que la inflamación crónica causada por factores externos (patógenos, drogas, etc.) o internos (daño del tejido como resultado de traumatismo ó también referido como inflamación aséptica; o bien, una respuesta inmune descontrolada como sucede en la esclerosis múltiple), induce muerte neuronal en regiones específicas del cerebro, lo que conlleva al desarrollo de diferentes patologías como la enfermedad de Alzheimer, de Huntington, y de Parkinson, así como esclerosis amiotrófica lateral. Sin embargo, los mecanismos moleculares que controlan la inflamación en el sistema nervioso así como aquellos que llevan a la muerte neuronal en respuesta a la inflamación crónica aún se desconocen en su mayoría. Por tanto, la misión del laboratorio de neuroinmunobiología es definir los mecanismos moleculares mediante los cuales la inflamación en el sistema nervioso central propician la aparición de desórdenes neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, desde un punto de vista interdisciplinario. Para nosotros es prioritario aplicar el conocimiento generado a través de nuestras investigaciones para desarrollar nuevas estrategias biotecnológicas encaminadas al control de la enfermedad de Alzheimer y otros padecimientos neurodegenerativos como por ejemplo, la identificación de factores de riesgo y la búsqueda de moléculas que puedan contrarrestar la inflamación y/o los procesos neurodegenerativos. Mecanismos moleculares que regulan la interacción patógeno-célula hospedera y el desarrollo de enfermedades infecciosas. La respuesta inmune innata es el primer mecanismo de defensa al que se enfrenta los diferentes microorganismos, patógenos o comensales, que invaden el cuerpo humano. Del mismo modo que a lo largo de la evolución el sistema inmune innato ha adquirido diferentes estrategia para contrarrestar las infecciones por patógenos, estos últimos también han adquirido diferentes mecanismos que les permiten invadir y sobrevivir en la célula huésped y así alterar la homeostasis del organismo causado como resultado final enfermedades específicas. Nosotros estamos interesados en entender como diferentes agentes patógenos subyugan la maquinaria celular del huésped para su propio beneficio, como responden a las señales emitidas por la célula huésped y como esta última responde al patógeno. El conocimiento detallado de las moléculas que participan en establecer la compleja interacción entre patógeno y hospedero permitirá identificar nuevos blancos terapéuticos para combatir las enfermedades infecciosas con un enfoque diferente al tradicional, es decir, no atacar el patógeno con drogas que al final de cuentas generaran cepas resistentes, sino bloquear las vías de señalización que el patógeno activa en la célula huésped para colonizarlo y escapar de la respuesta inmune. Específicamente estamos interesados en i) definir las vías de señalización que activa *M. tuberculosis* al interactuar con el macrófago para iniciar su colonización e inducir la expresión de citocinas que modulan negativamente la respuesta inmune y ii) entender a nivel molecular el papel que juega la MAP cinasa p38 en la resistencia a la muerte inducida por la toxina letal de *Bacillus anthracis*.

Líneas

Neuroinmunobiología

Publicaciones

M. Diaz de leon, G. Pedraza, Perez-Martinez (2011). "In sickness and in health: the role of methyl-CpG binding protein 2 in the central nervous system". *Eur J Neurosci.*, 33, 1563-.

K. Meza, Valle-Garcia, D., G. Pedraza, Perez-Martinez (2011). "Role of microRNAs in central nervous system development and pathology". *J Neurosci. Res*, Sep 15.[Epub ahead of print].

G. Pedraza, L. Merida, R. Del-Rio, N. Fierro, M. Cruz, N. Olivares, E. Melchy, V. Igras, G.A. Hollander. (2011). "CD43 regulates the threshold for T cell activation by targeting Cbl functions". *IUBMB Life*, 63, 940-.

Publicaciones selectas

Pedraza-Alva, G., Zingg, J. M., Donda, A., Pérez-Martinez, L. (2009) Estrogen receptor regulates MyoD expression by preventing AP-1 binding AP-1-mediated repression. *Biochemical and Biophysical Research Communication*. 389, 360-365.

Thornton, T. M., Pedraza-Alva, G., Deng, B., Wood, D., Aronshtam, A., Clements, J. L., Sabio, G., Davis, R. J., Mattews, D., Doble, B. and Rincón, M. (2008) Phosphorylation by p38 MAP Kinase is an alternative pathway for GSK3b inactivation. *Science*. 320, 667-670.

Pedraza-Alva, G., Koulunis, M., Charland, C., Thornton, T., Clements, J.L., Schlissel, M.S. and Rincón, M. (2006) p38 MAP kinase induces a p53-mediated G2/M cell cycle checkpoint during V(D)J recombination in early thymocyte development. *EMBO Journal*. 25, 763-773.

Del Rio, R., Rincón, M., Layseca-Espinosa, E., Fierro, N. A., Rosenstein, Y. and Pedraza-Alva, G. (2004). PKC θ is required for the activation of human T lymphocytes induced by CD43 engagement. *Biochemical and Biophysical Research Communication*. 325, 133-143.

Pedraza-Alva, G., Sawasdikosol. S., Liu Y. C., Mérida, L. B., Cruz-Muñoz M. E., Ocegura-Yañez, F., Burakoff, S. J., Rosentein, Y. (2001) Regulation of Cbl molecular interactions by the co-receptor molecule CD43 in human T cells. *The Journal of Biological Chemistry*. 276, 729-737.

Integrantes de su grupo

Posdoctorales

Dra. María de Lourdes Álvarez Arellano

Técnicos Académicos

Oswaldo López Guitérrez

Estudiantes de Licenciatura

Ana Laura Valdez Hernandez

Yaxem López Sevilla

Gabriela Figueroa Miranda

Lizzet Ortiz de ora Ortiz

Marco Antonio Rivas Pedraza

Estudiantes de Posgrado

Alan Fabricio Mendoza Peralta

Personal Administrativo

Clara Marítza Díaz Aldama

Lourival Domingos Possani Postay

Título Genérico de su línea de Investigación:

Las toxinas del veneno de alacranes: bloqueadores de canales iónicos y desarrollo de antivenenos

En los últimos 37 años mi laboratorio ha trabajado de forma preponderante varios aspectos que se refieren a los componentes del veneno de alacranes. Existen dos razones principales que motivan este estudio: la importancia médica y el interés científico. La primera es obvia por el elevado número de accidentes que ocurren anualmente (más de un cuarto de millón de personas picadas) en México y el segundo porque durante los 400 millones de la historia evolutiva de estos arácnidos ellos han tenido tiempo suficiente para desarrollar y perfeccionar ligandos moleculares que reconocen receptores específicos y blancos importantes en las áreas relacionadas con la comunicación celular. Estos componentes del veneno son usados por el alacrán para subyugar sus presas o para defenderse de atacantes. En el año de 2011 hemos continuado el estudio de los componentes tóxicos del veneno de alacranes, cuyos resultados fueron publicados en 15 artículos en revistas indizadas, dos capítulos de libro internacional, cuatro patentes de invención y seis tesis de estudiantes terminadas. Las especies Mexicanas estudiadas fueron *Centruroides noxius*, *Cetruiroides suffusus suffusus*, *Vaejovis mexicanus* y otras cinco nuevas especies: *Tityus trivittatus* de Argentina, *Rhopalurus junceus* de Cuba, *Opisthacanthus cayaporum* de Brasil, *Tityus packyurus* y *Tityus obscurus* de Colombia. Los componentes de mayor relevancia estudiados fueron algunos péptidos bloqueadores de canales de potasio (ergtoxina), sodio y calcio, los péptidos con función anti-biótica y defensinas. Esto contó con la colaboración de investigadores de mi grupo (Drs. Georgina Gurrola y Gerardo Corzo y sus respectivos estudiantes), así como de los Drs. Adolfo de Roodt de Argentina, Enzo Wanke de Italia, Elisabeth Schwartz de Brasil, Hector Valdivia de los EEUU, Muriel Delepierre del Instituto Pasteur de Paris, el estudiante Rodríguez-Ravelo de Cuba y la participación importante de los Drs. Baltazar Becerril, Lidia Riaño, Enrique Rudiño, Alejandro Alagón de nuestro Instituto, Dr. Alfredo Torres del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM, y Dr. Federico del Rio del Instituto de Química de la UNAM. Tres aspectos aplicados que ocuparon mucho tiempo y esfuerzo de nuestro grupo todavía aguardan registro de patentes para poder ser publicados posteriormente, entre los cuales está el trabajo realizado para la expresión heteróloga de toxinas del veneno de alacranes Americanos y Africanos para la producción de mejores anti-venenos, gracias a donativos otorgados por el Instituto Bioclón S.A. de C.V. y Laboratorios Silanes S.A. de C.V. y el desarrollo de una estrategia para la obtención de una vacuna en contra de la gripe aviar (en colaboración con la Dra. Susana Lopez y Dr. Baltazar Becerril) financiado por el Instituto de Ciencia y Tecnología del D.F., que realiza la posdoctorado Dra. Martha Pedraza-Escalona. Está pendiente de publicación el trabajo realizado con los péptidos inmuno-modulares, comprometidos por la UNAM con una compañía farmacéutica (patente registrada en cerca de 50 países). Así mismo, hay que resaltar el trabajo realizado con el donativo de la Fundación Bill y Melinda Gates direccionado al estudio de los péptidos bloqueadores de canales de potasio que actúan sobre las fases esporogónicas del *Plasmodium*, causador del paludismo (en colaboración con el Dr. Humberto Lanz del Instituto Nacional de Salud Pública y el Dr. Enrique Reynaud de nuestro Instituto). Otra actividad importante que en este momento estamos preparando para publicar se refiere: Al análisis del transcriptoma de glándula de veneno del alacrán *Centruroides noxius* Hoffmann, conducido por la alumna Martha Rosalía Redón Anaya, con la participación importante del Dr. Alfredo Herrera Estrella del CINVESTAV- Irapuato. Finalmente dos artículos aceptados para publicación se refieren a la clonación de toxinas específicas para canales de sodio de alacranes amazónicos *Tityus packyurus* y *Tityus obscurus* y la descripción electrofisiológica extendida del efecto de toxinas del veneno del alacrán Mexicano *Centruroides noxius* en varios sub-tipos de canales de sodio. Los capítulos de libro internacionales publicados, uno se refiere al estado

del arte en la caracterización de componentes del veneno de alacranes que será impreso por Academic Press en la segunda edición del "Handbook of Biologically Active Peptides" (en prensa) y el capítulo: "Bioquímica y biología molecular de los venenos de escorpiones de importancia médica en el Continente Americano", publicado por el Instituto Bioclón S.A. de C.V. Varias patentes de invención se presentaron a registro, las cuales se refieren a péptidos que funcionan como antibióticos, y a fragmentos de anticuerpos humanos que protegen en contra de toxinas del veneno de alacranes Mexicanos.

Publicaciones

G. Estrada-Tapia, R. Restano, E. Ortiz-Suri, L.D. Possani, G. Corzo (2011). "Addition of positive charges at the C-terminal peptide region of C_{ss}II; a mammalian scorpion peptide toxin; improves its affinity for sodium channels Nav1.6". *Peptides*, 32, 75-.

A. Rodriguez-Solis, E. Villegas, H. Satake, L.D. Possani, G. Corzo (2011). "Amino acid substitutions in an alpha-helical antimicrobial arachnid peptide affect its chemical properties and biological activity towards pathogenic bacteria but improves its therapeutic index". *Amino Acids*, 40, 61-.

B. García, F. Coronas, R. Restano, R.R. Rodriguez, L.D. Possani (2011). "Biochemical and molecular characterization of the venom from the Cuban scorpion *Rhopalurus junceus*". *Toxicon*, 58, 18-.

L. Riano, G. Contreras, T. Olamendi, C. Morelos, G. Corzo, L.D. Possani, B. Becerril (2011). "Exploiting cross-reactivity to neutralize two different scorpion venoms with one single-chain antibody fragment". *J Biol Chem*, 286, 6143-.

L. Corrales, L.D. Possani, G. Corzo (2011). "Expression systems of human beta-defensins: vectors, purification and biological activities". *Amino Acids*, tipo Investigación, 40, 5-.

GP Espino, G. Estrada-Tapia, T. Olamendi, Villegas, E., F. Zamudio, Cestele, S., L.D. Possani, G. Corzo (2011). "Isolation and molecular cloning of beta-neurotoxins from the venom of the scorpion *Centruroides suffusus suffusus*". *Toxicon*, 57, 739-.

J. Jimenez, R. Restano, V. Quintero, G. Gurrola, L.D. Possani (2011). "Recombinant expression of the toxic peptide ErgTx1 and role of Met35 on its stability and function". *Peptides*, 32, 560-.

V. Quintero, E. Ortiz-Suri, Rendon, M.R., Schwartz, E.F., B. Becerril, G. Corzo, L.D. Possani (2011). "Scorpion and spider venom peptides: Gene cloning and peptide expression". *Toxicon*, 58, 644-.

J. Canul, L. Riano, E. Rudino, B. Becerril, L.D. Possani, Torres-Larios, A. (2011). "Structural basis of neutralization of the major toxic component from the scorpion *Centruroides noxius hoffmann* by a human-derived single chain antibody fragment". *J Biol Chem*, 286, 20892-.

Camargos, T.S., R. Restano, L.D. Possani, Peigneur, S., Tytgat, J., Schwartz, C.A., de Freitas, S.M., Schwartz, E.F. (2011). "The new kappa-KTx 2.5 from the scorpion *Opisthacanthus cayaporum*". *Peptides*, 32, 1509-.

C. Hernandez-Aponte, Silva-Sanchez, J., V. Quintero, Rodriguez-Romero, A., L.D. Possani, G. Gurrola (2011). "Vejovine, a new antibiotic from the scorpion venom of *Vaejovis mexicanus*". *Toxicon*, 57, 84.

Publicaciones Selectas

de Roodt, A. R., F. I. Coronas, N. Lago, M. E. Gonzalez, R. D. Laskowicz, J. C. Beltramino, S. Saavedra, R. A. Lopez, G. Reati, M. G. Vucharchuk, E. Bazan, L. Varni, O. D. Salomon, and L. D. Possani. "General biochemical and immunological characterization of the venom from the scorpion *Tityus trivittatus* of Argentina". *Toxicon* 55[2-3], 307-319. 2010.

Gurrola, G. B., E. M. Capes, F. Z. Zamudio, L. D. Possani, and H. H. Valdivia. "Imperatoxin A, a Cell-Penetrating Peptide from Scorpion Venom, as a Probe of Ca-Release Channels/Ryanodine Receptors". *Pharmaceuticals*. (Basel) 3[4], 1093-1107. 2010.

Redaelli, E., R. Restano-Cassulini, Fuentes-Silva D., H. Clement, E. Schiavon, F. Z. Zamudio, G. Odell, A. Arcangeli, J. J. Clare, A. Alagon, Rodriguez de la Vega RC, L. D. Possani, and E. Wanke. "Target promiscuity and heterogeneous effects of tarantula venom peptides affecting Na⁺ and K⁺ ion channels". *J Biol Chem* 285[6], 4130-4142 (Correction vol 285 (17) pp 13314-13314). 2010.

Rodriguez de la Vega RC, E. F. Schwartz, and L. D. Possani. "Mining on scorpion venom biodiversity". *Toxicon* 56[7], 1155-1161. 2010.

Vandendriessche, T., T. Olamendi-Portugal, F. Z. Zamudio, L. D. Possani, and J. Tytgat. "Isolation and characterization of two novel scorpion toxins: the alpha-toxin-like CeII8, specific for Na(v)1.7 channels and the classical anti-mammalian CeII9, specific for Na(v)1.4 channels". *Toxicon* 56[4], 613-623. 2010.

Zhu, S., B. Gao, A. Aumelas, M. D. Rodriguez, H. Lanz-Mendoza, S. Peigneur, E. Diego-Garcia, M. F. Martin-Eauclaire, J. Tytgat, and L. D. Possani. "MeuTXKbeta1, a scorpion venom-derived two-domain potassium channel toxin-like peptide with cytolytic activity". *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) Proteins & Proteomics* 1804[4], 872-883. 2010.

Prestipino, G. Corzo, Romeo, Murgia, Zanardi, G. Gurrola, L.D. Possani (2009). "Scorpion toxins that block transient currents (IA) of rat cerebellum granular cells". *Toxicology Letters*, 187, 1-9.

B. García, T. Olamendi, Paniagua, Vander Walt, Dyason, L.D. Possani (2009). "Heterologous expression of a gene that codes for Pg8, a scorpion toxin from *Parabuthus granulatus* capable of generating protecting antibodies in mice". *Toxicon*, 53, 770-778.

GP Espino, L. Riano, B. Becerril, L.D. Possani (2009). "Antidotes against venomous animals: state of the art and perspectives". *J. Proteomics*, 72, 183-199.

González, E. Diego, L. Segovia, Gutiérrez, L.D. Possani (2009). "Venom from the centipede *Scolopendra viridis* Say: Purification, gene cloning and phylogenetic analysis of a phospholipase A2". *Toxicon*, 54, 8-15.

Petricевич, E. Reynaud, Hernandez-Cruz, L.D. Possani (2008). "Macrophage activation, phagocytosis and intracellular calcium oscillations induced by scorpion toxins from *Tityus serrulatus*". *Clinical and Experimental Immunology*, 154, 415-423.

G. Corzo, Papp, Varga, Barraza, GP Espino, R. Rodriguez De La Vega, Gaspar, Panyi, L.D. Possani (2008). "A selective blocker of Kv1.2 and Kv1.3 potassium channels from the venom of the scorpion *Centruroides suffusus suffusus*". *Biochemical Pharmacology*, 76, 1142-1154.

GP Espino, J. Osuna, L.D. Possani (2008). "Molecular cloning and characterization of the alphaX subunit from CD11c/CD18 horse integrin". *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 122, 326-334

E. Diego, Abdel-Mottaleb, E. Ferroni, R. Rodriguez, De La Vega, Tytgat, L.D. Possani (2008). "Cytolytic and K⁺ channel blocking activities of beta-KTx and scorpine like peptides purified from scorpion venoms". *Cellular and Molecular Life Sciences*, 65, 187-200.

Veracruz, F. Coronas, L. D. Possani (2007). "Toxin gamma from Tityus serrulatus scorpion venom plays an essential role in immunomodulation of macrophages". *Toxicon*, 50, 666-675.

Elizabeth, E. Diego, R. Rodriguez De La Vega, L.D. Possani (2007). "Transcriptome analysis of the venom gland of the Mexican scorpion Hadrurus gertschi (Arachnida: Scorpiones)". *BCM Genomics*, 8, 119, 1-12.

N. Valdez, L. Segovia, M. Corona, L.D. Possani (2007). "Sequence analysis and phylogenetic relationship of genes encoding heterodimeric phospholipases A2 from the venom of the scorpion Anuroctonus phaiodactylus". *Gene*, 396, 149-158.

Cesar, S. Roman, Patricia, F. Zamudio, F. Gomez, L.D. Possani (2007). "Proteomic analysis of the venom from the scorpion Tityus stigmurus: biochemical and physiological comparison with other Tityus species". *Comp. Biochem & Physiol*, 146, 147-157.

R. Rodriguez De La Vega, L.D. Possani (2007). "Novel paradigms on scorpion toxins that affect the activating mechanism of sodium channels". *Toxicon*, 49, 171-180.

Elisabeth, Gina, Sergio, R. Barreto, B. García, R. Rodriguez De La Vega, L.D. Possani (2007). "Wide phylogenetic distribution of Scorpine and long-chain beta-KTx-like peptides in scorpion venoms: Identification of "orphan" components". *Peptides*, 28, 31-37.

Integrantes de su grupo

Investigadores Asociados

Dra. Georgina Gurrola Briones

Dr. Gerardo Corzo Burguete

Posdoctorales

Dra. Rita Restano-Cassulini

Dra. Verónica Quintero Hernández

Dra. Maria Martha Pedraza Escalona

Técnicos Académicos

Dr. Fernando Zamudio Zuñiga

Téc. Fredy I. Coronas Valderrama

Estudiantes de Licenciatura

Rosby del Carmen Nájera Mesa

Leonel Vargas Jaime

Estudiantes de Posgrado

M. en C. Juana Maria Jimenez Vargas

M. en C. Juan Carlos Canul Tec

M. en C. Itzel Amaro Estrada

Biól. Rodolfo Rodríguez Ravelo

Lic.CG Martha Rosalia Rendon Anaya

QFB Lorenzo Sánchez Vásquez

Personal Administrativo

Biól. Cipriano Balderas Altamirano

Linda Solaris Espinosa

C.P. Carmen Martínez Segura

Otro(s) :

Posdoctorales: Dra. Lidia González Morales

Octavio Tonatiuh Ramírez Reivich

Título Genérico de su línea de Investigación:

Bioingeniería del cultivo de células de eucariotes superiores. Ingeniería de bioprocesos para la producción de proteínas recombinantes de uso terapéutico.

Los proyectos realizados en el grupo tienen como común denominador la aplicación de principios bioingenieriles a distintos bioprocesos para lograr su optimización a través de un mejor entendimiento de los fenómenos fundamentales que los rigen. Para esto nos basamos en el desarrollo y aplicación de métodos de control y monitoreo computarizado, en el diseño de reactores, así como en la biología molecular y celular de los organismos en cuestión. El objetivo es proponer estrategias racionales que puedan ser trasladadas a aplicaciones productivas, ya sea clínicas o industriales. El enfoque central del grupo es el cultivo de células de eucariotes superiores (CES) y microorganismos recombinantes que abordamos desde tres vertientes principales. La primera concierne una de las razones más importantes por las que se usan CES, que es su capacidad de realizar glicosilación similar a la presente en humanos. Dicha capacidad depende de la naturaleza de las células y de las condiciones de cultivo. Así, nos hemos enfocado a la identificación del efecto de las condiciones de cultivo en la glicosilación de anticuerpos monoclonales y de proteínas recombinantes producidas por células de insecto. Respaldados por las herramientas de la biología molecular, evaluamos el potencial de diferentes líneas celulares para realizar glicosilaciones complejas. La segunda vertiente de nuestro trabajo con CES consiste en el desarrollo de estrategias racionales de producción de proteínas multiméricas, como son las pseudopartículas virales, las que tienen un importante potencial como vacunas contra diversos virus. La tercera vertiente del estudio de CES y microorganismos aplica primordialmente la metodología del escalamiento descendente, consistente en simular en el laboratorio las condiciones prevalecientes en escalas mayores. La presencia de gradientes en cultivos de organismos recombinantes afecta el metabolismo celular, la productividad y la glicosilación de la proteína de interés. Con el objetivo de estudiar estos fenómenos, hemos diseñado fermentadores de uno y dos compartimientos para simular gradientes de oxígeno disuelto en cultivos de hibridomas, de células de insecto y de *E. coli* recombinante. Con estos últimos, estamos iniciando estudios para identificar los efectos que pueden tener diferentes condiciones de cultivo en la expresión de genes (transcriptoma) y del conjunto de proteínas celulares (proteoma). De esta forma pretendemos entender el metabolismo de la célula y proponer estrategias de escalamiento que consideren los factores críticos para el organismo y el producto. Finalmente y con el fin de aplicar los conocimientos generados en el laboratorio, hemos mantenido una estrecha relación con la industria para el desarrollo de procesos basados en cultivos de procariotes y de células de eucariotes inferiores y superiores. Destacan en esta área el desarrollo de los bioprocesos para la producción de dos proteínas humanas recombinantes, la insulina y la hormona de crecimiento.

Líneas

Ingeniería y Tecnología de las Fermentaciones y del Cultivo Celular.

Optimización e Integración de Procesos y Prototipos. Desarrollo Tecnológico.

Recuperación y Purificación de Productos. Diseño de Equipos de Proceso y de Control.

Publicaciones

R. Soto, L. Caspeta, Barron, B., G. Gosset, O. Ramirez, Lara, A. R. (2011). "High cell-density cultivation in batch mode for plasmid DNA production by a metabolically engineered *E. coli* strain with minimized overflow metabolism". *Biochemical Engineering Journal*, 56 165-.

Pablos, T. E., E. Meza, Le Borgne S., O. Ramirez, G. Gosset, Lara, A. R. (2011). "Vitreoscilla hemoglobin expression in engineered *Escherichia coli*: Improved performance in high cell-density batch cultivations". *Biotechnol J*, 6, 993-.

A. Baez, N. Flores, F. Bolivar, O. Ramirez (2011). "Simulation of dissolved CO₂ gradients in a scale-down system: A metabolic and transcriptional study of recombinant *Escherichia coli*". *Biotechnol J*, 6, 959-.

Pablos, T. E., R. Soto, E. Meza, LeBorgne S., O. Ramirez, G. Gosset, Lara, A. R. (2011). "Enhanced production of plasmid DNA by engineered *Escherichia coli* strains". *J Biotechnol*, Jun 17. [Epub ahead of print].

Valdez-Cruz, N. A., O. Ramirez, Trujillo-Roldan, M. A. (2011). "Molecular responses of *Escherichia coli* caused by heat stress and recombinant protein production during temperature induction". *Bioengineered Bugs*, 2, 105-.

W. Rodriguez, Tyo, K. E., Nielsen, J., O. Ramirez, L. Palomares (2011). "Molecular and process design for rotavirus-like particle production in *Saccharomyces cerevisiae*". *Microb Cell Fact*, 10, 33-.

G. Plascencia, Y. Mena, R. Castro, J. Fabia, O. Ramirez, L. Palomares (2011). "Strategies for the purification and characterization of protein scaffolds for the production of hybrid nanobiomaterials". *J Chromatogr. B Analyt. Technol Biomed Life Sci*, 879, 1105-.

L. Gallo, O. Ramirez, L. Palomares (2011). "Intracellular localization of adeno-associated viral proteins expressed in insect cells". *Biotechnol Prog.*, 27, 483-.

A. Lara, I. Knabben, L. Regenstein, J. Sassi, L. Caspeta, O. Ramirez, J. Büchs (2011). "Comparison of Oxygen Enriched Air vs. Pressure Cultivations to Increase Oxygen Transfer and to Scale-Up Plasmid DNA Production Fermentations". *Engineering Life Sciences*, 11, 382-386.

G. Plascencia, L. Palomares, O. Ramirez (2011). "Síntesis y Ensamblaje de Nonomateriales usando Proteínas Virales como Templados". *BioTecnología*, 1-26.

Publicaciones selectas

A. Lara, M. Vazquez-Limon, G. Gosset, F. Bolivar, A. Lopez-Munguia, O. Ramirez, (2006). "Engineering *Escherichia coli* to Improve Culture Performance and Reduce Formation of by-Products During Recombinant Protein Production under Transient Intermittent Anaerobic Conditions". *Biotechnology & Bioengineering*, 94, 6, 1164-1175.

R. deAnda, A. Lara, Z. Hernandez, V. Hernandez, G. Gosset, F. Bolivar, O. Ramirez, (2006). "Replacement of the Glucose Phosphotransferase Transport System by Galactose Permease Reduces Acetate Accumulation and Improves Process Performance of *Escherichia coli* for Recombinant Protein Production without Impairment of Growth Rate". *Metabolic Engineering*, 8, 281-290.

E. Sandoval, G. Gosset, F. Bolivar, O. Ramirez, (2005). "Culture of *Escherichia coli* under dissolved oxygen gradients simulated in a two-compartment scale-down system: Metabolic response and production of recombinant proteins". *Biotechnology and Bioengineering*, 89, 4, 453-463.

Y. Mena, O. Ramirez, L. Palomares, (2005). "Quantification of rotavirus-like particles by gel permeation chromatography". *Journal of Chromatography B*, 824, 267-276.

J. Serrato, L. Palomares, A. Meneses, O. Ramirez, (2004). "Heterogeneous conditions in dissolved oxygen affect N-glycosylation but not productivity of a monoclonal antibody in hybridoma cultures". *Biotechnology and Bioengineering*, 88, 2, 176-188.

L. Palomares, S. Lopez-Charreton, O. Ramirez, (2002). "Strategies for Manipulating the Relative Concentration of Recombinant Rotavirus Structural Proteins During Simultaneous Production by Insect Cells". *Biotechnology and Bioengineering*, 78, 6, 635-644.

A. Meneses, Mendonca, Merchant, Covarrubias, O. Ramirez (2001). "Comparative characterization of cell death between Sf-9 insect cells and hybridoma cultures". *Biotechnology and Bioengineering*, 72, 4, 324-331.

Integrantes de su grupo

Investigadores Asociados

Laura Alicia Palomares Aguilera
Alvaro Raúl Lara Rodríguez (*) Invitado

Posdoctorales

Germán Plascencia Villa
Angélica Meneses Acosta (sabático)

Técnicos Académicos

Zoila Vanessa Hernández Rodríguez
Ana Ruth Pastor Flores
Martha Alicia Contreras Ordoñez

Estudiantes de Licenciatura

Abimael Omar Lima Suarez
Azalia Estrella Sánchez Cruz
Nahandi Aramen Yépez Sánchez
Beatriz Iotatzin Ríos de Anda

Estudiantes de Posgrado

David Zuloaga Rave
Cuitláhuac Chávez Peña
Liliana Carreño Fuentes
William Alfonso Rodriguez Limas
Lili Esmeralda Gallo Ramírez
Itzcóatl Arturo Gómez Aquino
Mabel Rodríguez González
Ricardo Martin Castro Acosta

Personal Administrativo

Alma Tremari Rocas
Juana Ferrer Fuentes
Karin Levy Popp

Otro(s) :

T.A6 Gheorghe M. Borja Zamfir (desde oct. 2011)

Yvonne Jane Rosenstein Azoulay

Título Genérico de su línea de Investigación:

Activación y regulación de la respuesta inmune

El trabajo de nuestro grupo se reparte en dos grandes temas: i) entender los procesos a través de los cuales CD43 participa en la percepción que tiene una célula de su medio ambiente y ii) identificación de péptidos antimicrobianos con funciones inmunoregulatoras. La molécula CD43 es una glicoproteína transmembranal tipo I expresada por todas las células del sistema inmune. Por su abundancia -se ha calculado que recubre aproximadamente el 20% de la superficie celular- y estructura alargada y rígida, CD43 es probablemente una de las moléculas que establece los primeros contactos y que, a través de la interacción específica con su(s) ligando(s), participa de manera importante en la toma de decisiones de la célula. Si bien hasta hace poco su expresión se consideraba exclusiva de células del sistema inmune, varios estudios documentan la expresión de CD43 en riñón, cerebro e intestino. Interesantemente, también se ha encontrado en ciertos tipos de tumores. Nuestro interés general es entender los procesos a través de los cuales CD43 participa en la percepción que tiene una célula de su medio ambiente y como traduce esta percepción en señales intracelulares que ultimadamente impactaran la respuesta celular. Ultimadamente estos estudios están enfocados a desarrollar herramientas para manipular la respuesta inmune y combatir con mayor éxito el desarrollo de tumores que son CD43+. CD43 es una proteína multifuncional. Esta molécula regula las interacciones célula-célula, afectando la capacidad migratoria de las células linfoides, modulando la contracción de la respuesta inmune y proporcionando señales de activación a la célula. Para llevar a cabo cada una de estas funciones se piensa que requiere de la interacción con alguno de sus múltiples ligandos, aunque se sabe muy poco acerca de las funciones celulares que se regulan en respuesta a las señales producidas por la interacción de CD43 con sus ligandos. Identificamos a ICAM-1, un ligando de integrinas leucocitarias, como uno de los ligandos de CD43. Galectina-1, Seroalbumina humana (HSA), Siglec-1 y Selectina-E así como las moléculas MHC clase I también han sido identificadas como contra-receptores de CD43. Los resultados que hemos obtenido del estudio de la interacción de CD43 con HSA indican que esta interacción promueve sobrevivencia en linfocitos T, al activar la vía de PI3K/AKT; en cambio, la interacción de Gal-1 con la isoforma de 130 KDa (característica de linfocitos activados), se induce la muerte celular de LT CD4+ activados. Estos resultados sugieren que la isoforma de 130 KDa de CD43 regula la muerte inducida por Gal-1 en distintas células del sistema inmune, mientras que la isoforma de 115kDa, al no ser reconocida por Gal-1, protege a las células de la señal de muerte. Esto último podría tener implicaciones en el diseño de estrategias para controlar tumores que expresan Gal-1, ya que una importante proporción de los LT citotóxicos (que expresan mayoritariamente la isoforma de 130 KDa) que intentan infiltrar el tumor mueren. Por otra parte, por su tamaño y abundancia, hemos postulado que las señales intracelulares generadas en LT a través de CD43 preparan a la célula para futuras acciones. En particular, encontramos que si las señales de CD43 preceden las del receptor para el antígeno de linfocitos T (TCR), la célula se diferencia, produciendo una gran variedad de citocinas y quimiocinas así como factores de crecimiento y diferenciación de células hematopoyéticas, y entra al ciclo celular. En cambio, si las señales del TCR anteceden las de CD43, la célula toma la decisión de volverse anérgica. Estas respuestas tan polarizadas nos indujeron a estudiar con mayor detalle los eventos moleculares que inducen a la célula a tomar decisiones tan drásticamente distintas. Con técnicas de proteómica hemos iniciado la identificación de las moléculas que participan en estos eventos, y a través de un análisis bioinformático hemos identificado una serie de factores de transcripción que podrían participar en estos eventos. Además, durante la segunda mitad de este año hemos iniciado una serie de experimentos que tienen como objetivo conocer los mecanismos celulares y moleculares por los cuales CD43 regula la función citotóxica de células NK, las cuales son las

principales responsables de la eliminación de células infectadas por virus y de células tumorales. El hecho que CD43 sea específicamente reconocido por múltiples agentes patógenos (virales y bacterianos) tales como el virus de la influenza A en células polimorfonucleares, y *Mycobacterium tuberculosis* en macrófagos coloca a CD43 en la categoría de las moléculas que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (pathogen recognition receptors, PRR), las cuales no solo son los blancos de los patógenos sino que también regulan la inmunidad. El hecho que los macrófagos deficientes de CD43 no produzcan TNF- α cuando son enfrentados con BCG y *M. Tuberculosis* nos llevo a estudiar las vías de señalización de CD43 que llevan a la producción de TNF- α . En particular, estudiamos la participación de la vía de las PKCs. Aunque hasta hace poco la expresión de CD43 se consideraba exclusiva de células del sistema inmune, varios estudios documentan su expresión en riñón, cerebro e intestino así como en células tumorales no linfoides. Los resultados de experimentos de ganancia y pérdida de función de CD43 indican que las señales generadas por CD43 cooperan con las de distintos protooncogenes y oncogenes como el receptor para el factor epidermal (EGFR), Ras y la proteína E6 del virus del papiloma para promover transformación celular. Así, las señales de CD43 favorecen el crecimiento en agar blando, la formación de focos en monocapa y el proceso de cicatrización. Por otra parte, encontramos que la expresión de CD43 favorece la producción de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y de factores de crecimiento como VEGF. En conjunto estos resultados sugieren que la expresión de CD43 en tumores de origen no linfóide favorece proliferación, migración y sobrevivencia celular. De una manera tradicional el término "péptidos antimicrobianos" se refiere a péptidos que se caracterizan por tener una actividad antibiótica y antifúngica. Sin embargo, estos péptidos tienen además la capacidad de regular la respuesta inmune (innata y adaptativa) a distintos niveles. Desde hace varios años, nuestro laboratorio se intereso por identificar nuevos péptidos antimicrobianos a partir de la secreción cutánea de anfibios mexicanos, en particular de la rana de árbol *Pachymedusa dacnicolor*, una especie endémica de Morelos. Hemos caracterizado péptidos que regulan de manera positiva la migración direccional de monocitos, linfocitos T y células polimorfonucleares, así como péptidos que promueven apoptosis de células tumorales. Pensamos que estas moléculas pueden ser usadas como moléculas inmunoregulatoras.

Líneas

Activación y Regulación de la Respuesta Inmune.

Publicaciones

G. Pedraza, L. Merida, R. Del-Rio, N. Fierro, M. Cruz, N. Olivares, E. Melchy, Igras, V., Hollander, G.A., Burakoff, S. J., Y. Rosenstein (2011). "CD43 regulates the threshold for T cell activation by targeting Cbl functions". *IUBMB Life*, 63, 940-.

Publicaciones Selectas

J. Montiel, Monsivais-Urenda, Figueroa-Vega, Moctezuma JF, Burgos-Vargas R, González-Amaro R, Y. Rosenstein (2010). "Anti-CD43 and anti-Galectin-1 autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus". *Scand. J. Rheumatol.*

Hernández-Ruiz J, Salaiza-Suazo N, Carrada G, Escoto S, Ruiz-Remigio A, Y. Rosenstein, Zentella A, Becker I (2010). "CD8 cells of patients with diffuse cutaneous leishmaniasis display functional exhaustion: the latter is reversed, in vitro, by TLR2 agonists". *PLoS Negl Trop Dis.*, 4.

C. Sacristan, Schattgen SA, Berg LJ, Bunell S, Roy AL, Y. Rosenstein (2009). "Novel characterization of the protein interaction between transcription factor TFII-I and the tyrosine kinase ITK in T lymphocytes". *Eur. J Immunol*, 39, 9, 2584-2595.

A. Constance, J. Bourdais, Nicolas P, Lacombe C, Y. Rosenstein (2009). "Dermaseptin DA4, although closely related to dermaseptin B2, presents chemotactic and Gram-negative selective bactericidal activities. FEBS J., 276, 6773-6786.

A. Constance, Y. Rosenstein (2009). Auvynet C & Rosenstein Y: Multifunctional host defense peptides: Antimicrobial peptides, the small yet big players in innate and adaptive immunity. FEBS J. 276: 6497-6508.

Constance Auvynet, El Amri, Lacombe, Bruston, J. Bourdais, Nicolas, Y. Rosenstein (2008). "Structural Requirements for Antimicrobial versus Chemoattractant Activities for Dermaseptin S9". FEBS Journal, 275, 4134-4151.

Kared, Leforban, Montandon, E. Layseca, Chatenoud, Y. Rosenstein, Schnider, Zavala (2008). "Role of GM-CSF in tolerance induction by mobilized hematopoietic progenitors". Blood, 112, 6, 2575-2578.

O. Ramirez-Pliego, D. Escobar-Zarate, I. G. Rivera-Martinez, M. Cervantes-Badillo, F. Esquivel, G. Rosas-Salgado, Y. Rosenstein, M. Santana (2007). "CD43 signals induce Type One lineage commitment of human CD4+ T cells". (doi: 10.1186/1471-2172-8-30). BMC Immunology, 8, 1, 30-.

G. Prieto, Y. Rosenstein (2006). "Oestradiol potentiates the suppressive function of human CD4+ CD25+ regulatory T cells by promoting their proliferation". Immunology, 118, 56-65.

N. Fierro, G. Pedraza, Y. Rosenstein (2006). "TCR-dependent cell response is modulated by the timing of CD43 engagement". Journal of Immunology, 176, 12, 7346-7353.

I. Aguilar, N. Fierro, Y. Rosenstein (2006). "CD43 Published online: 22 Dec 2006 | doi: 10.1038/mp.a000565.01". UCSD-Nature Molecule Pages, 1-22.

R. Del-Rio, Mercedes Rincón, E. Layseca, N. Fierro, Y. Rosenstein, G. Pedraza (2004). "PKC theta is required for the activation of T lymphocytes induced by CD43 engagement". Biochemical and Biophysical Research Communications: 325:133-143, 2004. Biochemical and Biophysical Research Communication, 325, 133-143.

M. Cruz, E. Salas, Norma Salaiza, Ingeborg Becker, G. Pedraza, Y. Rosenstein (2003). "The CD43 coreceptor molecule recruits the zeta chain as part of its signaling pathway". Journal of Immunology, 171, 4, 1901-1908.

Integrantes de su grupo

Investigadores Asociados

Mario Ernesto Cruz Muñoz

Técnicos Académicos

Erika Melchy

Estudiantes de Licenciatura

Fernando Emmanuel Pedroza Ibarra

Oscar Migueles

Miroslava Carrillo

Estudiantes de Posgrado

Citlali Marquez

Erika Melchy Perez

Gerardo Ruiz

Maria Elena Bravo

Montserrat Sandoval

Alvaro Torres Huerta

Enrique Rudiño Piñera

Título Genérico de su línea de Investigación:

Bioquímica estructural de enzimas con centros metálicos.

La descripción y comprensión del funcionamiento, tanto catalítico como en su caso alostérico, de las enzimas, precisa de un acercamiento multidisciplinario en el cual el conocimiento de la estructura tridimensional es importante pero no suficiente. En los años 80 del siglo pasado surgió la idea de que la descripción tridimensional de una enzima, así como de sus complejos sustrato-enzima, producto-enzima, análogos de transición-enzima y ciertas mutantes, era suficiente para describir, comprender e incidir sobre el mecanismo catalítico. Si bien se presentaron varios casos con resultados funcionales (la aplicación de lipasas en detergentes y el desarrollo de inhibidores de neuraminidasa), existen multitud de ejemplos en que la mera descripción tridimensional fue insuficiente para describir cabalmente el proceso enzimático. La razón principal de estos fracasos se debe al uso de una sola técnica durante el proceso descriptivo. Por esta razón, en nuestro grupo utilizamos un enfoque integrador de diversas técnicas con el fin de desentrañar el comportamiento enzimático. El uso integrado de técnicas como difracción de rayos X, NMR, microPIXE, EPR, espectroscopia UV-Visible, RAMAN, CD, entre otros, es común dentro del grupo, generando resultados bastante prometedores en diversos sistemas enzimáticos, sobre todo en aquellos donde la presencia de centros metálicos permite diseccionar finamente, con el uso conjunto de diversas técnicas, modificaciones finas a nivel atómico y subatómico. En una primera etapa este tipo de aproximación se ha usado en enzimas con Fe y/o Cu (lacasas y peroxidasas). Sin embargo, este enfoque se ampliara en concordancia con el desarrollo de los proyectos del grupo, tanto en metaloenzimas como en otro tipo de enzimas.

Líneas

Desarrollo y Consolidación Metodológica en Biología Molecular.

Ingeniería y Tecnología de Enzimas.

Bioinformática.

Estructura, Función y Manipulación de Péptidos y Proteínas.

Publicaciones

Antillon, A., de la Rosa, G., Juarez, A., Moreno, M., Mustre, J., Napsuciale, M., E. Rudino (2011). "First Mexican Synchrotron Radiation Users Meeting". Synchrotron Radiation News, 24, 2-.

Gil-Alvaradejo, G., Ruiz-Arellano, R.R., Owen, C., Rodriguez-Romero, A., E. Rudino, Antwi, M.K., Stojanoff, V., Moreno, A. (2011). "Novel Protein Crystal Growth Electrochemical Cell For Applications In X-ray Diffraction and Atomic Force Microscopy". Crystal Growth & Design, 11, 3917-.

Diaz-Sanchez, A.G., L. Gonzalez, E. Rudino, Lira-Rocha, A., Torres-Larios, A., Munoz-Clares, R.A. (2011). "Novel NADPH-cysteine covalent adduct found in the active site of an aldehyde dehydrogenase". Biochem J, 439, 443-.

J. Canul, L. Riano, E. Rudino, B. Becerril, L. D. Possani, Torres-Larios, A. (2011). "Structural basis of neutralization of the major toxic component from the scorpion *Centruroides noxius hoffmanni* by a human-derived single chain antibody fragment". J Biol Chem, 286, 20892-.

H. Serrano, B. Valderrama, Stojanoff, V., E. Rudino (2011). "Thermostable multicopper oxidase from *Thermus thermophilus* HB27: crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of apo and holo forms". *Acta Crystallographica Section F*, 67, 1595-1598.

E. Delamora, Carmichael, I., Garman, E.F. (2011). "Effective scavenging at cryotemperatures: further increasing the dose tolerance of protein crystals". *J Synchrotron Radiat*, 18, 346-357.

Portillo-Tellez, M.D., M. Bello, Salcedo, G., Gutierrez, G., Gomez-Vidales, V., Garcia-Hernandez, E. (2011). "Folding and Homodimerization of Wheat Germ Agglutinin". *Biophys J*, 101, 1423-1431.

M. Bello, Portillo-Tellez, M. D., Garcia-Hernandez, E. (2011). "Energetics of ligand recognition and self-association of bovine b lactoglobulin: Differences between variants A and B". *Biochemistry*, 50, 151-161.

Publicaciones Selectas

Bingham, R. J., E. Rudino, Schwarz-Linek, U., Turkenburg, J. P., Höök, M., Garman, E.F., Potts, J. R. (2008). "Crystal structures of fibronectin-binding sites from *taphylococcus aureus* FnBPA in complex with fibronectin domains". *PNAS*, 105, 12254-12258.

Owen, R.L., E. Rudino, Garman, E.F. (2006). "Experimental determination of the radiation dose limit for cryocooled protein crystals". *PNAS*, 103, 4912-4917.

Murray, J.W., E. Rudino, Grininger, M., Ravelli, R.B.G., Garman, E. F. (2005). "Parameters affecting the X-ray dose absorbed by a macromolecular crystal. *J. Synch. Rad.*, 12, 268-275.

E. Rudino, Schwarz-Linek, U., Potts, J.R., Garman, E.F. (2004). "Twinned or not twinned, that is the question: crystallisation and preliminary crystallographic analysis of the 2F13F1 module pair of Human Fibronectin". *Acta Cryst. D*, 60, 1341-1345.

E. Rudino, S. Morales, S. Rojas, E. Horjales (2002). "Structural flexibility, an essential component of the allosteric activation in *Escherichia coli* glucosamine-6-phosphate deaminase". *Acta Cryst D*, 58, 10-20.

Integrantes de su grupo

Posdoctorales

Dr. Martiniano Bello Martínez

Dr. Alejandro Torres Gavilán

Técnicos Académicos

Biol. Sonia Patricia Rojas Trejo

Estudiantes de Licenciatura

Nizaa Jiménez Arroyo

Daniel Eduardo Rodríguez Chamorro

Estudiantes de Posgrado

Biol. Adam Andres Campos Acevedo

M.C. Eugenio De la Mora Lugo

M.C. Hugo Javier Serrano Posada

M.C. Andres Zarate Romero

M.C. Alonso Alexis López Zavala

Personal Administrativo

Irma Veronica Aldama Flores

Graciela Blancas Naranjo

Juan Monroy Mendoza

Mariana Ortiz Ramirez

Roberto Pablo Stock Silberman

Título Genérico de su línea de Investigación:

Biología molecular y celular y toxicología aplicada.

En el laboratorio estamos trabajando en tres líneas principales de investigación. Dos de ellas aplicadas (toxicología) y una básica (biología celular de *Entamoeba histolytica*). También mantenemos una serie de colaboraciones de profundidad variable en otros proyectos. A- Expresión de la α -Latrotoxina (α -LTX) de *Latrodectus mactans* (viuda negra). En trabajos anteriores clonamos y caracterizamos el gene que codifica para esta toxina, el único componente tóxico para mamíferos del veneno de esta especie. Habiendo expresado el gene en *E. coli*, pudimos comprobar que sólo es posible generar anticuerpos capaces de neutralizar la actividad neurotóxica con una proteína nativa, por lo cual estamos en vías de expresar α -LTX en sistemas alternativos. El objetivo es generar proteína recombinante activa para estudios básicos de estructura-función así como para utilizarla como inmunógeno para la producción de fáboterápicos anti-*Latrodectus* independientemente de veneno y anticuerpos monoclonales para estudios básicos de estructura/función. B- Desarrollo de un fáboterápico polivalente antiofídico de amplio espectro para uso en Africa subsahariana y estudios para su extensión a Africa del Norte y Medio Oriente, en colaboración con el Instituto Bioclon. El ofidismo en Africa es responsable de por lo menos 20,000 muertes anuales, y de un número igual o mayor envenenamientos no mortales con secuelas graves (invalidez parcial, amputación, etc). La epidemiología del ofidismo a nivel continental es compleja como resultado de una herpetofauna muy variada (cuatro géneros y más de 15 especies de relevancia médica), de la alta proporción de población rural (más del 70% en promedio para los países subsaharianos) y de la casi total inexistencia de antivenenos de eficacia probada. Como parte de una iniciativa internacional, nuestro laboratorio está realizando estudios de caracterización de venenos de elápidos (*Naja* o cobras y *Dendroaspis* o mambas) y vipéridos (*Bitis*, *Echis* y *Atheris*), de parentesco antigénico y neutralización paraespecífica a fin de optimizar el espectro de cobertura eficaz de un fáboterápico, diseñado y producido en México, para el mayor número de especies africanas de importancia epidemiológica. Extensión de la cobertura para la región del Norte de Africa y el Medio Oriente (NAMO) para desarrollo de un antiveneno polivalente antiofídico para esta región. C- Desarrollo de un fáboterápico antiofídico polivalente de amplio espectro para uso en el continente europeo, con cobertura máxima para especies pertenecientes a los géneros *Vipera* y *Macrovipera*. En colaboración con el Instituto Bioclon y Alejandro Alagón. D- Colaboraciones. Con el grupo del Dr. A. Alagón sobre los mecanismos de toxicidad de las esfingomielinasas de las arañas del género *Loxosceles* y sobre inmunología de venenos de serpientes europeas (géneros *Vipera* y *Macrovipera* en particular). Con el grupo de la Dra. Y. Rosenstein para estudios de movilización del marcador CD43 durante el proceso de activación de linfocitos T mediante microscopía de fluorescencia multidimensional. Con el Dr. Jean-Philippe Chippaux del Institut de Recherche pour le Développement (Francia) para el estudio de venenos de serpientes africanas. Con el Prof. Luis A. Bagatolli, del Center for Membrane Biophysics de la University of Southern Denmark sobre la interacción entre esfingomielinasas D y membranas modelo. Nos interesa estudiar los cambios en las propiedades mecánicas de las membranas desde una perspectiva biofísica mediante técnicas biofotónicas.

Líneas

Biología Molecular, Biología Celular y Bioquímica de Parásitos.
Estructura, Función y Manipulación de Péptidos y Proteínas.

Publicaciones

Chippaux, J.P., Diouf, A., Massougbojji, A., R. Stock, Kane, O., Dieye, A.M., Lam, F. A., Mbaye, S. M., Parra, H.J. (2011). "[Report of the 4th International Conference on Envenomations by Snakebites and Scorpion Stings in Africa, Dakar, April 25-29, 2011.]. Bulletin de la Société de pathologie exotique, Oct 17. [Epub ahead of print]

Chippaux, J. P., Diouf, A., R. Stock, Parra, H. J., Massougbojji, A. (2011). "Report of the 4th international conference on envenomations by snakebites and scorpion stings in Africa, Dakar, April 25-29, 2011". *Toxicon*, 58, 426-.

de Roodt, A. R., Lanari, L. C., Costa de Oliveira, V., Laskowicz, R. D., R. Stock (2011). "Neutralization of Bothrops alternatus regional venom pools and individual venoms by antivenom: A systematic comparison". *Toxicon*, 57, 1073-.

I. Archundia, de Roodt, A. R., Ramos-Cerrillo B, Chippaux, J. P., Olguin-Perez, L., A. Alagon, R. Stock (2011). "Neutralization of Vipera and Macrovipera venoms by two experimental polyvalent antisera: A study of paraspecificity". *Toxicon*, 57, 1049-.

A. de Roodt, N. Lago, R. Stock (2011). "Myotoxicity and nephrotoxicity by Micrurus venoms in experimental envenomation". *Toxicon*. En Prensa.

Publicaciones selectas

J. P. Chippaux, R. Stock, A. Massougbojji (2010). "Review: Methodology of clinical studies dealing with the treatment of envenomation". *Toxicon*, 55, 1195-1212.

R. Stock, A. Massougbojji, A. Alagon, J. P. Chippaux (2007). "Bringing Antivenoms to Sub-Saharan Africa". *Nature Biotechnology*, 25, 2, 173-177.

R. Sanchez-Perez, A. Saralegui, A. Olivos, C. Scapolla, G. Damonte, R. Sanchez, A. Alagon, R. Stock (2005). "Entamoeba histolytica: intracellular distribution of the sec61a subunit of the secretory pathway and down-regulation by peptide nucleic acids". *Experimental Parasitology*, 109, 241-251.

R. Stock, (2003). "The Sigmoidal Curve of Cancer". *Nature Biotechnology*, tipo Revisión, 21, 13-14.

R. Stock, (2002). "Spatial distribution and structural correlation of actin, myosin and tubulin during cytoplasmic granule movements associated with platelet adhesion". *Haematologica*, 87, 1165-1176.

R. Stock, A. Olvera, R. Sanchez, M. Ramos, A. Alagon (2001). "Inhibition of gene expression in Entamoeba histolytica with antisense peptide nucleic acid (PNA) oligomers". *Nature Biotechnology*, 19, 231-234.

Integrantes de su grupo

Técnicos Académicos

Héctor González Torres

Blanca Margarita Ramos Cerrillo

Irving G. Archundia

Estudiantes de Licenciatura

Nuria Isabel Rubio

Iris Coronado

Karina Neri

Personal Administrativo

Daniel Gama Hernández

Ricardo Mondragón

Angélica Linares

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA MOLECULAR

Ma. Alejandra Bravo de la Parra

Título Genérico de su línea de Investigación:

Biotecnología de proteínas insecticidas de *Bacillus thuringiensis*.

Las líneas de investigación que se desarrollan en nuestro laboratorio se centran en los estudios sobre las proteínas insecticidas producidas por la bacteria *Bacillus thuringiensis*. El mecanismo de acción de las toxinas Cry es complejo e involucra varios pasos secuenciales. En este modelo se propone que estas toxinas interaccionan en primer lugar con proteínas que son abundantes en la membrana como aminopeptidasa (APN) y Alcalino fosfatasa (ALP) en una interacción de baja afinidad. El siguiente contacto es de alta afinidad y se lleva a cabo con caderina, el cual genera un cambio conformacional de la toxina que conduce a un corte proteolítico del extremo amino terminal. El corte de hélice alfa-1 induce la oligomerización de la toxina en un oligomero de 250 kDa. El oligómero incrementa su afinidad por APN y ALP, que conducen al oligómero a los microdominios de membrana en donde se inserta formando un poro iónico que causa la muerte de las células. El principal objetivo del grupo es entender el mecanismo de acción de las proteínas Cry tomando en cuenta aspectos como es el estudio de la activación de las toxinas, el proceso de oligomerización para la formación de un pre-poro competente en la inserción en la membrana; el análisis de los cambios estructurales de la toxina cuando se inserta en la membrana y los estudios de formación de poro de diferentes toxinas Cry en membranas sintéticas y en membranas del insecto utilizando diferentes técnicas basadas en espectroscopia de fluorescencia y electrofisiología. Así como la localización de la toxina durante la infección en insectos. Recientemente generamos las toxinas CryMod que carecen de la hélice alfa-1, por lo que son capaces de formar oligomeros en ausencia de receptor y de matar a insectos resistentes que carecen de receptor caderina. Existen otros mecanismos de resistencia asociados a transportador ABC y a APN P, las toxinas CryMod también son capaces de sobrepasar estos mecanismos de resistencia. Las toxinas CryMod tienen un gran potencial para el control de insectos resistentes, nos interesa entender a profundidad su mecanismo de acción. Por otro lado nos interesa conocer la respuesta de las células al ataque de las toxinas Cry por lo que estamos estudiando la respuesta intracelular en cuanto a la producción de segundos mensajeros, y de sistemas de muerte celular programada. Así como la participación de autofagia en la respuesta a toxinas Cry. Realizamos un análisis proteómico en mosquitos disparado por efecto de las toxinas Cry y ahora iniciaremos un análisis transcriptómico, lo que nos permitirá abordar de manera global la respuesta intracelular a las toxinas Cry por medio de silenciamiento de candidatos identificados por estas técnicas. Sabemos que la MAPK p38 se activa tras la acción de la toxina ahora nos interesa determinar cuál es la respuesta intracelular que induce la MAPK p38 en los insectos. También queremos analizar si otras MAPK como Erk y Juk están involucradas en la respuesta de defensa a toxinas Cry. Bt también produce proteínas Cyt que son muy importantes porque son capaces de sinergizar la actividad de algunas toxinas Cry activas contra mosquitos. Nos interesa determinar cuál es el mecanismo molecular del sinergismo entre toxinas Cry y Cyt, por lo que hemos expresado diferentes dominios de esta toxina y analizado su actividad, esto lo estamos combinando con mutagenesis sitio-dirigida para determinar las regiones involucradas en oligomerización de esta toxina y su papel en toxicidad y sinergismo con toxinas Cry. Estamos convencidos que el estudio a detalle del modo de acción de estas toxinas insecticidas resultara en el desarrollo de nuevos y novedosos productos para el control de insectos plaga y vectores de enfermedades. Las toxinas modificadas son solo el primer ejemplo.

Líneas

Microbiología Industrial.

Publicaciones

Tabashnik, B. E., Huang, F., Ghimire, M. N., Leonard, B. R., Siegfried, B. D., Rangasamy, M., Yang, Y., Wu, Y., Gahan, L. J., Heckel, D. G., A. Bravo, M. Soberon (2011). "Efficacy of genetically modified Bt toxins against insects with different genetic mechanisms of resistance". *Nat.Biotechnol*, Oct 9 [Epub ahead of print].

H. Porta, G. Jimenez, E. Cordoba, P. Leon, M. Soberon, A. Bravo (2011). "Tobacco plants expressing the Cry1AbMod toxin suppress tolerance to Cry1Ab toxin of *Manduca sexta* cadherin-silenced larvae". *Insect Biochem Mol Biol*, 41, 513-.

D. Carmona, C. Rodriguez, R. Munoz, L. Portugal, C. Perez, de Maagd, R. A., Bakker, P., M. Soberon, A. Bravo (2011). "Dominant Negative Phenotype of *Bacillus thuringiensis* Cry1Ab, Cry11Aa and Cry4Ba Mutants Suggest Hetero-Oligomer Formation among Different Cry Toxins". *PLoS ONE*, 6, e19952-.

L. Zavala, L. Pardo, P. Canton, I. Gomez, M. Soberon, A. Bravo (2011). "Domains II and III of *Bacillus thuringiensis* Cry1Ab toxin remain exposed to the solvent after insertion of part of domain I into the membrane". *J Biol Chem*, 286, 19109-.

A. Bravo, Likitvivatanavong, S., Gill, S. S., M. Soberon (2011). "*Bacillus thuringiensis*: A story of a successful bioinsecticide". *Insect Biochem Mol Biol*, 41, 423-.

Likitvivatanavong, S., Chen, J., Evans, A. M., A. Bravo, M. Soberon, Gill, S. S. (2011). "Multiple Receptors as Targets of Cry Toxins in Mosquitoes". *J Agric.Food Chem*, 59, 2829-.

C. Rodriguez, Ruiz de Escudero, I., P. Canton, R. Munoz, C. Perez, Gill, S. S., M. Soberon, A. Bravo (2011). "The amino- and carboxyl-terminal fragments of the *Bacillus thuringiensis* Cyt1Aa toxin have differential roles on toxin oligomerization and pore formation". *Biochemistry*, 50, 388-.

Terenius, O., Papanicolaou, A., Garbutt, J. S., Eleftherianos, I., Huvenne, H., Sriramana, K., Albrechtsen, M., An, C., Aymeric, J. L., Barthel, A., Bebas, P., Bitra, K., A. Bravo, Chevalier, F., Collinge, D. P., Crava, C. M., de Maagd, R. A., Duvic, B., Erlandson, M., Faye, I., Felfoldi, G., Fujiwara, H. (2011). "RNA interference in Lepidoptera: an overview of successful and unsuccessful studies and implications for experimental design". *J Insect Physiol*, 57, 231-.

Likitvivatanavong, S., Chen, J., A. Bravo, M. Soberon, Gill, S. S. (2011). "Role of cadherin, alkaline phosphatase and aminopeptidase N as receptors of Cry11Ba toxin from *Bacillus thuringiensis* jegathesan in *Aedes aegypti*". *Appl Environ Microbiol*, 77, 24-.

H. Porta, M. Cancino, M. Soberon, A. Bravo (2011). "Role of MAPK p38 in the cellular responses to pore-forming toxins". *Peptides*, 32, 601-.

P. Canton, E. Reyes, I. Ruiz de escudero, A. Bravo, M. Soberon (2011). "Binding of *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis* Cry4Ba to Cyt1Aa has an important role in synergism". *Peptides*, 32, 595-.

H. Porta, C. Mun'oz, M. Soberon, A. Bravo (2011). "Induction of *Manduca sexta* larvae caspases expression in midgut cells by *Bacillus thuringiensis* Cry1Ab toxin". *Psyche J Entomol*, 10.115 No. , 1-7.

Fernandez R. M., G. Chora, Romo Martinez A, Hernandez V.V., A. Bravo, De la Rosa DP (2011). "Evaluation of *Bacillus thuringiensis* pathogenicity for a strain of the tick, *Rhipicephalus microplus*, resistant to chemical pesticides". *J Insect Science*, 10, 186-190.

Publicaciones Selectas

Tabashnik B, Huang F, Wu Y, Gahan L, Heckel D, A. Bravo, M. Soberon (2011). "Efficacy of genetically modified Bt toxins against insects with different mechanisms of resistance". *Nature Biotechnol*, 10.103, 1-7.

A. Bravo, M. Soberon (2008). "How to cope with insect resistance to Bt toxins?". *Trends Biotechnol.*, 26, 573-579.

M. Soberon, L. Pardo, I. Gorostieta, I. Gomez, Tabashnik, B, A. Bravo (2008). "Engineering Modified Bt Toxins to Counter Insect Resistance". *Science*, 318, 1640-1642.

J. Sanchez-Quintana, R. Munoz, C. Morera, M. Soberon, A. Bravo, (2005). "Unfolding events in the water-soluble monomeric Cry1Ab toxin during transition to oligomeric pre-pore and membrane inserted pore channel". *J. Biol. Chemistry*, 279, 55168-55175.

C. Perez, L. Fernandez-Altuna, J. Sun, J. Folch, M. Soberon, A. Bravo, (2005). "Cry11Aa and Cyt1Aa toxins interactions support the synergism-model that Cyt1Aa functions as membrane-bound receptor". *PNAS*, 102, 18303-18308.

A. Bravo, I. Gomez, J. Conde, R. Munoz, J. Sanchez-Quintana, R. Miranda, S. Gill, M. Soberon (2004). "Oligomerization triggers binding of a *Bacillus thuringiensis* Cry1Ab pore-forming toxin to aminopeptidase N receptor leading to insertion into membrane microdomains". *Biochim. Biophys. Acta*, 1667, 38-46.

Rausell C., R. Munoz, R. Miranda, I. Gomez, M. Soberon, A. Bravo (2004). "Tryptophan spectroscopy studies and black lipid bilayer analysis indicate that the oligomeric structure of Cry1Ab toxin from *Bacillus thuringiensis* is the membrane-insertion intermediate". *Biochemistry*, 43, 166-174.

R. de Maagd, A. Bravo, C. Berry, N. Crickmore, E. Schnepf (2003). "Structure, diversity and evolution of protein toxins from spore-forming entomopathogenic bacteria". *Annual Review of Genetics*, tipo Investigación, 37, No. , 409-433. (Publicado). Publicacion: Internacional

I. Gomez, R. Miranda, A. Bravo, M. Soberon (2002). "Cadherin-like receptor binding facilitates proteolytic cleavage of helix α -1 in domain I and oligomer pre-pore formation of *Bacillus thuringiensis* Cry1Ab toxin". *FEBS Letters*, 513, 242-246.

Integrantes de su Grupo

Investigadores Asociados

Carlos Muñoz Garay
Liliana Pardo López
Helena Porta Ducoing

Técnicos Académicos

Jorge Sánchez Quintana
Lizbeth Cabrera Zavaleta

Estudiantes de Licenciatura

Diana Laura Martínez de castro Jiménez
Abiud Jhonatan Fuentes Cortes
Daniela Carmona León

Estudiantes de Posgrado

Leidy Patricia Bedoya Pérez
Leivi Portugal Luna
Luis Enrique Zavala Romero
Gladys Edith Jiménez Nopala
Jazmín Alaide López Díaz
Violeta Matus Acuna
Adriana Vega

Personal Administrativo

Graciela Domínguez

Edmundo Calva Mercado

Título Genérico de su línea de Investigación:

Salmonella enterica: en la interfase de la biología molecular y la epidemiología

En estos últimos años, nuestro grupo ha dedicado un esfuerzo importante hacia una visión integral en el estudio de *Salmonella enterica*, al agregar a nuestros estudios de regulación genética la caracterización molecular de cepas de origen clínico y de alimentos. Desde el punto de vista molecular, el estudio de los genes de las porinas -proteínas antigénicas de la superficie de la bacteria- ha resultado en el descubrimiento de OmpS1 y OmpS2, las cuales son las primeras porinas quiescentes cuya expresión se describe en detalle. Esto es, se expresan generalmente en un número muy bajo de copias con la posibilidad de ser expresadas en cantidades mayoritarias, siendo sujetas a complejos sistemas de regulación tanto negativa como positiva. Los sistemas de regulación negativa implican tanto a la proteína nucleoide H-NS como a otras proteínas, siendo una de ellas StpA, también una proteína nucleoide. Entre los reguladores positivos de *ompS1* y *ompS2*, nuestro grupo descubrió a LeuO, cuya función es todavía poco conocida. De esta manera, hemos determinado que LeuO actúa como antagonista de las proteínas nucleoides H-NS y StpA, permitiendo así la acción del regulador transcripcional OmpR sobre *ompS1*. Recientemente, en consecuencia, hemos descrito por primera vez el regulón de LeuO en *Salmonella enterica* serovar Typhi, el cual consiste, además de *ompS1* y *ompS2*, del operón *assT* (arilsulfato sulfotransferasa)-*dsbL* -*dsbIy* del operón CRISPR/Cas, a los cuales regula positivamente; además de *tpx* (tiol peroxidasa), *ompX* (una proteína de membrana externa) y STY1978, a los que regula negativamente. Es interesante apuntar que casi todos los genes del regulón, además de H-NS, StpA, OmpR y LeuO, han sido implicados en respuesta a estrés y virulencia. Es interesante notar, sin embargo, que el sistema CRISPR/Cas ha sido implicado en la inmunidad a fagos, por lo que no es claro su papel en este regulón. Por otro lado, hemos establecido una colaboración con el grupo de la Dra. Claudia Saavedra de la Universidad Andrés Bello de Santiago de Chile, quienes han estado estudiando algunas porinas como canales de expulsión de compuestos tóxicos; esto es, ahondando en la función de las porinas. Nuestro grupo ha contribuido a entender mejor, en consecuencia, la regulación de los genes *ompW* por SoxS y de *ompL*. Finalmente, desde el punto de vista molecular, nuestros estudios nos han llevado al descubrimiento de una forma novedosa de interacción entre las islas de patogenicidad SPI-1 y SPI-2 de *Salmonella enterica* serovar typhimurium, involucrando uno de los reguladores centrales, HilE, y a la proteasa Lon, en colaboración con el grupo del Dr. José Luis Puente. Asimismo, el Dr. Ricardo Oropeza, investigador asociado al grupo, ha encontrado una nueva vía metabólica para la formación de biopelículas a través de la proteína detectora RcsC. En otro rubro, hemos establecido una colaboración con los Dres. Mussaret Zaidi y Juan J. Calva, del Hospital O'Horan de Mérida, Yucatán y del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de Nutrición Salvador Zubirán, respectivamente, con quienes hemos realizado el primer estudio de epidemiología molecular de cepas mexicanas de *Salmonella enterica*, en este caso serovar Typhimurium. Las cepas provienen de áreas geográficas diversas, aunque en su mayoría son de una región maya endémica, tanto de humanos como de carnes. Uno de los aspectos que ha llamado la atención recientemente, en diversas partes del mundo, es la aparición de cuadros clínicos invasivos asociados a Typhimurium, cuando ésta usualmente se presenta con gastroenteritis. Tal ha sido el caso con algunas cepas de Yucatán. De esta manera, hemos encontrado cuatro linajes genéticos de Typhimurium en México por MLST (multilocus sequence typing). Uno de ellos, el ST213, es netamente mexicano y prevalente en nuestro país. Interesantemente, la cepa predominante es mucho más resistente a anticuerpos bactericidas y más invasiva a monocitos humanos que la cepa de colección; cerca de la mitad de los aislados contienen un plásmido de resistencia a ceftriaxona y todos carecen del plásmido de virulencia pSTV. Este último es determinante para la infección del ratón y, sin embargo, no está presente en estas cepas que infectan al humano. Es así que contamos con cepas

novedosas, que nos permitirán explorar la variabilidad intraespecie a través de la genómica.

Líneas

Biología Molecular y Bioquímica de Bacterias.

Publicaciones

L. Medina-Aparicio, J. Rebollar, A. Gallego, A. Vazquez, L. Olvera, Gutierrez-Rios-RM, E. Calva, I. Hernandez (2011). "The CRISPR/Cas immune system is an operon regulated by LeuO, H-NS and LRP in *Salmonella enterica* serovar Typhi". *J Bacteriol*, 193, 2396-.

M. Wiesner, E. Calva, M. Fernandez, Cevallos, M. A., Campos, F., Zaidi, M. B., C. Silva (2011). "*Salmonella* Typhimurium ST213 is associated with two types of IncA/C plasmids carrying multiple resistance determinants". *BMC Microbiol*, 11, 9-.

J. Villarreal, I. Hernandez, Gil, F., Calderon, I. L., E. Calva, Saavedra, C. P. (2011). "The cAMP-Receptor Protein (CRP) positively regulates the yihU-yshA operon in *Salmonella enterica* serovar Typhi". *Microbiology*, 157, 636-.

Publicaciones Selectas

M. de la Cruz, E. Calva (2010). "The complexities of porin genetic regulation". *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology*, 18, 24-36.

M. Wiesner, M. Zaidi, E. Calva, M. Fernandez, J. J. Calva, C. Silva (2009). "Association of virulence plasmid and antibiotic resistance determinants with chromosomal multilocus genotypes in Mexican *Salmonella enterica* serovar Typhimurium strains". *BMC Microbiology*, 9, 131-.

M. de la Cruz, E. Merino, R. Oropeza, J. Tellez, E. Calva (2009). "The DNA static curvature has a role in the regulation of the ompS1 porin gene in *Salmonella enterica* serovar Typhi". *Microbiology-SGM*, 155, 2127-2136.

I. Hernandez, A. Gallego, S. Encarnación, M. Fernandez, Á. G. Martínez, H. Salgado, R. Oropeza, E. Calva (2008). "The LysR-type transcriptional regulator LeuO controls the expression of several genes in *Salmonella enterica* Serovar Typhi". *Journal of Bacteriology*, 190, 1658-1670.

M. de la Cruz, M. Fernandez, C. Guadarrama, M. A. Flores, V. H. Bustamante, A. Vazquez, E. Calva (2007). "LeuO antagonizes H-NS and StpA-dependent repression in *Salmonella enterica* ompS1". *Molecular Microbiology*, 66, 727-743.

E. Calva, R. Oropeza (2006). "Two-component signal transduction systems, environmental signals, and virulence". *Microbial Ecology*, 51, 166-176.

O. Rodriguez, M. Fernandez, I. Hernandez, A. Vazquez, J. L. Puente, E. Calva (2006). "*Salmonella enterica* Serovar Typhimurium ompS1 and ompS2 mutants are attenuated for virulence in mice". *Infection and Immunity*, 74, 1398-1402.

M. Fernandez, J. L. Puente, E. Calva (2004). "OmpR and LeuO regulate the *Salmonella typhi* ompS2 quiescent porin gene". *Journal of Bacteriology*, 186, 10, 2909-2920.

M. A. Flores, J. L. Puente, E. Calva (2003). "Negative osmoregulation of the *Salmonella* ompS1 porin gene independently of OmpR in an *hns* background". *Journal of Bacteriology*, 185, 22, 6497-6506.

Integrantes de su Grupo

Investigadores Asociados

Ricardo Oropeza Navarro
Ismael Hernández Lucas

Posdoctorales

Claudia Verónica Silva Romero

Técnicos Académicos

Marcos Fernández Mora
Alejandra Vázquez Ramos

Estudiantes de Posgrado

Adrián Izquierdo Marín
Carmen Guadarrama Román
Miguel Ángel de la Cruz Villegas
Ana Lucía Gallego Hernández
Magdalena Wiesner Reyes

Personal Administrativo

Amapola Blanco
Rosalva González
Elvira Villa
Patricia Jarillo

Elda Guadalupe Espín Ocampo

Título Genérico de su línea de Investigación:

Biología Molecular de la diferenciación y la producción de alginatos, polihidroxibutirato, y alquilresorcinoles en *Azotobacter vinelandii*

Azotobacter vinelandii es una bacteria filogenéticamente cercana a especies de *Pseudomonas* que sufre un proceso de diferenciación para formar quistes resistentes a la desecación. Esta bacteria también produce varios compuestos de importancia industrial entre los que se encuentran: los alginatos, polisacáridos extracelulares; polihidroxibutirato (PHB), un poliéster intracelular y una familia de 5-n-alquilresorcinoles (AR), que son lípidos fenólicos sintetizados comúnmente por plantas. Estos tres polímeros están presentes en los quistes maduros. En mi grupo estudiamos la genética molecular de la biosíntesis de alginatos, de PHB y de alquilresorcinoles, así como la genética y la fisiología del enquistamiento. El objetivo de nuestra investigación es contribuir a la generación del conocimiento sobre la expresión génica que conduce a la diferenciación bacteriana y a la producción de polímeros y su papel en esta bacteria. Otro de los objetivos de nuestro grupo es el uso del conocimiento generado para la construcción de cepas que puedan ser utilizadas para la producción de alginatos y de PHB. En mi grupo se identificaron y caracterizaron los genes que codifican para las enzimas de las vías biosintéticas de alginatos (*alg*) y PHB (*phb*), así como un grupo de genes (*ars*), cuyos productos son esenciales para la síntesis de Ars. También hemos identificado genes que participan en la regulación de la expresión de los genes biosintéticos de estos polímeros y en la diferenciación. Estos incluyen al sistema de dos componentes *gacS-gacA*, el factor sigma de fase estacionaria *RpoS*, el sistema conocido como PTS-Ntr (*ptsP*, *ptsO* y *ptsN*) que participa en la regulación de la síntesis de PHB; y el sistema formado por el factor sigmaE o AlgU y sus antisigmas *mucA* y *mucB* que regulan la síntesis de alginatos y la formación de quistes. El sistema *GacA/GacS*. Como parte de nuestros estudios del sistema de regulación Global *GacA/GacS* y su papel en el control de la síntesis de alginatos, PHB y alquilresorcinoles encontramos que el control que lleva a cabo *GacA* sobre la expresión de los genes biosintéticos de PHB y de alginatos, se lleva a cabo de manera indirecta, a través de una cascada de señalización en la que interviene el sistema de regulación post-traducciona *RsmA/rsmZ-rsmY*, en donde *RsmA* es una proteína pequeña que se une al sitio de unión a ribosoma de sus RNAm blanco impidiendo su traducción, y *rsmZ-Y* son genes que codifican para RNAs pequeños no codificantes que se unen a la proteína *RsmA* contrarrestando su actividad negativa sobre la traducción. En colaboración con el Dr. Castañeda de la BUAP en colaboración demostramos que la proteína *GacA* activa la transcripción de al menos dos *rsmZ*, y que la proteína *RsmA* interacciona con la región líder de los RNAm *phbB* y *phbR* cuyos productos participan en la síntesis y regulación del PHB. Durante este periodo iniciamos el estudio de la regulación de la expresión de los genes *rsmZ* y *rsmY* y demostramos que en la mutante *rsmA* la vida media de los transcritos *phbB* y *phbR* se disminuye con respecto a los aislados de la cepa Silvestre (Hernández-Eligio et al en preparación). PHB: Además de el sistema *Gac-Rsm*, previamente demostramos que el sistema PTS-Ntr que consiste de tres proteínas Enzima INtr, Npr y IIANtr que participan en la cascada de fosforilación también controla la síntesis de PHB a través de un intermediario que modula la expresión de *phbB* y *phbR* (Noguez et al 2008. *J Mol Microbiol Biotechnol* 15:244-254). Durante este periodo continuamos con nuestros estudios para entender los mecanismos por los que el sistema PTS-Ntr controla la síntesis de PHB. Con respecto a la regulación de la transcripción de los genes de la biosíntesis de PHB, demostramos que el activador *PhbR* se une a secuencias específicas del promotor de *phbB* para activar su transcripción (Hernández et al en preparación). Recientemente iniciamos el estudio de el catabolismo de PHB, así como la composición de las proteínas presentes en los gránulos de PHB. Durante este periodo se llevo a cabo la caracterización de genes cuyos productos participan en la depolimerización de PHB, y se identificaron algunas proteínas presentes

en los gránulos de PHB a través de análisis proteómicos. Alquilresorcinoles: Durante este período se continuo con el estudio la regulación de los genes biosintéticos por el activador transcripcional ArsR, el factor sigma RpoS y el sistema Gac-Rsm (Romero Y. et al en preparación). Formación de Quistes. Se inicio el estudio del mecanismo por el cual RpoS regula la formación de quistes a través de la identificación de proteínas que se sintetizan específicamente durante el proceso de enquistamiento y cuya expresión depende de RpoS. Alginatos. Durante este período se trabajo en la caracterización de mutantes sobreproductoras de alginatos, lo que nos permitió en colaboración con el Dr. Bogachev de la Universidad de Moscu, caracterizar el papel de la enzima NADH:ubiquinona oxodirectasa translocadora de Na⁺ (NQR) en la producción de alginatos en el funcionamiento del motor flagelar (Núñez et al en preparación). Dentro de este proyecto se trabajó en la caracterización de mutantes que sobreproduce alginato de alto peso molecular (Núñez et al en preparación) Durante este periodo también se trabajó en la caracterización de el regulador transcripcional HexR1, y de el sistema de dos componentes CbrA-CbrB que están involucrados en la represión catabólica y cuya inactivación afecta la producción de alginatos. Continuamos nuestra colaboración con el Dr. Carlos Peña y el Dr E. Galindo en la evaluación de cepas sobreproductoras de polihidroxibutirato y alginatos y en la búsqueda de las condiciones óptimas para su producción a nivel de fermentadores Se continuo trabajando en el desarrollo dela empresa Biopolimex específicamente en la busqueda de recursos y en la conclusion de su incubación en INNOVAUNAM. Recientemente inicié una colaboración con la Dra Gloria Soberón del Instituto de Investigaciones biomédicas para llevar cabo un estudio de genética de poblaciones bacterianas, tomando como modelo a *Azotobacter vinelandii* y al género *Pseudomonas*.

Líneas

Microbiología Industrial.

Publicaciones

A. Eligio, M. Castellanos-Escamilla, M. Moreno, G. Espin (2011). "Transcriptional activation of the *Azotobacter vinelandii* polyhydroxybutyrate biosynthetic genes phbBAC by PhbR and RpoS". *Microbiology*, 157 No. , 3014-.

M. Cocotl, A. Sampieri, M. Moreno, C. Nunez, Castaneda, M., D. Segura, G. Espin (2011). "Roles of RpoS and PsrA in cyst formation and alkylresorcinol synthesis in *Azotobacter vinelandii*". *Microbiology*, 157, 1685-.

Manzo J, Sanchez E., C. Velazquez, M. Cocotl, Montes L., Goiz Y., Carreño L., Fuentes L., C. Nunez, Espin G, M. Castaneda (2011). "Post-transcriptional regulation of the alginate biosynthetic gene algD by the Gac/Rsm system in *Azotobacter vinelandii*". *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology*. En Prensa.

Publicaciones Selectas

M. Castaneda, J. Guzman, M. Moreno, G. Espin (2000). "The GacS sensor kinase regulates alginate and polyhydroxybutyrate production in *Azotobacter vinelandii*". *Journal of Bacteriology*, 182, 9, 2624-2628.

M. Moreno, R. Najera, J. Guzman, G. Soberon-Chavez, G. Espin (1998). "Role of the alternative sigma factor AlgU in encystment of *Azotobacter vinelandii*". *Journal of Bacteriology*, 180, 10, 2766-2769.

M. Moreno, G. Soberon-Chavez, G. Espin (1999). "The *Azotobacter vinelandii* response regulator AlgR is essential for cyst formation". *Journal of Bacteriology*, 181, 1, 141-148.

D. Segura, G. Espin (1998). "Mutational Inactivation of a gene homologous to Escherichia coli ptsp affects polyhydroxybutyrate accumulation and nitrogen Fixation in Azotobacter vinelandii". *Journal of Bacteriology*, 180, 18, 4790-4798.

D. Segura, O. Vite, Y. Romero, M. Moreno, M. Castañeda, G. Espin (2009). "Isolation and characterization of Azotobacter vinelandii mutants impaired in alkylresorcinol synthesis: Alkylresorcinols are not essential for cysts desiccation resistance". *Journal of Bacteriology*, 191, 3142-3148.

Setubal J, dos Santos P., Goldman B., Ertesvag H., G. Espin, Otros 34 autores (2009). "The genome sequence of Azotobacter vinelandii, an obligate aerobe specialized to support diverse anaerobic metabolic processes". *Journal of Bacteriology*, 191, 4534-4545.

D. Segura, Tania Cruz, G. Espin (2003). "Encystment and alkylresorcinol production by Azotobacter vinelandii strains impaired in polyhydroxybutyrate synthesis". *Arch Microbiol*, 179, 437-443.

D. Segura, J. Guzman, G. Espin (2003). "Azotobacter vinelandii mutants that overproduce poly-b-hydroxybutyrate or alginate". *Applied Microbiology and Biotechnology*, 63, 2, 159-163.

M. Trujillo, M. Moreno, D. Segura, E. Galindo, G. Espin (2003). "Alginate production by an Azotobacter vinelandii mutant unable to produce alginate lyase". *Applied Microbiology and Biotechnology*, 60, 733-737.

Gimmestad, Steigedal, Ertesvag, M. Moreno, G. Espin, Valla (2006). "Identification and characterization of the Azotobacter vinelandii Type I secretion system responsible for export of the AlgE-type mannuronan C5-epimerases". *Journal of Bacteriology*, 188, 5551-5560.

R. Noguez, D. Segura, M. Moreno, A. Eligio, K. Juarez, G. Espin (2008). "Enzyme INtr, Npr and IIANtr are involved in regulation of the poly- β -hydroxybutyrate biosynthetic genes in Azotobacter vinelandii". *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology*, 15, 244-254.

M. Peralta, D. Segura, J. Guzman, L. Servin, G. Espin (2002). "Expression of the Azotobacter vinelandii poly-b-hydroxybutyrate biosynthetic gene phbB is driven by two overlapping promoters and is dependent on the transcriptional activator PhbR". *Journal of Bacteriology*, 184, 20, 5672-5677.

M. Castaneda, Sanchez, M. Moreno, G. Espin (2001). "The global regulators GacA and sigma S form part of the cascade that controls alginate production in Azotobacter vinelandii". *Journal of Bacteriology*, 183, 23, 6787-6793.

M. Mandujano, D. Segura, G. Espin, E. Galindo, C. Pena (2010). "Two-Stage fermentation process for the alginate production by Azotobacter vinelandii mutant impaired in polyhydroxybutyrate (PHB) synthesis". *Journal of applied Microbiology*, 108, No. , 55-61.

Integrantes de su grupo

Investigadores Asociados

Daniel Segura
Cinthia Núñez

Posdoctorales

Mildred Castellanos

Técnicos Académicos

Josefina Guzman

Ma. Soledad Moreno

Estudiantes de Licenciatura

Pablo Canales Herrerias

Deborah Ramirez

Andrea Alva

Adolfo Cosme

Estudiantes de Posgrado

Alberto Hernandez Eligio

Yanet Romero

Miguel Angel Mejía

Miguel Cocotl

Armando Ortíz

Deborah Yanajara

Luis Felipe Muriel

Elva Yadira Quiroz

Personal Administrativo

Rosalva Gonzalez

Eduardo Juárez

Pablo Juarez

Enrique Merino Pérez

Título Genérico de su línea de Investigación:

Análisis de genomas y proteomas

La aplicación de nuevas metodologías de secuenciación de DNA altamente eficientes ha permitido determinar la secuencia nucleotídica de un gran número de genomas y metagenomas, por lo que en la última década, la información contenida en las bases de secuencias nucleotídicas y de aminoácidos ha tenido un crecimiento exponencial. A la fecha, se ha determinado la secuencia nucleotídica de más de un millón de millones de pares de bases, de donde se ha deducido la secuencia de aminoácidos de más de cien millones de péptidos y se calcula que en cinco años, el tamaño de dichas bases sea diez veces mayor. Es importante señalar actualmente se han secuenciado en su totalidad más de 2500 genomas en los que se incluyen organismos de los reinos Eubacteria, Archaeabacteria y Eucaria, incluyendo entre los genomas secuenciados al del genoma humano. Aunado a lo anterior, la secuenciación de cientos de diferentes metagenomas de ecosistemas constituye un punto de referencia importante en la actual era pos-genómica. En este sentido, el objetivo de nuestro grupo es el de entender el significado biológico de la información contenida en los genomas y de cómo dicha información se genera, evoluciona y expresa. A partir de dicha información y del empleo de métodos de análisis cuantitativo, elaborar modelos biológicos que nos permitan generar hipótesis verificables que guíen la experimentación a nivel genómico para profundizar en nuestro conocimiento de los procesos moleculares y celulares de los organismos. A continuación se mencionan las principales líneas de investigación de nuestro grupo: 1.- Análisis de la conservación de señales de regulación transcripcional en genes ortólogos. Como se mencionó anteriormente, la secuenciación de diversos genomas totales, constituye hoy en día, un punto de referencia importante en la actual era pos-genómica y abre la posibilidad de generar conocimiento mediante el análisis simultáneo de diferentes organismos, dentro de una nueva disciplina de las Ciencias Biológicas a la que se le ha llamado Genómica Comparativa. Dentro de esta área, el estudio de la regulación genética es un elemento fundamental para elucidar el funcionamiento de cualquier sistema biológico. En este sentido, la caracterización de los elementos de regulación en su conjunto, han permitido establecer redes de regulación de la expresión genética que representan los diferentes elementos por lo que los genes de una célula son transcritos en la cantidad y tiempo requeridos para contender con los estímulos externos o en base a un programa de desarrollo predeterminado. Con el objetivo de identificar dichos elementos de regulación en los diferentes genomas hemos iniciado una línea de estudio en donde se considera las regiones potenciales de regulación en el conjunto de las más de 4,500 familias de genes ortólogos agrupadas dentro de la base de datos COG (Cluster of Orthologous Groups of proteins) database (Tatusov, *et al.*, 2000. *Nucleic Acids Res.*, 28, 33-36). Para cada una de estas familias de genes identificamos los motivos estadísticamente sobre-representados en la región 5' inmediatamente anterior a los mismos. Hemos considerado tres tipos de señales: a) Aquellas que dependen de la curvatura intrínseca del DNA, b) Aquellas que dependen de la estructura secundaria del RNA transcrito c) Aquellas que dependen de la secuencia primaria del DNA. La evaluación de la curvatura estática del DNA fue realizada en base al algoritmo propuesto por Goodsell y Dickerson (1994. *Nucleic Acids Res.*, 22, 5497-5503) e implementada por nuestro grupo para realizar el análisis de varios miles de secuencias de manera eficiente. En este sentido, cabe mencionar que el papel de la curvatura del DNA en la regulación de la transcripción ha sido caracterizado puntualmente en un grupo reducido de genes, como aquellos que codifican para las proteínas H-NS, IHF y HU, o algunos genes transcritos por sigmas o sigma54, pero ninguno de dichos estudios, a nuestro entender, ha sido conducido bajo un enfoque de genómica comparativa que permita incluir el análisis de todas las regiones de DNA de los genomas totalmente secuenciados que sean potencialmente blancos de la regulación transcripcional. Nuestro estudio *in silico* mostró que la

curvatura estática del DNA es un elemento de regulación que puede ser compartido en diferentes grupos de genes ortólogos, entre los cuales se encuentran los previamente caracterizados, H-NS, IHF y HU, así como otros grupos para los cuales no existía una clara descripción, como los son algunas familias de genes involucrados en división celular, biosíntesis de flagelo y motilidad. En paralelo al análisis in silico, nuestro grupo lleva a cabo experimentos de mutación sitio específico sobre algunas de las regiones de DNA curvo para verificar en el laboratorio algunos de nuestros modelos teóricos más importantes. Referente a la identificación de señales que dependen de la estructura secundaria del RNA, hemos realizado programas de cómputo que nos permiten identificar atenuadores transcripcionales en los genomas bacterianos. Dicha identificación es realizada primordialmente con base a la energía libre del conjunto de estructuras secundarias del RNA que pueden ser formadas en la región líder del RNA mensajero y algunas de sus propiedades en términos de distancia y composición de la secuencia, entre otras. Nuestro análisis identificó la gran mayoría de los atenuadores reportados en las literaturas incluyendo a genes regulados por riboswitches y genes de biosíntesis de aminoácidos, así como un gran número de nuevos atenuadores conservados en distintas familias de genes ortólogos. Finalmente, la identificación de las regiones de DNA con secuencia primaria conservada fueron realizadas con los programas de cómputo MEME y MAST. A pesar de que dichos programas han sido utilizados previamente en la identificación de señales de regulación, nuestro enfoque de genómica comparativa nos ha permitido identificar señales de regulación previamente caracterizadas como los riboswitches de tiamina, riboflavina y vitamina B12, así como los elementos T-box que regulan a los genes que codifican a ciertas aminoacil tRNA sintetasas de bacterias Gram-positivas. Adicionalmente a las anteriores señales, hemos identificado elementos conservados en familias de genes que codifican para DNA polimerasas, proteínas ribosomales, factores de elongación, activadores transcripcionales, y ciertos tipos de transportadores. Actualmente realizamos la verificación experimental de nuestras predicciones teóricas. Cabe mencionar que en esta línea hemos empezado un nuevo proyecto de investigación relacionado a la regulación de la expresión genética en bacterias Gram-positivas por el riboswitch T-box. El riboswitch T-box modula la expresión de muchos genes relacionados al metabolismo de aminoácidos en las bacterias Gram-positivas, especialmente miembros del Firmicutes. La T-box sensa los niveles de tRNA descargado mediante interacciones de puentes de hidrógeno. Dichas interacciones promueven la estabilización de una estructura de antiterminación, favoreciendo la transcripción del operón regulado, vías de la horquilla, de un adaptador transcriptivo intrínseco, o de un antiterminator competente de la transcripción. En este nuevo proyecto hemos realizado búsquedas computacionales exhaustivas para identificar este elemento de regulación en todos los genomas totalmente secuenciados en nuestros días. Las relaciones bioquímicas de los productos peptídicos de los genes regulados dentro de las diferentes rutas metabólicas, es analizado. Paralelamente a los estudios realizados sobre las secuencias nucleotídicas, nuestro grupo también realizó proyectos de investigación relacionados al análisis la estructura-función de proteínas. Experimentos de desnaturalización y naturalización han demostraron que existen proteínas que después de ser desnaturalizadas pueden recuperar su plegado activo y éste ser indistinguible de su forma nativa. No obstante, este fenómeno de autoplegamiento no ocurre en otras proteínas en donde la conformación final no está determinada exclusivamente por su secuencia polipeptídica, si no que existen otros factores que determinan el proceso de plegamiento. Se ha pensado que uno de estos factores pudiera ser la velocidad de síntesis protéica. Actualmente estamos analizando esta hipótesis mediante el análisis estadístico de la distribución de codones raros en distintos conjuntos de secuencias de proteínas homólogas Dentro de la línea de investigación PREDICCIONES DE REDES DE REGULACION MEDIANTE GENOMICA COMPARATIVA. Estudio de la regulación de la transcripción en organismos procariotes, continuamos con nuestro análisis de los organismos modelo, *Escherichia coli* y *Bacillus subtilis*. Hemos logrado avances significativos en la construcción de la red de regulación transcripcional de *Bacillus subtilis* y la construcción de un modelo epigenético, el cual está siendo comparado con los resultados obtenidos previamente con el modelo construido en nuestro

grupo para la bacteria Gram-negativa *Escherichia coli*. En el caso de *B. subtilis*, continuaremos con el análisis de consistencia utilizando la información recabada para la bacteria Gram-positiva *B. subtilis* en la base de datos de DBTDS (<http://dbtbs.hgc.jp/>), que comprende información sobre factores de transcripción, factores sigma y sus genes regulados. Como se pretende hacer un modelo que describa de la manera más precisa posible las relaciones entre los factores transcripcionales y sus reguladores, seguiremos colectando información relacionada con la función de cada regulador como activador, represor o dual y el mecanismo que lo hace cambiar de conformación activa a inactiva. Hemos extraído también de la base de datos RegTransBase, algunos de los metabolitos asociados a factores transcripcionales de *Bacillus subtilis* sobre los cuales se ha iniciado un análisis de consistencia, verificando que la molécula efectora reportada en la base de datos, en efecto reconozca directamente al factor de transcripción al cual se le a asociado. Del mismo modo, continuaremos colectando información para cada regulador con metabolitos reportados en la literatura responsable del cambio de conformación. En este mismo campo, con una variante propuesta en nuestro grupo trataremos de identificar a través de proteínas ortólogas de las cuales se conoce el metabolito efector, los dominios en reguladores de *B. subtilis* que sean compartidos por otros factores de transcripción previamente caracterizados experimentalmente. Con estos datos probaremos el modelo generado para *E. coli* en *B. subtilis*, tomando de las bases de datos públicas experimentos de expresión global que nos permitan evaluar, la congruencia entre los resultados de nuestro modelo y la red de regulación construida. Por otro lado, con la red de regulación construida en *Bacillus subtilis*, realizaremos análisis topológicos iguales a los generados previamente para *E. coli* en Resendis O. *et al.*, 2006 y en Gutierrez-Rios RM *et al.*, 2007, en la que el análisis topológico de la red se realiza en la subred generada como consecuencia de la expresión global de genes en una condición determinada obtenida de experimentos de microarreglos. Para aquellos casos como el del estímulo de glucosa, los resultados entre la subred de *B. subtilis* y *E. coli* serán comparados dado que las condiciones experimentales fueron iguales. Uno de los logros más significativos del período fue obtenido dentro de nuestro proyecto de investigación encaminado al desarrollo de algoritmos computacionales para la predicción de operones bacterianos. Se define como un operón a un gen o conjunto de genes contiguos dispuestos en la misma cadena del DNA y que son co-transcritos en la misma unidad de transcripción. Debido a la importancia biológica de los operones en la coordinación de la expresión de genes metabólicamente o funcionalmente relacionados en organismos bacterianos, distintos protocolos computacionales han sido desarrollados considerando algoritmos de análisis tales como Redes Neuronales, Cadenas ocultas de Markov, Máquinas de vectores de soporte, Probabilidades Bayesianas, Algoritmos Genéticos, Árboles de decisión y teorías de grafo, entre otros. Se han sido considerados diferentes características del genoma para la identificación in silico de operones. Algunos de los las más importantes son los siguientes: (i) dirección de transcripción de los genes; (ii) distancias intergénica entre los genes contiguos; (iii) patrón de expresión génica evaluado a partir de análisis de microarreglos; (iv) relaciones funcionales entre las proteínas codificadas en el operón; (v) conservación de vía metabólicos de las enzimas codificadas por los genes de la operón; (vi) conservación de la vecindad genómica de los genes; (vii) perfiles filogenéticos. A pesar de extensos trabajos que emplean los diferentes enfoques computacionales y las características genómicas de la operones antes mencionadas, la mejor precisión en predicciones obtenidas para los organismos modelo *Escherichia coli* y *Bacillus subtilis* entrenados con datos de sus correspondientes operones conocidos, fueron 93 y 90%, respectivamente. Durante el presente año, en nuestro grupo hemos desarrollado un sencillo y altamente preciso método computacional para la predicción de operones a partir exclusivamente de dos variables de entrada, a) las distancias intergénicas de genes contiguos, y b) las relaciones funcionales entre los productos protéicos de genes contiguos tal y como se define en la base de datos de STRING (Jensen *et al.* 2009. *Nucleic Acid Res.*, 37, D412- D416). Estos dos parámetros fueron utilizadas para entrenar a un red neuronal en un subconjunto de operones determinados previamente en *Escherichia coli* y *Bacillus subtilis*. Nuestro algoritmo computacional de predicción fue capaz de predecir exitosamente un subconjunto

de operones previamente definidos experimentalmente en *E. coli* y *B. subtilis*, con precisiones de 94.6 y 93.3%, respectivamente. Es importante resaltar que esta precisión alcanzada por nuestro método es la más alta precisión jamás obtenida en la predicción de operones bacterianos por métodos computacionales. Con el fin de evaluar la precisión de nuestro modelo en organismos recientemente secuenciados que carecen de información de referencia requerida en el proceso de entrenamiento del algoritmo genético, se repitió la predicción de los operones de *E. coli* utilizando una red neuronal entrenada con los datos de operones de *B. subtilis*, y la predicción de operones de *B. subtilis*, una red neuronal entrenada con los datos de *E. coli*. Inclusive, en estos casos, la precisión alcanzada con nuestro método fue extraordinariamente alta, 91.5 y el 93%, respectivamente. Estos resultados muestran el uso potencial de nuestro método de predicción de operones con una muy alta precisión en cualquier organismo. Los resultados aquí descritos fueron publicados en un número especial dedicado a servidores web en la revista *Nucleic Acids Res.* y tiene la cita: High accuracy operon prediction method based on STRING database scores. Taboada B., Verde C. and Merino E. 2010. *Nucleic Acids Res.*, 38(12):e130. Basándonos en nuestro método computacional, recientemente hemos predicho los operones de todos los organismos bacterianos totalmente secuenciados. Dichas predicciones pueden ser consultadas por la comunidad científica mundial a través de nuestra base de datos llamada ProOpDB (<http://operons.ibt.unam.mx/OperonPredictor>) cuyas propiedades se describen en un número especial dedicado a bases de datos de la revista *Nucleic Acids Res.* y que tiene la cita: "ProOpDB: Prokaryotic Operon DataBase. Blanca Taboada B., Ciria R., Martínez-Guerrero C.E., and MERINO E. *Nucleic Acids Res.* (2011) doi:10.1093/nar/gkr1020. En el período reportado continuamos con la identificación de proteínas involucradas en el proceso de infección de *Helicobacter pylori* y su uso potencial para desarrollo de una vacuna para la prevención de cáncer gástrico. Mediante algoritmos computacionales que involucraron la construcción de modelos de Markov escondidos, hemos podido identificar genes que potencialmente pudieran participar en la jeringa molecular utilizada por *H. pylori* para iniciar su proceso infeccioso. Se identificaron tres genes con características similares a virB2 y tres genes candidatos a ser homólogos de virB5. Cada uno de los seis genes antes mencionados, fueron amplificados del genoma y clonados para su posterior manipulación. Con el objeto de analizar el fenotipo en cada uno de los genes de interés, estos fueron interrumpidos con un marcador de selección para su posterior integración por recombinación homóloga en el genoma de *H. pylori*. Adicionalmente a lo anterior, los genes antes mencionados fueron clonados en vehículos de expresión que permiten la purificación del producto proteico mediante la adición de residuos de histidina. Esperamos que las construcciones obtenidas nos permitan la purificación de las correspondientes proteínas para la producción de anticuerpos específicos con los que se podrá determinar mediante inmunolocalización, cuáles de los genes identificados bioinformáticamente, participa en la construcción de la jeringa molecular. Esta información será vital para el desarrollo de una vacuna para la prevención de cáncer gástrico. Una de las líneas de interés en las que nuestro ha trabajado recientemente versa en la construcción de modelos de regulación transcripcional en diferentes organismos modelo. Para tal fin, hemos empleado la llamada Teoría de Redes que nos permite entender a las diferentes relaciones entre los factores transcripcionales y sus genes regulados, como una compleja red de interacciones cuya estructura topológica nos permite elucidar algunas de las propiedades de la fisiología del organismo de estudio. En una primera instancia, nuestro trabajo se ha enfocado al estudio de las redes de regulación de *Escherichia coli* y *Bacillus subtilis*, organismos modelo representantes de las bacterias Gram-negativas y Gram-positivas, respectivamente. Nuestro estudio realizado en *Bacillus subtilis*, consideró una sección de la red de regulación transcripcional que responde a cambios en la fuente de carbono, tomando como base los resultados de la expresión de los genes en medio LB enriquecido con glucosa, cuantificados mediante microarreglos. Desde el punto de vista de la Teoría de Redes, el análisis de la subred construida mostró que está posee propiedades libres de escala, presentando una organización jerárquico-modular, compuesta por 9 módulos discretos funcionalmente relacionados con procesos celulares tales como la represión catabólica, esporulación, reparación del DNA, sistema

SOS y competencia, entre otros. Los resultados de *B. subtilis*, fueron comparados con nuestro trabajo previo en *Escherichia coli*, en donde encontramos 8 módulos también funcionalmente relacionados. La comparación demostró que la respuesta regulatoria a glucosa está parcialmente conservada en funciones generales como transcripción, traducción y replicación, así como en genes relacionados con el metabolismo central (Vázquez-Hernández C, 2009). Siguiendo esta misma línea de trabajo, y en base a los datos reportados en la literatura, nos dimos a la tarea estudiar la red de factores transcripcionales de *Bacillus subtilis* y definir sus propiedades topológicas. Los resultados mostraron una red jerárquico modular con 9 módulos funcionalmente relacionados cuyos elementos pudieran estar regulados de manera redundante. Los módulos mostraron además no ser totalmente independientes ni completamente homogéneos, lo que es el reflejo de la manera en que los componentes de la célula están conectados y de cómo una función tiene influencia sobre otra (Manjarrez-Casas A. 2009). Empleando el enfoque de descomposición natural recientemente propuesto por Freyre-González (2008) se hizo un análisis de la red completa conocida para *Bacillus subtilis*. Nuestros resultados muestran que a pesar de su distancia filogenética, *Bacillus subtilis* posee la misma arquitectura jerárquico-modular no piramidal revelada para *Escherichia coli*, compuesta por 19 factores de transcripción globales gobernando a 90 módulos independientes cuyas respuestas se integran a nivel promotor por 42 genes intermodulares. Al igual que en el caso de *Escherichia coli*, mediante una metodología matemática conocida como valor kappa, se identificó a los factores de transcripción globales, recuperando así 6 previamente descritos en la literatura, 8 de 14 factores sigma, más 5 predicciones. Además, se identificó y clasificó a los factores de transcripción de acuerdo a su jerarquía dentro de la red. Finalmente, se ha iniciado el análisis de la red de regulación transcripcional de levadura. Los resultados de análisis topológicos sugieren que esta red exhibe propiedades que aparentemente permiten catalogarla como jerárquico-modular. Sin embargo, la presencia de un bajo valor de agrupamiento en nodos participando en pocas interacciones regulatorias indica que esta red puede seguir principios de organización diferentes a aquellos gobernando a las redes de regulación de procariontes. Es importante señalar que en el presente período hemos extendido nuestros modelos de estudio bioinformático, previamente restringido a organismos procariontes, para incluir como modelos de estudios a organismos y procesos celulares característicos de organismos eucariontes. En este sentido, hemos empezado a caracterizar a cierto tipo de mRNAs eucariontes que pueden ser traducidos de manera cap-independiente. Este tipo de mRNAs, poseen en su extremo 5' no-traducida cierto tipo de elementos llamados IRES (por sus siglas en inglés, Internal Ribosome Entry Site), que permiten el reclutamiento del complejo proteico involucrados en el proceso de traducción de sus mRNAs. Nuestra nueva línea de investigación la hemos titulado: "Identificación in silico de nuevos sitios de entrada internos para el ribosoma en genomas eucariontes" y versa en el desarrollo de diferentes estrategias bioinformáticas para la detección de potenciales IRES en el conjunto de organismos eucariontes secuenciados. Dicha estrategia está basada en la caracterización de la energía libre de las regiones río arriba de los genes ortólogos a los genes de humano en donde previamente se han identificado IRES. Inicialmente hemos considerado el grupo de filogenético de los mamíferos y los genes ortólogos de humano. Nuestros resultados sugieren que existe una tendencia importante a la conservación de la energía libre del RNA de las regiones 5' no-traducidas en los genes que potencialmente poseern IRES.

Líneas

Bioinformática.

Biología Molecular y Bioquímica de Bacterias.

Microbiología Industrial.

Publicaciones

B. Taboada, R. Ciria, C. Martinez-Guerrero, E. Merino (2012). "ProOpDB: Prokaryotic Operon DataBase (Published online 16 November 2011. doi:10.1093/nar/gkr1020)". *Nucleic Acid Res*, 40, 627-631.

Publicaciones selectas

B. Taboada, C. Verde, E. Merino (2010). "High accuracy operon prediction method based on STRING database scores". *Nucleic Acid Res.*, 38, 12, 1-10.

A. Gutierrez-Preciado, Henkin, T., Grundy, F., Yanofsky, C, E. Merino (2009). "Biochemical Features and Functional Implications of the RNA-Based T-Box Regulatory Mechanism". *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 73, 36-61.

A. Gutierrez-Preciado, Jensen RA, Yanofsky C, E. Merino (2005). "New insights into regulation of the tryptophan biosynthetic operon in Gram-positive bacteria. *Trends Genet*, 21 No. , 432-436.

C. Abreu-Goodger, N. Ontiveros, R. Ciria, E. Merino (2004). "Conserved regulatory motifs in bacteria: riboswitches and beyond". *Trends Genet.*, 20, 10, 475-479.

E. Merino, Yanofsky C (2004). "Transcription attenuation: a highly conserved regulatory strategy used by bacteria". *Trends in Genetics*, 21, 260-264.

R. Jauregui, C. Abreu-Goodger, Moreno-Hagelsieb, Collado, E. Merino (2003). "Conservation of DNA curvature signals in regulatory regions of prokaryotic". *Nucl. Acids Res*, 31, 23, 6770-6777.

R. Jauregui, F. O'Reilly, E. Merino (1998). "Relationship between codon usage and Sequence-dependent curvature of genomes". *Comparative Genomics*, 3., 4, 243-253.

E. Merino, J. L. Puente, F. Bolivar (1994). "Antisense Overlapping Open Reading Frames in genes from bacteria to humans". *Nucleic. Acid Res.*, 25;22 No. 10, 1903-1908.

Integrantes de su grupo

Investigadores Asociados

Rosa María Gutiérrez Ríos

Alejandro Garcíarrubio Granados

Posdoctorales

Dr. Raúl Noguez Moreno

Dr. Julio Augusto Freyre González

Técnicos Académicos

Maria Luisa Tabche Barrera

Karel Estrada Guerra

Estudiantes de Licenciatura

Javier Morales Barrera

Estudiantes de Posgrado

Jorge Enrique Quintana Kageyama

José Ricardo Ciria

Blanca Itzel Taboada Ramírez

Mario Martínez Núñez

Patricia Oliver Ocano

Alma Lidia Martínez

Zuemy Rodríguez Escamilla

Ana Gutiérrez Preciado

Personal Administrativo

Rosalva González Arena

Otro(s) :

Eduardo Martínez Guerrero, técnico por donativo

Nancy Mena Ocampo, técnico pagado por donativo

Alejandro Abdala. Técnico pagado por donativo

José Luis Puente García

Título Genérico de su línea de Investigación:

Regulación y función de factores de virulencia en enterobacterias: *Escherichia coli* enteropatógena (EPEC), *E.coli* enterohemorrágica (EHEC), *Citrobacter rodentium* y *Salmonella typhimurium*.

Escherichia coli enteropatógena (EPEC) y enterohemorrágica (EHEC), así como *Citrobacter rodentium*, conforman una familia de patógenos bacterianos que se unen íntimamente al epitelio intestinal y destruyen las microvellosidades, formando lesiones características denominadas de adherencia y esfasclamiento/destrucción ("attaching and effacing" lesions, A/E). EPEC es una de las principales causas de diarrea, particularmente en niños menores de seis meses de edad que viven en países en desarrollo. EHEC es el agente causal de colitis hemorrágica y el síndrome urémico hemolítico, trastorno secundario que puede ser fatal. Ambas clases representan importantes patógenos para el hombre y siguen causando altos índices de mortalidad y morbilidad alrededor del mundo. *C. rodentium* es la causa de una enfermedad conocida como hiperplasia del colon transmisible en ratones, caracterizada por la hiperproliferación de las células epiteliales en la parte distal del colon. La capacidad de formar la lesión A/E de estos patógenos la confieren una serie de proteínas codificadas en una isla de patogenicidad denominada LEE ("Locus of enterocyte effacement"). Esta isla se encuentra organizada en al menos cinco operones: LEE1 a LEE5. En los operones LEE1 a LEE3 se encuentran los genes necesarios para la producción de un sistema de secreción tipo III (SSTT); LEE4 codifica para las proteínas translocadoras del SSTT, mientras que en LEE5 se encuentran los genes que codifican para Tir, intimina (*eae*) y una proteína chaperona de Tir, llamada *CesT*. Las proteínas efectoras que son translocadas hacia la célula hospedera a través del SSTT son, en parte, las responsables de subvertir procesos celulares en la célula eucariote que dan lugar al fenotipo de adherencia íntima, rearrreglos del citoesqueleto y otros fenómenos asociados a la enfermedad. Los genes que codifican para estas proteínas efectoras se encuentran codificadas a lo largo del LEE o en otras regiones del cromosoma. Nuestro interés ha sido entender los mecanismos moleculares que coordinan temporal y espacialmente la expresión de factores de virulencia en estos organismos. El análisis de la regulación de genes codificados en el LEE en EPEC ha permitido establecer un modelo de la cascada reguladora que coordina dicha expresión. *Ler*, codificado por el primer gen del operón LEE1, regula positivamente la transcripción de los operones LEE2 a LEE5, además de otros promotores dentro y fuera del LEE como *espC*. *Ler* actúa como un desrepressor que contrarresta el efecto negativo que ejerce H-NS sobre la expresión de estos genes. *Ler* y H-NS comparten similitudes significativas principalmente a nivel del dominio carboxilo-terminal. H-NS parece formar un complejo nucleoproteico que impide la interacción de la RNA polimerasa con los promotores o que la atrapa dentro del complejo. En la región reguladora de los operones LEE2 y LEE3, *Ler* interactúa preferentemente con un motivo incluido dentro de una de las secuencias silenciadoras. Así, en condiciones donde *Ler* alcanza la concentración apropiada compete eficientemente por dicha región, desplazando a o evitando el acceso de H-NS modificando, así, el complejo nucleorepresor para permitir el inicio de la transcripción. El estudio de estas proteínas nos está permitiendo entender el papel que juega H-NS en la homeostasis de bacterias patógenas regulando negativamente la expresión de sus factores de virulencia. Así mismo, el de reguladores específicos como *Ler* que han evolucionado para contrarrestar dicha represión en respuesta a señales ambientales, las cuales son encontradas por la bacteria durante el establecimiento de una infección y que actúan como marcadores de los nichos que favorecen la proliferación del patógeno. Al ser *Ler* el regulador más importante, su regulación transcripcional es compleja e involucra reguladores globales también presentes en bacterias no patógenas, tales como IHF, Fis, el regulador de "quorum sensing" *QseA*, la GTPasa *BipA*, entre otros, como moduladores positivos, así como H-NS y Hha como reguladores negativos. Sin embargo, el control de su expresión requiere de elementos reguladores positivos sólo

presentes en los organismos A/E. El gen previamente identificado como *orf11*, codifica para un activador transcripcional denominado GrIA (Global Regulator of LEE Activator) que pertenece a una familia novedosa de reguladores y que a la fecha cuenta sólo con tres miembros. GrIA es esencial para la eficiente activación de los genes de la isla y activa directamente al gen que codifica para Ler, con quien establece un circuito regulador positivo ya que Ler también activa la expresión del operón *grIRA*. Por su parte, GrIR actúa como modulador negativo de la actividad del mencionado circuito Ler-GrIA, a través de interactuar con GrIA, así como de forma independiente reprimiendo, mediante un novedoso mecanismo aún no caracterizado en detalle, la expresión de diferentes factores de virulencia. GrIA y GrIR representan también un mecanismo particular de regulación, ya que la función de ambas proteínas depende en buena medida de las condiciones de cultivo y de diferentes tipos de interacciones moleculares. El estudio sistemático del LEE, además de demostrar que todos los genes del LEE son necesarios para que *Citrobacter* infecte con eficiencia, también permitió descubrir siete nuevas proteínas secretadas por *C. rodentium*, cuya secreción depende del SSTT codificado en el LEE, lo cual sugiere que podrían ser proteínas efectoras. Genes que codifican para proteínas homólogas están en los genomas de EPEC y EHEC. siete de estas proteínas, llamadas NleA, NleB, NleC, NleD, NleE, NleF y NleG ("Non-LEE encoded effector"), están codificadas fuera de la isla LEE en diferentes regiones del genoma que no están presentes en *E. coli* K-12 (a estas regiones se les llama islas-O). El análisis bioinformático, así como el proteómico de los perfiles de secreción de bacterias A/E ha permitido la identificación de genes adicionales que también codifican para proteínas efectoras como NleH, ampliando el repertorio de proteínas efectoras. El estudio de los mecanismos que controlan la expresión de estos nuevos efectores, incluyendo su posible co-regulación con el LEE (como sucede con el gen *espC*, localizado fuera del LEE, el cual codifica para una proteína autotransportadora que tiene actividad citotóxica), ha permitido identificar motivos reguladores que se conservan en algunos de ellos y que parecen definir un regulón en el que se agrupan varios genes *nle*. Uno de estos motivos ha permitido, a su vez, identificar otros genes que potencialmente codifican para proteínas secretadas por el SSTT previamente no identificados. Así mismo, se sigue analizando el proceso de secreción y translocación de algunos de estos efectores (como NleG y NleH) y el papel que juegan durante la infección aprovechando el modelo *Citrobacter*-ratón. Estamos también definiendo el mecanismo por el cual las proteínas del LEE, SepL y SepD, determinan el orden espacial y temporal en el que son secretadas las proteínas que constituyen el translocón del SSTT, los efectores del LEE o los efectores codificados fuera del LEE. Estas dos proteínas forman un "switch" molecular que permite la secreción de las proteínas translocadoras como EspA, a la vez que bloquean la secreción de las efectoras como Tir, NleA, etc. La disminución del calcio extracelular favorece la secreción de proteínas efectoras, sugiriendo que la jerarquía de la secreción a través del SSTT se establece en respuesta a señales ambientales que podrían determinar su funcionamiento durante la infección. EPEC, a diferencia de otros organismos A/E, posee el operón *per*, el cual está contenido en el plásmido EAF, que también codifica para la fimbria BFP. Este operón codifica para las proteínas PerA, PerB y PerC. PerA regula la producción de la fimbria BFP a través de la activación de los genes *bfpA* y *perA*. Dicha regulación involucra el reconocimiento de una secuencia conservada en la región reguladora de ambos genes, así como interacciones con la subunidad alpha de la RNA polimerasa. Actualmente, se definen motivos funcionales en PerA para extender el conocimiento sobre su mecanismo de acción. Por su parte PerC activa la expresión del gen *ler*, dando lugar a una cascada reguladora dependiente de PerA ya que éste autorregula la expresión del operón *per*. En EPEC PerC y GrIA tienen una función redundante en la activación de *ler*, pero no en las mismas condiciones de crecimiento, lo cual sugiere que podrían actuar durante diferentes etapas de la infección. El modo de acción de estos dos reguladores está siendo estudiado, pero en particular resulta interesante señalar que la ruta de activación mediada por PerC parece responder a la presencia de CO₂, el cual también puede estar presente en el intestino. Aún queda por determinar el mecanismo de acción. Las fimbrias o pili son importantes factores de colonización para *E. coli*, ya que participan en la interacción de la bacteria con las células

del huésped. Los genomas de EHEC y EPEC poseen 16 operones que potencialmente codifican para la síntesis de este tipo de estructuras, pero sólo en algunos casos se ha observado su expresión y en general no se conoce su papel en virulencia. En estrecha colaboración con el grupo del Dr. Jorge Girón de la Universidad de Arizona, nuestro grupo también se ha interesado en el estudio de los mecanismos que regulan la expresión de algunos de estos operones como *ecp* (*E. coli* common pili) y *hcp* (Hemorrhagic coli pili) y de las condiciones donde podrían ser expresados durante una infección, así como en el estudio de la biogénesis, estructura y papel en la virulencia de diferentes patotipos de *E. coli*. *Salmonella enterica*, agente causal de la salmonelosis o de infecciones sistémicas como la fiebre tifoidea, posee dos islas de patogenicidad denominadas SPI1 y SPI2 ("Salmonella pathogenicity island"). Cada una codifica para un SSTT y proteínas efectoras que son necesarias para que *Salmonella* invada células epiteliales y sobreviva intracelularmente en macrófagos, respectivamente. En la isla SPI5 están presentes tanto genes regulados por el regulón de la SPI1 como de la SPI2, cuyos productos son secretados por los respectivos SSTT. A través del estudio de la regulación transcripcional de los componentes de estas islas, estamos analizando los mecanismos moleculares que permiten a *Salmonella* efectuar los cambios transcripcionales necesarios para pasar de la fase invasiva mediada por SPI1, a la de patógeno intracelular que da lugar a la infección sistémica mediada por SPI2. A la fecha, ha sido interesante definir que algunos reguladores que se pensaban específicos de la SPI1, están involucrados en establecer un mecanismo de "cross-talk" entre las islas SPI1 y SPI2, el cual podría mediar la transición transcripcional entre las dos islas durante el paso de *Salmonella* a la vida intracelular. Las proteínas reguladoras SirA y HilD son importantes componentes de esta cascada reguladora en *Salmonella*, así como modelos de estudio en nuestro grupo.

Líneas

Biología Molecular y Bioquímica de Bacterias.

Publicaciones

V. H. Bustamante, M. Villalba, V. Garcia, A. Vazquez, L. Martinez-Chavarria, R. Jimenez, J. L. Puente (2011). "PerC and GrlA independently regulate Ler expression in enteropathogenic *Escherichia coli*". *Mol Microbiol*, 82, 398-.

Saldana, Z., Sanchez, E., Xicohtencatl-Cortes, J., J. L. Puente, Giron, J. A. (2011). "Surface structures involved in plant stomata and leaf colonization by shiga-toxigenic *Escherichia coli* O157:h7". *Front Microbiol*, 2, 119-.

L. Martinez-Chavarria, Yakhnin, H., Camacho, M. I., Georgellis, D., Babitzke, P., J. L. Puente, V. H. Bustamante (2011). "Integration of a complex regulatory cascade involving the SirA/BarA and Csr global regulatory systems that controls expression of the *Salmonella* SPI-1 and SPI-2 virulence regulons through HilD". *Mol Microbiol*, 80, 1637-.

Rojas-Lopez, M., Arenas-Hernandez, M. M., A. Medrano-Lopez, Martinez de la Pena CF, J. L. Puente, Martinez-Laguna, Y., Torres, A. G. (2011). "Regulatory control of *Escherichia coli* O157:H7 *lpf1* operon by H-NS and Ler". *J Bacteriol*, 193, 1622-.

Publicaciones Selectas

J. L. Puente, D. Bieber, S. W. Ramer, W. Murray, G. K. Schoolnik (1996). "The bundle-forming pilin gene of enteropathogenic *Escherichia coli*: transcriptional regulation by environmental signals". *Mol. Microbiol.*, 20 87-99.

T. Tobe, G. K. Schoolnik, I. Sohel, V. H. Bustamante, J. L. Puente (1996). "Cloning and characterization of bfpTVW, genes required for the transcriptional activation of bfpA in enteropathogenic Escherichia coli". *Mol. Microbiol.*, 21, 963-975.

R. A. Edwards, J. L. Puente (1998). "Fimbrial expression in enteric bacteria: A critical step in intestinal pathogenesis". *Trends Microbiol.* 6, 7, 282-287.

Y. Martinez, E. Calva, J. L. Puente (1999). "Autoactivation and environmental regulation of bfpT expression, the gene coding for the transcriptional activator of bfpA in enteropathogenic Escherichia coli". *Mol. Microbiol.*, 33, 1, 153-166.

V. H. Bustamante, F. J. Santana, E. Calva, J. L. Puente (2001). "Transcriptional regulation of type III secretion genes in enteropathogenic Escherichia coli (EPEC): Ler antagonizes H-NS-dependent repression". *Molecular Microbiol.*, 39, 3, 664-677.

R. DeVinney, J. L. Puente, A. Gauthier, D. Goosney, B.B. Finlay (2001). "Enterohemorrhagic and enteropathogenic E. coli use a different Tir-based mechanism for pedestal formation". *Molecular Microbiology*, 41, 6, 1445-1457.

Zaharik, M. L, Vallance, B. A, J. L. Puente, Gros, P., Finlay, B.B (2002). "Host-pathogen interactions: Murine host resistance factor Nramp1 upregulates Salmonella enterica serovar Typhimurium SPI2 virulence genes.. *PNAS, USA*, 99, 24, 15705-15710.

Deng, W-Y., Vallance, B.A., Li, Y., J.L. Puente, Finlay, B.B. (2003). *Citrobacter rodentium* translocated intimin receptor (Tir) is an essential virulence factor for actin nucleation, intestinal colonization and colonic hyperplasia in mice". *Molecular Microbiology*, 48, 1, 95-115.

J. Ibarra, M. Villalba, J. L. Puente (2003). "Identification of the DNA binding sites of PerA, the transcriptional activator of the bfp and per operons in enteropathogenic Escherichia coli (EPEC)". *Journal of Bacteriology*, 185, 9, 2835-2847.

Wanying Deng, J. L. Puente, A. Vazquez, J. Barba, J. Ibarra, (2004). "Dissecting virulence: systematic and functional analyses of a pathogenicity island.. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101 No. 10, 3597-3602.

W. Deng, Y. Li, P. Hartwidge, E. Frey, R. Fuetzner, S. Lee, N. Strynadka, J.L. Puente, B. Finlay (2005). "Regulation of Type III Secretion Hierarchy of Translocators and Effectors in Attaching and Effacing Bacterial Pathogens". *Infection and Immunity*, 73, 4, 2135-2146.

N. Thomas, W. Deng, J. L. Puente, E. Frey, C. Yip, N. Strynadka, B. Finlay (2005). "CesT is a multi-effector chaperone and recruitment factor required for the efficient type III secretion of both LEE and non-LEE encoded effectors of enteropathogenic Escherichia coli". *Molecular Microbiology*, 57, 6, 1762-1779.

J. Barba, V. H. Bustamante, M. A. Flores, W. Deng, B. Finlay, J. L. Puente (2005). "A positive regulatory loop controls expression of the locus of enterocyte effacement (LEE)-encoded regulators Ler and GrlA". *Journal of Bacteriology*, 187, 23, 7918-7930.

Wickham, M. E, Lupp C, Mascarenhas, M, A. Vazquez, Coombes, G. K, Brown, N.F, Coburn, B. A, Deng, W, J. L. Puente (2006). "Bacterial Genetic Determinants of Non-O157 STEC Outbreaks and Hemolytic-Uremic Syndrome after Infection". *Journal of Infectious Diseases.*, 194, 6, 819-827.

M. A. Rendón, Z. Saldaña, V. Monteiro-Neto, A. L. Erdem, A. Vazquez, J. B. Kaper, J. L. Puente, J. A. Girón (2007). "Commensal and pathogenic *Escherichia coli* use a common pilus adherence factor for epithelial cell colonization". *PNAS USA*, 104, 25, 10637-10642.

N. Duong, S. Osborne, V. H. Bustamante, A. M. Tomljenovic, J. L. Puente, B. K. Coombes (2007). "Mammalian body temperature controls an essential transcriptional logic gate activating the intracellular host virulence system in *Salmonella enteric*". *Journal of Biological Chemistry*, 282, 47, 34077-34084.

J. Xicohtencatl-Cort, V. Monteiro-Neto, D. M. Jordan, P. Samadder, O. Francetic, J. B. Kaper, J. L. Puente, J. A. Girón (2007). "Intestinal adherence associated with novel type IV pili of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7". *Journal of Clinical Investigation*, 117, 11, 3519-3529.

V. Garcia, W. Deng, N. Thomas, B. Finlay, J. L. Puente (2008). Regulation of expression and secretion of NleH, a new non-LEE-encoded effector in *Citrobacter rodentium*". *Journal of Bacteriology*, 190, 7, 2388-2399.

V. H. Bustamante, L. Martinez-Chavarria, F. J. Santana, L. Knodler, O. Steele-Mortimer, J. L. Puente (2008). "HilD-mediated transcriptional crosstalk between *Salmonella* pathogenicity islands SPI-1 and SPI-2". *P.N.A.S. USA*, 105, 38, 14591-14596.

J. Xicohtencatl, V. Monteiro-Neto, Z. Saldaña, M. Ledesma, C. Castillo, J. Girón (2009). "The type 4 pili of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 are multi-purpose structures with pathogenic attributes". *Journal of Bacteriology*, 191, 1, 411-421.

R. Jimenez, S. Cruz, A. Huerta, V. H. Bustamante, J. L. Puente (2010). "Molecular characterization of GrlA, a specific positive regulator of *ler* expression in enteropathogenic *Escherichia coli*". *Journal of Bacteriology*, 192, 4627-4642.

L. Martinez-Chavarria, L. C. Yakhnin, M.I. Camacho, D. Georgellis, P. Babitzke, J. L. Puente, V. H. Bustamante (2011). "Integration of a complex regulatory cascade involving the SirA/BarA and Csr global regulatory systems that controls expression of the *Salmonella* SPI-1 and SPI-2 virulence regulons through HilD". *Molecular Microbiology*, 80, 6, 1637-1656.

V. H. Bustamante, M. Villalba, V. Garcia, A. Vazquez, L. Martinez-Chavarria, R. Jimenez, J. L. Puente (2011). "PerC and GrlA independently regulate *Ler* expression in enteropathogenic *Escherichia coli*". *Molecular Microbiology*, 82, 2, 398-415.

Integrantes de su grupo

Investigadores Asociados

Víctor Humberto Bustamante Santillán

Alejandro Huerta Saquero

Posdoctorales

Javier Oviedo Boyso
Víctor Antonio García Angulo

Técnicos Académicos

Alejandra Vázquez Ramos
Francisco Javier Santana Estrada

Estudiantes de Licenciatura

Andrés Escalera Maurer

Estudiantes de Posgrado

Cristina Lara Ochoa
Luay Carolina Martínez Chavarría
Abraham Medrano López
Verónica Iranzú Martínez Santos
Sara Berenice Martínez Luna
Carmen Adriana Contreras García
Aurora Labastida Martínez
Jaime Enrique Bello Díaz

Personal Administrativo

Amapola Blanco Zavala
Rosalva González Arenas
Elvira Villa Herrera
Raúl Ríos Muñoz

Mario Soberón Chávez

Título Genérico de su línea de Investigación:

Mecanismos moleculares de la especificidad de las toxinas Cry de *Bacillus thuringiensis*.

En nuestro grupo de investigación estamos interesados en entender el mecanismo de acción de las toxinas insecticidas de *Bacillus thuringiensis*. En insectos lepidópteros, las toxinas Cry ejercen su modo de acción a través de la interacción secuencial con al menos dos proteínas del intestino medio de las larvas susceptibles. Las toxinas Cry son sintetizadas como protoxinas y una vez en el interior del intestino de las larvas sensibles se procesa por las proteasas del insecto liberando un fragmento tóxico de 60 kDa compuesto por tres dominios estructurales. La primera interacción de la toxina se da a través de regiones expuestas del dominio II con una proteína tipo caderina lo que facilita la proteólisis de la hélice alpha 1 del dominio I y la formación de un oligomero. El oligomero gana afinidad por proteínas ancladas por glicosil-fosfatidil-inositol a la membrana como aminopetidasa N (APN) o fosfatasa alcalina (ALP) lo que conduce a la inserción de la toxina a la membrana y la formación de un poro lítico que conduce a lisis celular y a la muerte de la larva. En nuestro grupo de investigación hemos definido cuáles son las regiones de la toxina que están involucradas en la interacción con el receptor caderina y los eventos que conducen a la formación del oligomero. Recientemente caracterizamos toxinas Cry1A modificadas que carecen de la hélice alpha 1 y que son capaces de matar larvas de insectos resistentes que tienen mutaciones en la caderina. Desde hace algunos años estamos caracterizando el modo de acción de toxinas Cry que son tóxicas a insectos dípteros como el mosquito *Aedes aegypti* o *Anopheles albimanus* que son vectores en la transmisión del dengue y la malaria respectivamente. En insectos dípteros hemos identificado a una fosfatasa alcalina como una molécula del intestino de *Ae. aegypti* involucrada en la actividad tóxica de la toxina Cry11Aa y a una glucosidasa del intestino de *An. albimanus* involucrada en la toxicidad de Cry4Ba. Nuestros proyectos actuales están enfocados en definir las regiones de la toxina que están involucradas en la interacción del oligomero de la toxina Cry1Ab con la APN y la ALP así como definir el papel de la APN y ALP en la toxicidad de Cry1Ab en *Manduca sexta*. En cuanto a la ALP de *Aedes aegypti* hemos identificado dos regiones de esta molécula que unen a Cry11Aa y estamos definiendo las regiones de interacción en la toxina Cry11A y Cry4Ba con este receptor. También estamos caracterizando el modo de acción de la toxina Cry3Aa en el coleóptero *Tenebrio molitor*. Nuestros datos muestran que además de caderina una proteína anclada por GPI participa en el modo de acción de esta toxina. Recientemente hemos sido capaces de desplegar a las toxinas Cry1Ab, Cry1Ac, Cry3A (activa contra coleópteros) y Cyt1Aa (activa contra dípteros) en fagos filamentosos con la finalidad de contar con un sistema que nos permita la selección de toxinas con capacidades de unión mejoradas o diferentes. Finalmente propusimos que la APN está involucrada en dos momentos del modo de acción de la toxina Cry1A, primero en la unión del monomero lo que concentra la toxina en el epitelio del intestino antes de la interacción con la caderina y posteriormente en la unión del oligomero facilitando su inserción a la membrana. Este mecanismo de acción lo llamamos como un mecanismo de unión tipo "ping-pong".

Líneas

Microbiología Industrial.

Publicaciones

Tabashnik, B. E., Huang, F., Ghimire, M. N., Leonard, B. R., Siegfried, B. D., Rangasamy, M., Yang, Y., Wu, Y., Gahan, L. J., A. Bravo, M. Soberon, Heckel, D. G (2011). "Efficacy of genetically modified Bt toxins against insects with different genetic mechanisms of resistance". *Nat.Biotechnol*, Oct 9 [Epub ahead of print] No.

H. Porta, G. Jimenez, E. Cordoba, P. Leon, M. Soberon, A. Bravo (2011). "Tobacco plants expressing the Cry1AbMod toxin suppress tolerance to Cry1Ab toxin of *Manduca sexta* cadherin-silenced larvae". *Insect Biochem Mol Biol*, 41, 513-.

D. Carmona, C. Rodriguez, R. Munoz, L. Portugal, C. Perez, de Maagd, R. A., Bakker, P., M. Soberon, A. Bravo (2011). "Dominant Negative Phenotype of *Bacillus thuringiensis* Cry1Ab, Cry11Aa and Cry4Ba Mutants Suggest Hetero-Oligomer Formation among Different Cry Toxins". *PLoS ONE*, 6, e19952-.

L. Zavala, L. Pardo, P. Canton, I. Gomez, M. Soberon, A. Bravo (2011). "Domains II and III of *Bacillus thuringiensis* Cry1Ab toxin remain exposed to the solvent after insertion of part of domain I into the membrane". *J Biol Chem*, 286, 19109-.

A. Bravo, Likitvivatanavong, S., Gill, S. S., M. Soberon (2011). "*Bacillus thuringiensis*: A story of a successful bioinsecticide". *Insect Biochem Mol Biol*, 41, 423-.

Likitvivatanavong, S., Chen, J., Evans, A. M., A. Bravo, M. Soberon, Gill, S. S. (2011). "Multiple Receptors as Targets of Cry Toxins in Mosquitoes". *J Agric.Food Chem*, 59, 2829-.

C. Rodriguez, Ruiz de Escudero, I., P. Canton, R. Munoz, C. Perez, Gill, S. S., M. Soberon, A. Bravo (2011). "The amino- and carboxyl-terminal fragments of the *Bacillus thuringiensis* Cyt1Aa toxin have differential roles on toxin oligomerization and pore formation". *Biochemistry*, 50, 388-.

Terenius, O., Papanicolaou, A., Garbutt, J. S., Eleftherianos, I., Huvenne, H., Sriramana, K., Albrechtsen, M., An, C., Aymeric, J. L., Bebas, P., Bitra, K., A. Bravo, M. Soberon (2011). "RNA interference in Lepidoptera: an overview of successful and unsuccessful studies and implications for experimental design". *J Insect Physiol*, 57, 231-.

Likitvivatanavong, S., Chen, J., A. Bravo, M. Soberon, Gill,S.S. (2011). "Role of cadherin, alkaline phosphatase and aminopeptidase N as receptors of Cry11Ba toxin from *Bacillus thuringiensis* jegathesan in *Aedes aegypti*". *Appl Environ Microbiol*, 77, 24-.

H. Porta, M. Cancino, M. Soberon, A. Bravo (2011). "Role of MAPK p38 in the cellular responses to pore-forming toxins". *Peptides*, 32, 601-.

P. Canton, E. Reyes, I. Ruiz de escudero, A. Bravo, M. Soberon (2011). "Binding of *Bacillus thuringiensis* subsp. israelensis Cry4Ba to Cyt1Aa has an important role in synergism". *Peptides*, 32, 595-.

Publicaciones Selectas

S. Pacheco, I. Gomez, I. Arenas, G. Saab, Rodriguez C., Gill S. S., A. Bravo, M. Soberon (2009). "Domain II loop 3 of *Bacillus thuringiensis* Cry1Ab toxin is involved in a "ping pong" binding mechanism with *Manduca sexta* aminopetidase-N and cadherin receptors". *Journal of Biological Chemistry*, 284, 32750-32757.

M. Soberon, L. Pardo, I. Gorostieta, I. Gomez, B. E. Tabashnik, A. Bravo (2007). "Engineering Modified Bt Toxins to Counter Insect Resistance". *Science*, 318, 1640-1642.

L. Fernandez-Altuna, K. G. Aimanova, S. S. Gill, A. Bravo, M. Soberon (2006). "A GPI-anchored alkaline phosphatase is a functional midgut receptor of Cry11Aa toxin in *Aedes aegypti* larvae". *Biochemical Journal*, 394, 77-84.

C. Perez, L. Fernandez-Altuna, J. Sun, J. Folch, S. S. Gill, M. Soberon, A. Bravo (2005). "Bacillus thuringiensis subsp. israeliensis Cyt1Aa synergizes Cry11Aa toxin by functioning as a membrane-bound receptor". *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102, 18303-18308.

J. Miranda, M. Navarro, M. Soberon (2001). "A conserved RNA structure (thi box) is involved in regulation of thiamin biosynthetic genes in bacteria". *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98, 9736-9741.

Integrantes de su Grupo

Investigadores Asociados

Isabel Gómez

Claudia Rodríguez Almazán

Técnicos Académicos

Blanca Ines García

Estudiantes de Posgrado

Ivan Arenas Sosa

Sabino Pacheco

Maria Teresa Fernandez Luna

Pablo Emiliano Canton Ojeda

Fernando Zuñiga Navarrete

Esmeralda Zarnicthe Reyes Fernandez

Biviana Flores Escobar

Josue Ocelotl Oviedo

Personal Administrativo

Graciela Dominguez

Sergio Blancas

Xochitl Gonzalez

Secretarías técnicas

Secretaría Técnica de Gestión y Transferencia de Tecnología

Apoyo a la gestión y transferencia de tecnología.

Como una respuesta a la creciente demanda de servicios de gestión tecnológica, en 1987 la Dirección del ahora Instituto, con el apoyo del Centro para la Innovación Tecnológica, creó el Núcleo de Innovación Tecnológica que junto con los núcleos de otras dependencias formó la Red de Núcleos de Innovación. Atendiendo la necesidad de profesionalizar la gestión de otros apoyos a la comunidad del Instituto, en 1992 el núcleo se transforma en la actual Secretaría Técnica, cuyo objetivo general es el dar apoyo a la comunidad académica del Instituto de Biotecnología en las siguientes áreas: I) Apoyo a la producción de tecnología biológica competitiva, mediante la protección de los derechos de propiedad industrial de los desarrollos generados, promoviendo y facilitando la vinculación con el sector productivo; II) Apoyo a la generación de conocimiento, mediante la gestión de financiamiento para los proyectos de investigación y desarrollo; III) Apoyo a la consolidación del personal académico, por medio de la gestión de financiamiento para realizar estancias fuera del Instituto y; IV) Apoyo al crecimiento de la comunidad académica, a través de la incorporación de nuevos investigadores. Entre las principales gestiones realizadas durante 2011 están: La redacción y realización de gestiones para la presentación de 8 solicitudes nacionales de patente y una en el extranjero. Así mismo, la gestión para el otorgamiento de 5 patentes Mexicanas y 2 más en el extranjero. La negociación, estructuración, elaboración y firma de 15 convenios o instrumentos consensuales con empresas e instituciones nacionales y extranjeras para la realización de nuevos proyectos de Investigación y desarrollo o la continuación de proyectos anteriores, así como de otros 11 convenios de transferencia de materiales biológicos o confidencialidad. La presentación de 129 solicitudes de apoyo a proyectos de investigación individual y conjunta, a estancias de investigación y a organización de eventos académicos, ante el CONACyT, la DGAPA/UNAM y diversos organismos nacionales e internacionales, formalizándose 109 apoyos. La gestión de 10 trámites migratorios en apoyo al personal académico extranjero del Instituto.

M.A. Mario Trejo	Secretario Técnico de Gestión y Transferencia de Tecnología
	Técnico Académico
Q.F.B. Antonia Olivares	Técnico Académico
Mtro Martín Patiño	Técnico Académico
Mayra Lidia Gómez	Asistente Ejecutivo

Secretaría Técnica de Mantenimiento

Ing. Francisco Javier Acosta	Secretario Técnico de Mantenimiento
	Técnico Académico
Margarito Flores	Técnico
Alejandro González	Técnico
Rafael Ortega	Técnico
Angel Pacheco	Técnico
Leticia Rodríguez	Asistente Ejecutivo

Unidades de apoyo académico

Vinculación e Intercambio Académico

Entre las funciones de la Unidad está la difusión de las actividades del Instituto a diferentes instituciones de educación media superior y superior del país, así como con la industria y en eventos estatales.

En particular, la Unidad participa en:

1. Coordinar las visitas guiadas al instituto
2. Apoyo a la oficina de Intercambio Académico, UNAM.
3. Como representante del instituto, en eventos de divulgación de la ciencia en el estado de Morelos, participó:
 - a). Como jurado calificador en certámenes de ciencia y tecnología en diferentes instituciones en Cuernavaca,
 - b). Apoyo en el evento de encuentro de exalumnos de la UNAM 2011. Reunión de evaluación y perspectivas de las asociaciones de egresados, en colaboración con la Asociación Morelense de Exalumnos de la UNAM. La Secretaría de Servicios a la Comunidad y el Programa de Vinculación con los Exalumnos, UNAM.
 - c). Organización y desarrollo de las "Letras de Oro de la UNAM" en el Recinto Legislativo del Estado de Morelos, con la Asociación Morelense de Exalumnos de la UNAM.
 - d). Se coordinaron las conferencias impartidas en instituciones de educación media y superior en el Estado de Morelos, durante la 5ª Jornada Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación en el marco de la 18ª Semana Nacional de Ciencia y Tecnología en Morelos.

Biol. Irma Vichido	Encargado de la Oficina de Intercambio Académico
	Técnico Académico

Biblioteca

Servicios de información bibliográfica.

Los servicios de información en el Instituto están divididos en dos rubros principales. Los servicios tradicionales están concentrados en la biblioteca conjunta que se comparte con el Centro de Ciencias Genómicas, actualmente ubicada de manera temporal en el edificio del Centro Internacional de Ciencias (CIC). Allí se encuentra almacenada la colección de publicaciones periódicas incluyendo los 16 títulos de revistas impresas con suscripciones vigentes del Instituto de Biotecnología, junto con la colección de monografías del CCG. Se ofrece servicios de fotocopiado, préstamo interbibliotecario y de fotocopias de artículos dentro de México.

La colección de monografías del IBt está distribuida por el momento entre los laboratorios, principalmente por cuestiones de espacio. Cuenta con una pequeña biblioteca de estudiantes donde se ofrecen servicios de préstamo de libros de texto y de lecturas en apoyo a los cursos que se imparten del Instituto.

La Unidad de Biblioteca del IBt se encarga de servicios electrónicos de información. Se mantiene las páginas web de la biblioteca que incluye 51,000 revistas electrónicas en texto completo a las cuales hay acceso en el Instituto. Accesos: Slimstat reporta 251,000 hits en 2011. Mantenimiento del software EZproxy para acceso remoto a estos recursos. Se comparte la información de esta base de datos con Latindex, el directorio regional de revistas de América Latina. En 2011 se registraron 7.3 millones de accesos con 123,000 visitas al sitio web de la biblioteca.

La Unidad se encarga de conseguir artículos del extranjero en formato electrónico, a través de la biblioteca del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Texas A+M University Libraries, y Subito en Alemania, y de patentes con Micropatent. Se hace análisis de citas de los académicos, así como análisis bibliométrico para apoyar proyectos relacionados con el impacto de la investigación en la UNAM.

Se colabora con la Biblioteca Virtual de Biotecnología para las Américas en los servicios de documentación para sus usuarios, y en el mantenimiento de sus páginas web. En 2011 se atendieron 1,600 solicitudes.

Miembro de grupo BIOS de bibliotecas. Entre las adquisiciones compartidas destacan, 4 backfiles de Elseviers: Cell Press, Agricultural and Biological Sciences, Biochemistry, Genetics and Molecular Biology, y Neurosciences (330 revistas), la colección Springer Protocols (Methods in Molecular Biology), 37 títulos de backfiles de Wiley-Blackwell, y la serie de Current Protocols de Wiley para toda la UNAM.

Bibliometría

- Evaluación de publicaciones del Instituto de Biotecnología y otras dependencias del área.
- Análisis de citas y índices de impacto de publicaciones de académicos del IBt.
- Análisis bibliométrico para apoyar proyectos relacionados con el impacto de la investigación en la UNAM.
- Estudios de colaboración internacional.

Videoconferencias

-Se atendieron 87 videoconferencias (exámenes tutorales, reuniones CTIC y CABBYS, Frontiers in Genomics, y la Semana Académica) con cargo a Omar Arriaga.

Se obtuvieron 8 agradecimientos en artículos internacionales durante el año.

A. Darszon, T. Nishigaki, C. Beltran, C. Trevino (2011). "Calcium Channels in the Development, Maturation, and Function of Spermatozoa". *Physiological Reviews*, 91, 1305-1355.

Hernandez-Barrera A , Y. Ugartechea, S. Shishkova (2011). "Apical meristem exhaustion during determinate primary root growth in the roots of the mutant of *Arabidopsis thaliana*". *Planta*, 234, 1163-1177.

Martinez-Lopez,P,C.Trevino, J. L. de la Vega (2011). "TRPM8 in mouse sperm detects temperature changes and may influence the acrosome reaction". *J Cell Physiol*, 226, 1620-1631.

J. Dubrovsky, S. Napsucialy (2011). "Auxin minimum defines a developmental window for lateral root initiation". *New Phytol*, 191, 970-983.

Lopez-Frias, G., Martinez, L. M., G. Ponce (2011). "Role of HSP101 in the stimulation of nodal root development from the coleoptilar node by light and temperature in maize (*Zea mays* L.) seedlings". *Journal of Experimental Botany*, 62, 4661-4673.

R. Uribe, M. Cisneros, M. Vargas (2011). "The systemic inhibition of nitric oxide production rapidly regulates TRH mRNA concentration in the paraventricular nucleus of the hypothalamus and serum TSH concentration. Studies in control and cold-stressed rats". *Brain Res.*, 1367 No. , 188-197.

Chavez, J. C., G. De Blas, J. L. de la Vega (2011). "The opening of maitotoxin-sensitive calcium channels induces the acrosome reaction in human spermatozoa: differences from the zona pellucida". *Asian J Androl.*, 13, 159-165.

G. Saab, L. Olvera, E. Rudino (2011). "Evolutionary Walk between (8) Barrels: Catalytic Migration from Triosephosphate Isomerase to Thiamin Phosphate Synthase". *J Mol Biol.*, Dec 28, 1-16.

Publicaciones Selectas

Russell, J.M.,S. Ainsworth ,Narvaez-Berthelemot,,Cortes, H.D. (2007)."Colaboración científica entre países de la región latinoamericana".*Revista Española de Documentación Científica*, tipo Investigación,30, 180-198.

Russell, J.M.,S.Ainsworth ,Narvaez-Berthelemot, (2006)."Colaboración científica de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y su política institucional".*Revista Española de Documentación Científica*, tipo Investigación,29, No. 1, 56-73.

B.A. Dip.Lib. A.L.A. Shirley Ainsworth	Encargado de la Unidad de Biblioteca
	Técnico Académico
Omar Arriaga	Técnico Académico

Cómputo

La Unidad de Cómputo del Instituto de Biotecnología, ha venido prestando diversos servicios a la comunidad del mismo. Estos servicios pueden clasificarse en los siguientes rubros:

- **Asesoría** . Tanto en el manejo de paquetes y programas como para la adquisición de equipo de cómputo.
- **Reparación de Equipo** . Proporciona un primer diagnóstico al presentarse una falla y si se considera que puede ser reparado con sus propios medios, intentará hacerlo.
- **Instalación de Equipo** . Equipos nuevos (computadoras, periféricos, etc.) así como las partes nuevas de reemplazo o adición a equipos, (tarjetas, memoria, discos, etc.).
- **Mantenimiento de Equipo** . Proporcionar mantenimiento correctivo a todos los equipos de cómputo y periféricos de uso común y/o bajo la custodia de la propia Unidad así como a los equipos de telecomunicaciones, red interna, concentradores, puentes de interface, switches y demás equipos relacionados con la red propia del Instituto.

Actividades Periódicas .

- **Respaldos**. Efectúa respaldos o protecciones de la información almacenada en los equipos de uso común y bajo su custodia.
- **Administración de Equipos**. Es responsable de la administración de los equipos centrales, de uso comunitario, correspondiéndole entonces la administración y control de: - espacios en disco - actualizaciones de los sistemas operativos - asignación de claves de usuario - asignación de claves privilegiadas - mantenimiento preventivo y correctivo - mantenimiento y reciclado de consumibles - actualización de software público, vía Internet, con un total de 340 solicitudes atendidas en el 2011.
- **Redes** . Mantenimiento, actualización, expansión, monitoreo y demás funciones necesarias para el correcto funcionamiento de las redes locales de uso común. Es también el vínculo con las dependencias y/o instituciones que permitan extender las conexiones locales al resto del País y fuera de éste. Así mismo, deberá de mantener actualizadas las tablas y registros necesarios para el correcto funcionamiento del correo electrónico. En relación a la red inalámbrica se adquirieron diez equipos (access point). Aunque con estos equipos sigue existiendo un déficit esperamos cubrirlo en el próximo año. En relación a equipos de red se adquirieron cinco switches como equipo para expansión o remplazo. En relación a SAWI (Sistema Administrativo Web Institucional) se desarrollaron e implementaron los módulos "Reporte de Accidentes Químicos" y "Reporte de Incidentes" mismos que derivaron en el módulo "Reporte de Incidentes y Accidentes"; de igual manera fue desarrollado el módulo "Solicitud de Servicios Generales". También y en conformidad con lo solicitado por el SGC (Sistema de Gestión de la Calidad) se creó el apartado "Catálogos de Servicios" al igual que se actualizaron los correspondientes formatos generados por el sistema.
- **Registro, respaldo y control de software**. La adquisición de software por parte de la Unidad, se acompaña del registro interno del mismo. La unidad cuenta con una relación completa y actualizada de los paquetes, programas y software en general por ella adquiridos o bajo su custodia.
- **Inventario de Equipos**. Los diferentes equipos de cómputo, equipos periféricos, equipos de control y suministro de alimentación eléctrica y demás equipo relacionado con las actividades de cómputo, deberán encontrarse relacionados a través de la Unidad de Cómputo.

Ing. Arturo Ocádiz Ramírez	Encargado de la Unidad de Cómputo
	Técnico Académico
M. en T.I. Juan Manuel Hurtado	Técnico Académico
Lic. Alma Lidia Martínez	Técnico Académico
Ing. Roberto Rodríguez	Técnico Académico
Ing. Jerome Verleyen	Técnico Académico
Lic. Orlando Trujillo	Soporte Técnico
Ing. David Castañeda	Desarrollo de Sistemas

Docencia y Formación de Recursos Humanos

Funciones generales: Coordinar, supervisar y controlar los servicios administrativos y de apoyo académico que se prestan a estudiantes y profesores del Instituto de Biotecnología. Apoyar al Director, al Secretario Académico y al Coordinador de Docencia del Instituto en sus funciones académico-administrativas.

Actividades Específicas: Supervisar y controlar los servicios que presta la Unidad de Docencia del IBT. (Inscripciones, apoyo en la organización de cursos y tópicos selectos, graduación, servicios de apoyo académico, constancias, archivo, etc.) Supervisar, controlar, canalizar y dar seguimiento a las solicitudes de becas (CONACyT, DGEP, Intercambio Académico) de los estudiantes de posgrado. Supervisar y controlar los servicios bibliotecarios, de equipo audiovisual y cómputo de la Unidad de Docencia. Establecer y mantener contactos con la Secretaría de Relaciones Exteriores y embajadas de nuestro país en el extranjero, para la aplicación de exámenes de admisión a aspirantes extranjeros a los posgrados que ofrece el IBT. Procesar y sistematizar información relacionada con el control escolar (ingresos, egresos, kardex, seguimiento de egresados, asistencia a congresos, admisión y permanencia, comités tutorales, etc.) y con la actividad docente del personal académico del Instituto (carga de trabajo, cursos impartidos, evaluación de cursos, participación en comités tutorales). Recabar y actualizar el banco de reactivos, así como asistir en la elaboración, aplicación y evaluación de los exámenes de aptitudes y conocimientos para los aspirantes al posgrado. Diseñar y elaborar material de difusión del IBT (Gaceta UNAM, folletos, CDs, trípticos, afiches). Colaborar con el personal académico en la divulgación de trabajos de investigación en revistas no especializadas y diarios. Apoyar al Secretario Académico y al Coordinador de Docencia en la recopilación, ordenamiento y redacción de informes académicos. Realizar trabajos de planeación para el ingreso de estudiantes, graduación, apoyo a cursos, infraestructura, solicitud de apoyos económicos a los proyectos académicos. Auxiliar en trámites para adquisición de equipo y bibliografía, viajes de prácticas, profesores invitados, pago de exámenes.

Ing. Jalil Saab	Encargado de la Unidad de Docencia
Lic. J. Antonio Bolanos	
Gloria Villa	Oficial Servicios Escolares

Unidades de apoyo técnico

Bioterio

El Unidad de Bioterio del IBT es una instalación especializada y equipada para dar cumplimiento con las exigencias tecnológicas de las normas nacionales e internacionales entre ellas, la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 y la "Guía para el cuidado y uso de los animales de laboratorio" del National Research Council, entre otras.

La Unidad de Bioterio está constituida por un edificio independiente de los laboratorios, conteniendo salas diseñadas para funciones específicas que garantizan condiciones para el mantenimiento de áreas limpias que garanticen el alojamiento de animales libres de patógenos específicos. El edificio está distribuido en dos plantas: la planta superior ocupa una superficie de 580 m² y corresponde al Bioterio de Barrera para roedores; contigua a esta zona están 320 m² en calidad de obra negra para futuro crecimiento, así como un espacio de aprox. 80 m² equipado con laboratorios destinados a Virología. La planta baja está constituida por: 625 m² para el alojamiento de especies convencionales; conejos, insectario y peces.

La aplicación de sistemas tecnológicos incluye: aire acondicionado y filtros HEPA, inyección y extracción forzada de aire, presión positiva en las áreas de barrera; presión negativa en: las áreas grises, cuarentena, pasillos circulantes, y áreas de ingreso a las diferentes secciones, el recambios de aire en las salas de animales establecido de 15 a 20 recambios de aire por hora y monitoreo sistematizado de las condiciones ambientales para mantener parámetros de temperatura promedio de 19 a 22°C; intensidad de luz de 300 lúmenes; foto-período de luz-oscuridad de 12 horas. Las líneas de roedores libres de patógenos reproducidas en la instalación incluye: Ratas Wistar, Ratones BALB-C, ICR, FVB, 129, C57-BL6, y promedio anual de producción de 10,000 roedores.

M.V.Z. Elizabeth Mata	Encargado del Bioterio
	Técnico Académico
M.V.Z. Graciela Cabeza	Técnico Académico
Sergio González	Técnico Académico
I.B.I. Marcela Ramírez	Técnico Académico
Ma. Elena Mitzy Ríos	Estudiante
Maria Xochitl González	Auxiliar de Intendencia
Pablo Juárez	Auxiliar de Laboratorio
Abel Ortíz	Auxiliar de Intendencia
Miguel A. Trujillo	Auxiliar de Laboratorio

Cultivos de Tejidos y Crecimiento Vegetal

Conformación de la Unidad de Cultivo de Tejidos Vegetales, apoyo a los laboratorios en el Dpto. de Biología Molecular de Plantas.

Actividades:

1. Adquisición materiales y reactivos de laboratorio
2. Supervisión y monitoreo de las condiciones de temperatura e iluminación de los cuartos de crecimiento.
3. Investigación y recopilación bibliográfica de tópicos relacionados con:
 - Transformación permanente y/o temporal en ejes embrionarios de frijol variedades: Canario-60, Negro Jamapa, Olathe y Pinto Villa
 - Transformación transitoria y/o permanente en tejidos tejidos foliares y entrenudos de: Jitomate *Lycopersicum esculentum* y Papa *Solanum tuberosum*.
 - El microbombardeo con partículas de tungsteno cargadas con ADN en tejidos epidérmicos de cebolla
4. Bombardeo de ADN extraño mediante la pistola genética en tejidos epidérmicos de cebolla para lograr expresión transitoria de la proteína GUS y GFP.
5. Conservación de las cepas de *Agrobacterium tumefaciens*, *Agrobacterium rhizogenes* y de *Echericia coli* ;de vectores, así como ecotipos de *Arabidopsis thaliana* de interés para la unidad y el laboratorio.

Colaboración con proyectos de investigación a otros laboratorios del Departamento de Biología Molecular de Plantas: Grupo de la Dra. Alejandra Covarrubias

1. Revisión bibliográfica sobre la morfología de la región apical del frijol, la obtención de plantas transgénicas de frijol resistentes a herbicidas (Glufosinato de amonio) y la herencia de genes extraños en frijol transgénico co-transformado vía el microbombardeo de partículas.
2. Se completó el análisis morfológicos mediante el escaneo con el microscopio electrónico de barrido de los ápices de las variedades de frijol: Canario - 60, Negro Jamapa, Olathe y Pinto Villa. Encontrándose diferencias de tamaño así como de la exposición del ápice entre las variedades estudiadas.
3. Se han establecido lotes de ápices apicales de las variedades de frijol, bajo condiciones de crecimiento *in vitro* e inducción de la multibrotación con la ayuda de la combinación de reguladores de crecimiento: Citocininas y auxinas.
4. Se han establecido bajo condiciones *in vitro* ejes embrionarios de frijol para el desarrollo de plántulas mismas que servirán para realizar la prueba de resistencia - susceptibilidad del herbicida "finale"
5. Se han realizado Agroinfecciones con algunas cepas de *Agrobacterium tumefaciens* de tejidos de jitomate, como las hojas cotiledonares y entrenudos de las variedades comerciales: Chery y Saladet
6. Se han realizado Agroinfecciones con cepas de *Agrobacterium tumefaciens* de tejidos de papa, tejidos foliares y entrenudos de las variedades comerciales: Rosita y alfa

Microscopía Electrónica de Transmisión

La Unidad de Microscopía (UME), se estableció en nuevas instalaciones de construcción reciente para proporcionar servicios de procesamiento, ultramicrotomía y tinción de muestras para análisis morfológico y ultraestructural. El diseño, equipamiento y adecuación del laboratorio permite realizar diversas actividades a diferentes usuarios simultáneamente e independientemente de las actividades programadas para el análisis por microscopía electrónica de transmisión a los miembros del Instituto de Biotecnología.

Las actividades como responsable de la Unidad de Microscopía Electrónica de Transmisión del IBT estuvieron enfocadas a resolver las necesidades de los académicos de todos los departamentos que solicitaron apoyo para realizar estudios y análisis morfológicos y ultraestructurales de muestras biológicas y de materiales con el microscopio electrónico de transmisión MET ZEISS900 y el equipo accesorio para la digitalización, procesamiento y análisis de imágenes.

La Unidad de Microscopía proporcionó diversos servicios a la comunidad en un laboratorio equipado con equipo moderno automatizado para corte y además proporcionó servicio de apoyo para procesamiento (fijación, deshidratación e infiltración) y tinción de muestras biológicas usando resinas epóxicas y acrílicas.

Las actividades realizadas en la UME en el año 2011 se resumen a continuación:

1) **Sesiones de microscopio electrónico de transmisión:** La UME recibió 42 solicitudes, de las cuales 37 fueron para uso del microscopio electrónico de transmisión.

2) **Procesamiento de muestras para MET:** Se atendieron 23 solicitudes para procesamiento de diversas muestras de colaboradores y alumnos de los doctores Carlos Arias, Federico Sánchez, Alejandra Covarrubias, Laura Palomares, Octavio T. Ramírez, Enrique Galindo, Ernesto Méndez, Rafael Vázquez, Guadalupe Espín, Gustavo Pedraza, Katy Juárez, Alejandra Bravo y 2 solicitudes de otras instituciones (INSP y UAEM).

3) **Se proporcionó entrenamiento a docentes y estudiantes para procesamiento de muestras:**

3.a.- de nuevos materiales: Alina Nashielly Rendón del grupo de la Dra. P. Santiago del Instituto de Física UNAM.

3.b.- de muestras biológicas: Coral Martínez, del grupo de la Dra. Alejandra Covarrubias del IBT.

4) Se prepararon muestras y cortes para microscopía confocal para colaboradores del Dr. Federico Sánchez.

5) La Dra. Leonor Cedillo del INE solicitó procesamiento de muestras en resinas epóxicas y acrílicas para ver en el microscopio electrónico de transmisión. PROYECTO: Evaluación de ultraestructuras del microplancton ante condiciones de contaminación química en cuerpos de agua mexicanos.

6) En el renglón de superación académica participación en:

I) Primer curso teórico - práctico de microscopía de fluorescencia y confocal. en las instalaciones del USAI Facultad de Química UNAM. 22 al 25 de febrero 2011.

II) Immunolabeling Technology for light and electron microscopy. Curso precongreso del Microscopy & Microanalysis 2011 meeting. Agosto 7 2011. Nashville TN. USA

Publicaciones

Sanchez-Dominguez, D., Rios, M. Y., Castillo-Ocampo, P., G. Zavala, Ramos-Garcia, M., Bautista-Banos, S. (2011). "Cytological and biochemical changes induced by chitosan in the pathosystem *Alternaria alternata*-tomato". *Pesticide Biochemistry And Physiology*, 99, 250-.

Larios-Rodriguez, E, Rangel-Ayon, C, Castillo, S. J., Zavala, G., Herrera-Urbina, R. (2011). "Bio-synthesis of gold nanoparticles by human epithelial cells, in vivo". *Nanotechnology*, 22, 35, 1-8.

Dra. Guadalupe Zavala	Encargado de la Unidad de Microscopía Electrónica
	Técnico Académico

Microscopía Confocal

Esta Unidad brinda apoyo y asesoría a los grupos del Instituto, así como a grupos de otras dependencias de la UNAM y foráneos. Esto comprende el diseño de protocolos para el procesamiento de células vivas o fijadas, así como cortes histológicos tanto para su tratamiento con sondas o anticuerpos fluoresceinados, hibridaciones in situ, morfología y oro coloidal. El diseño de protocolos específicos para los proyectos que lo solicitan consiste en la orientación para la selección de fluoróforos, fijación, deshidratación, sustitución con resinas o parafina, polimerización, cortes histológicos, rehidratación y procesamiento de las muestras para su observación al microscopio con los filtros de excitación y emisión adecuados, fotografía, revelado, impresión, procesamiento y edición de imágenes.

El área de Microscopía Confocal cuenta con un sistema confocal Bio-Rad MRC600, laser Kr-Ar, con tres líneas de excitación a 488nm, 568nm y 647 nm., adaptado a un microscopio de epi-fluorescencia Axioskop de Zeiss de óptica infinita, con objetivos: Plan Neofluar de 5X/0,15, 10X/0,30 Ph1, 20X/0,50 Ph2, 40X/0,75 Ph2, DIC y 100X/1,3 Ph3 oil. Un objetivo C-Apochromat 63X/1.2 W Korr, Ph 3, DIC y un objetivo Plan-Apochromat 100X/1.4 oil Iris. Tiene acoplado un motor-Z para realizar cortes ópticos de hasta 0.18 μm , un digitalizador de imágenes y cámara fotográfica. Asimismo, cuenta con software especializado para la deconvolución y reconstrucción de imágenes 3-D.

M.C. Andres Saralegui	Encargado de la Unidad de Microscopía Confocal
	Técnico Académico
Q.F.B. Xochitl Alvarado	Técnico Académico

Unidad de Escalamiento y Planta Piloto

Bioingeniería de cultivos miceliares y desarrollo de procesos para el control biológico plagas y enfermedades. Responsable de la unidad de escalamiento y planta piloto.

La Unidad de Escalamiento y Planta Piloto (UEPP) del Instituto de Biotecnología de la UNAM tiene como misión proporcionar servicios y apoyo para el escalamiento, integración, adaptación, innovación y optimización de procesos biotecnológicos. La información generada en la UEPP, en conjunto con el conocimiento básico en las disciplinas de biología molecular, bioquímica, bioingeniería y microbiología, ha permitido realizar proyectos en las áreas de salud, alimentaria, ambiental e industrial.

Dentro del trabajo que se realiza en la UEPP, destacan los siguientes objetivos:

Proporcionar servicio a la comunidad del Instituto de Biotecnología.

Capacitación de recursos humanos dirigida a profesionistas, técnicos y estudiantes relacionados con la biotecnología y la bioingeniería.

Brindar servicios para el desarrollo de proyectos que involucren la optimización de procesos de tecnología de fermentaciones, extracción y purificación de productos de la industria biotecnológica.

Durante el periodo anterior se proporcionaron un total de 27,382 horas de servicio a 16 diferentes usuarios internos y 8 externos. Por otra parte, se llevó a cabo el curso-taller de "Bioprocesos con microorganismos recombinantes" (dos ediciones) lo que, aunado a otros servicios externos, implicó un ingreso de \$172,581.00 .00 para la UNAM.

Dr. Leobardo Serrano	Encargado de la Unidad de Escalamiento y Planta Piloto
	Investigador
Ing. Veronica Albiter	Técnico Académico
Myriam Ortiz	Técnico Académico
M.B. Jose Raunel Tinoco	Técnico Académico
Biol. Mario Alberto Caro	Jefe Laboratorista
Arturo Escobar	Auxiliar de Laboratorio
Ana Laura Muñoz	Estudiante de Posgrado
Claudia Vianney Yañez	Estudiante de Posgrado
Francisco Enrique Jiménez	Estudiante de Posgrado
Abisai Acevedo Quiroz	Estudiante de Licenciatura
Fabiola Amezcua	Estudiante de Licenciatura
I.B.Q. Armando Estrada	Estudiante de Licenciatura

Unidad de Síntesis y Secuenciación de Macromoléculas

Síntesis química de oligonucleótidos y desarrollo de métodos de mutagénesis a nivel de codón.

Los oligonucleótidos sintéticos son una herramienta química indispensable en numerosas técnicas de Biología Molecular. Se utilizan como "iniciadores" en la secuenciación de DNA, amplificación de fragmentos específicos de DNA por PCR, mutagénesis dirigida a un sitio, mutagénesis regional al azar y como sondas en la búsqueda de secuencias nucleotídicas específicas. Actualmente se usan en diagnóstico clínico para evaluar enfermedades genéticas, enfermedades infecciosas e incluso para hacer análisis de identidad.

La Unidad de Síntesis y Secuenciación de DNA (USSDNA) es responsable del ensamble de oligonucleótidos y de secuenciar, en forma automatizada, muestras de DNA para miembros del Instituto de Biotecnología y en general para cualquier institución pública o privada. La secuenciación se lleva a cabo en capilares, usando el método de Sanger (didesoxiterminadores). En 2011, solicitaron nuestros servicios 16 dependencias de la UNAM, 6 dependencias del Instituto Politécnico Nacional, 6 Institutos Nacionales de Investigación, 3 Centros de Investigación CONACYT, 2 Centros de Investigación del Instituto Nacional de Salud Pública, 2 hospitales, el Colegio de Posgraduados, el Colegio de la Frontera Sur, 4 Institutos Tecnológicos, 18 Universidades Estatales y 15 empresas privadas.

En 2011 se sintetizaron 8022 oligonucleótidos, creciendo la producción 3.1% con respecto a 2010. Esta labor requirió el acoplamiento de 216168 nucleótidos a través de tres sintetizadores automatizados de DNA, promediando oligos de 27 bases. El 58.1% de la producción total correspondió a instituciones externas, de las cuales 33% fueron otras dependencias de la UNAM. En lo referente al servicio de secuenciación de DNA, en 2011 se secuenciaron 15476 muestras, creciendo el servicio 25.3% con respecto a 2010. De estas muestras, 6886 (44.5%) correspondieron al IBt, 1396 (9%) a otras dependencias de la UNAM y 7194 (46%) a otras universidades y empresas privadas. En promedio las muestras analizadas permitieron leer 850 bases y el tiempo de respuesta se mantuvo en 2 días.

En la parte de innovación tecnológica, se sustituyó el uso de geles convencionales de acrilamida por geles recargables, reduciendo el uso de químicos contaminantes y bajando el costo del control de calidad. Es importante mencionar que este tipo de análisis ecológico sólo es usado en el IBt.

También se usaron 3 genes sintéticos, usando solamente oligonucleótidos, con lo cual hemos implementado la metodología básica para enfrentar la era de la biología sintética.

Publicaciones Selectas

R. Gaytan, C. Contreras-Zambrano, M. Alvarado, J. Morales, J. Yanez (2009). "TrimerDimer: an oligonucleotide-based saturation mutagenesis approach that removes redundant and stop codons". *Nucleic Acids Res.* **37**, No. 18, 1-13.

R. Gaytan (2009). "Chemical synthesis of oligonucleotides using acetone as a washing solvent". *Bio Techniques*, **47**, No. 2, 701-702.

G.Flores ,H.Rivera ,J.Morales ,J.Osuna ,X.Soberon ,R.Gaytan (2007). "The effect of amino acid deletions and substitutions in the longest loop of GFP". *BMC Chemical Biology*, **26**, No. 7, 1-10.

O. Monroy, X. Soberon, R. Gaytan, J. Osuna (2006). "Improvement of an unusual twin-arginine transporter leader Peptide by a codon-based randomization approach." *Appl Environ Microbiol*, **72**, No. , 3797-3801.

R. Gaytan, J. Yanez, A. Grande, E. Morett, X. Soberon (2005). "Improving Random Mutagenesis by Purification of the Oligonucleotide Variants" *Combinatorial Chemistry and High Throughput Screen*, **8**, No. 6, 537-544.

J. Osuna, J. Yanez, X. Soberon, R. Gaytan (2004). "Protein evolution by codon-based random deletions" *Nucleic Acids Res*, **32**, No. 17, 136-136.

J. Yanez, M. Arguello, J. Osuna, X. Soberon, R. Gaytan (2004). "Combinatorial codon-based amino acid substitutions" *Nucleic Acids Res*, **35**, No. 20, 158-158.

Dr. Ruben Paul Gaytan	Jefe Operativo de la U. de Síntesis y Secuenciación de Macromoléculas
	Técnico Académico
Q.I. Santiago Becerra	Técnico Académico
M.C. Eugenio Lopez	Técnico Académico
M.C. Jorge Arturo Yanez	Técnico Académico
Raul Juarez	Auxiliar de Laboratorio

Unidad Universitaria de Secuenciación Masiva de DNA

La Unidad Universitaria de Secuenciación Masiva de DNA fue creada en la primera mitad del año 2009 a instancias de la Coordinación de la Investigación Científica y del Instituto de Biotecnología, con la participación de los Institutos de Neurobiología y de Investigaciones Biomédicas, las Facultades de Química y Medicina y el Centro de Ciencias Genómicas, todas ellas dependencias de la UNAM. Se adquirió un equipo de secuenciación masiva de última generación, el *Genome Analyzer GAIIX* de la compañía Illumina, Inc. El equipo para la preparación y secuenciación de muestras consta del *Genome Analyzer GAIIX*, la estación para la generación de clusters y el módulo de paired-end. Con este equipo es posible generar millones de secuencias cortas de 36 hasta poco más de 100 bases de longitud en paralelo, lo que permite la secuenciación por ejemplo de un genoma humano en una reiteración de 5 a 6 veces en solamente una corrida de aproximadamente 10 días. Este equipo fue instalado en el laboratorio en donde anteriormente residía la Unidad de Proteómica del Instituto, hubo la necesidad de re-acondicionar el sitio, así como de adquirir equipo adicional necesario para el buen funcionamiento de la unidad.

La Unidad de Secuenciación se equipó con un equipo de electroforesis en capilar de la compañía Agilent Technologies, el *Bioanalyzer 2100*. Con este equipo se puede cuantificar de una manera muy precisa la concentración y el tamaño en pares de bases de las librerías construidas para secuenciar, factores ambos que son cruciales para obtener buenos resultados. Se adquirieron además centrífugas de mesa, así como una campana de bioseguridad tipo II y equipo menor necesario para la preparación de las muestras para secuenciar. En adición a esto, la UUSMD cuenta además con una área de bioinformática equipada con un cluster y un servidor de discos con una capacidad de almacenamiento de 23 Tb de información que reside en la Unidad de Cómputo del IBt, además de otro servidor de discos local de 3 Tb de capacidad, ubicado en la UUSMD. Esta infraestructura computacional es administrada por la M en C Verónica Jiménez, con el apoyo del Ing. Jerome Verleyen. Una vez concluida una corrida en la UUSMD, la información generada es trasladada del servidor local al cluster vía la red interna del IBt. Una vez en el cluster, la información es almacenada en promedio por espacio de 3 meses, aunque en algunas ocasiones las corridas se han almacenado hasta por 5 ó 6 meses en función de la disponibilidad de espacio en el cluster. Cuando es necesario realizar operaciones de mantenimiento para generar espacio para nuevas corridas, la M en C Verónica Jiménez, con el apoyo del Ing. Verleyen, es la encargada de hacer estas operaciones previa consulta con los usuarios cuya información reside en ese momento en el cluster.

La infraestructura computacional de la UUSMD es también utilizada para realizar el análisis bioinformático de los resultados obtenidos en los experimentos de secuenciación masiva. Este análisis se divide en dos grandes etapas.

La primera de ellas tiene que ver con la generación de secuencias, análisis de calidad y un filtrado necesario para elevar la pertinencia y certeza de los resultados. Esta etapa incluye también el alineamiento contra uno o varios genomas de referencia y la generación de formatos para visualización de los datos en software público disponible en la web cuando el usuario así lo solicita.

La segunda etapa tiene que ver con un análisis posterior de las secuencias y es propio de los objetivos particulares de cada usuario de la Unidad, por lo que por el momento, la Unidad realiza únicamente la primera etapa del análisis, mientras que el análisis detallado de la segunda etapa, corre a cargo de los usuarios finales.

Dado que el análisis y manejo de la información generada en experimentos de secuenciación masiva puede resultar complejo y requiere además de personal con amplios conocimientos de informática no disponible en la mayoría de los casos en los laboratorios de los investigadores que solicitan los servicios, la UUSMD a través de la M. en C. Verónica Jiménez Jacinto, proporciona asesoría técnica para el manejo y análisis de la información, además de un conjunto de herramientas bioinformáticas desarrolladas por la Unidad, así como con una lista del software gratuito disponible en línea, para tareas como visualización, búsqueda de SNPs, construcción de árboles filogenéticos, análisis de variaciones en la expresión de genes y un conjunto de ligas a manuales y cursos de corte bioinformático.

Publicaciones Selectas

S. Gama-Castro, H. Salgado, M. Peralta-Gil, A. Santos-Zavaleta, L. Muñiz-Rascado, H. Solano-Lira, V. Jimenez, V. Weiss, S. Alquicira-Hernandez (2010). "RegulonDB version 7.0: transcriptional regulation of *Escherichia coli* K-12 integrated within genetic sensory response units (Gensor Units)". *Nucleic Acids Research*,

E. Meneses, O. Villa, L. Hernandez-Orihuela, R. Castro-Franco, R. Pando, Aguilar, C. Batista (2010). "Peptidomic analysis of the skin secretions of the frog *Pachymedusa dacnicolor*". *Amino Acids*, No. (En Prensa)

M. Ayala, C. Batista, R. Vazquez-Duhalt (2010). "Heme destruction, the main molecular event during the peroxide-mediated inactivation of chloroperoxidase from *Caldariomyces fumago*". *Journal of Biological Inorganic Chemistry*.

O. Villa, L. Hernandez-Orihuela, M. C. Rodríguez, F. Zamudio, R. Castro-Franco, R. Pando, C. Batista (2009). "Novel Antimicrobial Peptides Isolated from Skin Secretions of the Mexican Frog *Hyla Eximia*". *Protein & Peptide Letters*, No. 16, 1371-1378.

Dr. Ricardo Alfredo Grande	Técnico Académico
M.C. Veronica Jimenez	Técnico Académico
Tec. Gustavo Martin Isidoro	Estudiante
Tec. Zami Juarez	Estudiante
Evelyn Sanchez	Estudiante

Laboratorio Universitario de Proteómica

La Unidad de Proteómica (UPRO) del Instituto de Biotecnología-UNAM fue creada para atender la creciente demanda de servicios de análisis de proteínas de los grupos de investigación del IBT. Además, debido al reducido número de espectrómetros de masas de alta resolución y al interés por promover y facilitar la investigación en el área de proteómica en México, la UPRO-IBT se ha planeado como una unidad de servicio de espectrometría de masas, abierta a otras entidades de la UNAM y con proyección eventual a nivel nacional.

Objetivos

Fortalecer en el corto plazo la investigación que desarrollan los diferentes grupos del IBT, mediante la introducción de la tecnología de espectrometría de masas a sus proyectos.

Formar recursos humanos con una alta capacitación técnico-científica en el área de análisis proteómico basado en espectrometría de masas.

Prestar servicios de alta calidad a la comunidad científica y al sector productivo nacional, en el área de identificación y caracterización de proteínas.

Servir como base de referencia tecnológica a los laboratorios de espectrometría de masas/proteómica que existen actualmente en el país y para aquellos que se formen próximamente.

Impulsar los estudios basados en enfoques integrales de análisis, para consolidar el desarrollo de las ciencias genómicas y la biología de sistemas en nuestro país.

Ofrecer las facilidades para desarrollar y optimizar métodos para la identificación de biomarcadores y para diagnóstico molecular de enfermedades relacionadas con la población mexicana.

Durante el 2011 se decidió cambiar en forma gradual el enfoque de la investigación para explorar los aspectos cuantitativos de la expresión de proteínas en sistemas biológicos. Es así que el alumno Emmanuel Ríos, está desarrollando su trabajo de tesis de maestría cuyo objetivo es el análisis cuantitativo de la expresión de proteínas en células HEK y HUVEC tras la inducción con bradicininas humana y de anfibios. De la misma forma, la estudiante de maestría Myriam Rodríguez está realizando su trabajo de tesis cuyo objetivo es la cuantificación de la expresión de proteínas fosforiladas de células hepáticas Huh7 infectadas con el virus Dengue. La base analítica para la cuantificación e identificación de proteínas se basa en espectrometría de masas de alta resolución y el LUP (Laboratorio Universitario de Proteómica) cuenta con la infraestructura para ello.

Durante el año de 2011 se brindaron servicios de análisis proteómico de alta calidad científica a diferentes grupos del IBT, de otras entidades de la UNAM, compañías privadas y de instituciones externas.

Publicaciones

G. Demesa, E. Meneses, L. Hernandez-Orihuela, O. Villa, Castro-Franco, R., Pando-Robles, V., C. Batista (2011). "Analysis of sulfated peptides from the skin secretion of the *Pachymedusa dactinolor* frog using IMAC-Ga enrichment and high-resolution mass spectrometry". *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 25, 1017-.

M. Ayala, C. Batista, R. Vazquez-Duhalt (2011). "Heme destruction, the main molecular event during the peroxide-mediated inactivation of chloroperoxidase from *Caldariomyces fumago*". *J. Biol Inorg. Chem*, 16, 63-.

E. Meneses, O. Villa, L. Hernandez-Orihuela, Castro-Franco, R., Pando, V., Aguilar, M. B., C. Batista (2011). "Peptidomic analysis of the skin secretions of the frog *Pachymedusa dactinolor*". *Amino Acids*, 40, 113-.

Publicaciones Selectas

Serrano-Pinto, V., M. Acosta-Perez, D. Luviano-Bazan, G. Hurtado-Sil, **C. V. Batista**, J. Martinez-Barnette, and H. Lanz-Mendoza. Differential expression of proteins in the midgut of *Anopheles albimanus* infected with *Plasmodium berghei*. *Insect Biochem Mol Biol* 40[10], 752-758. 2010.

E. Meneses, O. Villa, L. Hernandez-Orihuela, Castro-Franco, R. Pando, Aguilar, C. Batista (2010). "Peptidomic analysis of the skin secretions of the frog *Pachymedusa dactinolor*". *Amino Acids*, (En Prensa).

M. Ayala, C. Batista, R. Vazquez-Duhalt (2010). "Heme destruction, the main molecular event during the peroxide-mediated inactivation of chloroperoxidase from *Caldariomyces fumago*". *Journal of Biological Inorganic Chemistry*.

Dr. César Ferreira	Encargado del Laboratorio Universitario de Proteómica
	Investigador
Lorena Hernandez	Técnico Académico
Biol. Erika Patricia Meneses	Técnico Académico
Valeria Camacho	Estudiante
Q.F.B. Emmanuel Rios	Estudiante
Q.B.P. Myriam Guadalupe Rodriguez	Estudiante

Laboratorio de Producción de Roedores Transgénicos

Generación de una unidad de producción de roedores transgénicos.

La creación de organismos genéticamente modificados (OMG) como modelo de estudio ha impactado de manera importante campos tanto de la ciencia básica como de la aplicada. Estos avances se traducen en un mayor entendimiento de cómo funcionan los sistemas biológicos a nivel molecular y celular. El ratón (*Mus musculus*), es un organismo que se ha empleado como modelo de estudio desde mediados del siglo pasado. La manipulación del genoma en ratón representa una de las herramientas más poderosas para tratar de abordar cientos de interrogantes en el campo de las ciencias biológicas. Hoy en día es posible generar ratones que posean mutaciones específicas o que expresen genes "foráneos" de manera muy controlada, es decir, podemos elegir el tejido que será blanco de la modificación o si queremos afectar la etapa embrionaria o adulta. La manipulación de embriones así como de células troncales embrionarias, son indispensables para la creación de ratones modificados genéticamente.

El Laboratorio de Producción de Roedores Transgénicos (LPRT) del Instituto de Biotecnología perteneciente a la Universidad Nacional Autónoma de México (IBT-UNAM) tiene como misión ofrecer un servicio eficiente en la generación de ratones genéticamente modificados a toda la comunidad científica del país.

Una vez instalado, el LPRT ofrecerá los siguientes servicios:

- 1.- Asesoría en los requerimientos para la generación de ratones transgénicos.
- 2.- Cultivo de células troncales embrionarias.
- 3.- Generación de quimeras.
- 4.- Microinyección pronuclear de ADN.
- 5.- Rederivación de líneas de ratones libres de patógenos.
- 6.- Crio-preservación y almacenamiento de embriones murinos.

Servicios misceláneos:

- a) Superovulación.
- b) Hembras pseudopreñadas.
- c) Colecta de embriones en etapas de pre-implantación.
- d) Conteo cromosómico y detección de *Mycoplasma* sp.
- e) Ovariectomía, vasectomía y transferencia de embriones.

En la actualidad se ha completado un 90% de avance en el establecimiento y estandarización de los protocolos a ofrecer y creemos que la LPRT podrá abrir sus puertas en el corto plazo. El 10% restante comprende la implementación del último protocolo a establecer, que es la microinyección pronuclear, misma que en estos momentos se encuentra en desarrollo.

Dr. Leandro David Hernández	Encargado del Laboratorio de Producción de Roedores Transgénicos
	Técnico Académico

Laboratorio de Imágenes

Título Genérico de su línea de Investigación:

Análisis de imágenes y visión por computadora

Los intereses principales del Laboratorio de Imágenes y Visión por Computadora están vinculados con el desarrollo de nuevos algoritmos de adquisición, procesamiento y análisis de imágenes digitales. Debido a que la información visual es una de las principales fuentes de datos del mundo real, hoy en día resulta de gran trascendencia el proveer a una computadora digital del "sentido de la vista", que junto con otros mecanismos como el aprendizaje hagan de ésta una herramienta capaz de detectar, ubicar y analizar objetos en el mundo real. La "Visión por Computadora" puede considerarse como el conjunto de todas aquellas técnicas y modelos que nos permitan el procesamiento, análisis y explicación de cualquier tipo de información especial obtenida a través de imágenes digitales. Esta disciplina demanda constantemente aportaciones originales e innovaciones tecnológicas que mejoren la eficiencia de sus procesos, siendo campos abiertos a investigación básica y aplicada multidisciplinaria, así como al desarrollo tecnológico. El procesamiento y análisis de imágenes son campos directamente ligados al tema de Visión por Computadora, siendo un tema de investigación de frontera muy importante y complejo. El objetivo principal del procesamiento de imágenes es el de mejorar su calidad visual, eliminando el ruido asociado al proceso de adquisición, mejorando el contraste y haciendo resaltar la información de interés para el hombre. La restauración de imágenes es así mismo un proceso necesario para aquellas imágenes cuya información original ha sido distorsionada, ya sea por problemas en la adquisición, transmisión o compresión. El análisis de imágenes puede ser realizado una vez que la imagen ha sido procesada. La segmentación de imágenes es un paso necesario para poder analizar los elementos de los que se conforma una imagen, y muchas veces, la limitante para poder realizar un análisis preciso de la misma. La segmentación tiene como objetivo discriminar entre lo que es un probable objeto de interés y lo que es el fondo de una imagen. Una vez lograda la segmentación, la clasificación de objetos tiene como finalidad el poder distinguir de manera fina y precisa entre diferentes tipos de objetos segmentados, por ejemplo, diferenciar un artefacto de un objeto de interés. Además, todo lo mencionado anteriormente se extiende directamente a aplicaciones en tres dimensiones (visión estereoscópica, reconstrucción, síntesis, análisis), y otras que involucran la dimensión del tiempo (cuarta dimensión), como en el caso del análisis de secuencias de imágenes (video), análisis de movimiento y seguimiento de objetos "tracking", entre otras. Nuestra vocación principal ha sido la automatización de este tipo de procesos de análisis cuantitativo de imágenes tales como la adquisición, segmentación y análisis de imágenes (en dos, tres y cuatro dimensiones) en aplicaciones de conteo y clasificación de objetos de interés biomédico y biotecnológico. Los logros de este último año 2010 se pueden resumir en el avance en la generación de nuevos algoritmos de segmentación 3D de células al nado libre. Este novedoso algoritmo de segmentación de células al nado libre, aprovecha las propiedades ópticas que presentan este tipo de células en las que aparece un patrón de inversión de contraste muy característico al pasar por diferentes grados de desenfoque. Gracias a esta característica, pudimos realizar un algoritmo automatizado de gran precisión que permite discriminar este patrón óptico de otros artefactos que no presentan esta característica. En otra colaboración, respecto al proyecto que hemos venido desarrollando sobre visualización y análisis de burbujas de aire y gotas de aceite en tanques agitados, en este 2010 pudimos realizar un estudio detallado del fenómeno de inclusión de burbujas de aire en gotas de aceite. Con este sistema, por primera vez pudimos observar y controlar el fenómeno, de tal manera que pudimos estimar que la interacción de biomasa provocó un aumento de alrededor de 60% en las inclusiones de aire, lo que resulta de gran relevancia para el fenómeno de transferencia de masa. Financiamientos logrados para 2011: Conacyt ciencia básica (2 año) y Papiit

(renovación 3 año).

Líneas

Ingeniería y Tecnología de las Fermentaciones y del Cultivo Celular.
Biología Molecular y Celular de Animales.

Publicaciones

J. Pimentel, Carneiro, J., A. Darszon, G. Corkidi (2011). "A segmentation algorithm for automated tracking of fast swimming unlabelled cells in three dimensions". *J Microsc*, Oct 17 [Epub ahead of print].

A. Guerrero, Carneiro, J., J. Pimentel, C. Wood, G. Corkidi, A. Darszon (2011). "Strategies for locating the female gamete: the importance of measuring sperm trajectories in three spatial dimensions". *Mol Hum Reprod.*, 17, 511-.

Publicaciones Selectas

J. Pimentel, J. Carneiro, A. Darszon, G. Corkidi (2011). "Segmentation of Fast Moving Translucent Cells for Automated Tracking in 3D+t Video Sequences". *Journal of Microscopy*, 245, 1, 72-81.

Dr. Gabriel Corkidi Blanco	Responsable del Laboratorio de Imágenes
	Investigador
Dr. Alfonso Rojas Domínguez	Postdoctoral
Arturo Pimentel Cabrera	Estudiante de Posgrado

Unidades de apoyo administrativo

Personal Administrativo

Secretaría administrativa

Trujillo Sandoval Mariana	Secretario Administrativo
López Aguilar Luz María Guadalupe	Asistente Ejecutivo
Romero Silva Dagoberto	Oficial de Transporte Especializado
Villa Herrera Antonio	Oficial de Transporte Especializado
Arcos Millán Francisco	Jefe de Departamento
Flores Cadena Yenicel	Asistente Ejecutivo
Mejía Quesada María Gloria	Asistente de Procesos
Gama Ferrer María Antonia	Jefe de Sección
Caudillo Barrera Roberto	Auxiliar de Contabilidad
Ocampo Ocampo Minerva	Asistente Ejecutivo
Marquina Rivera Margarita	Analista
Hernández Flores Estela	Auxiliar de Laboratorio
Cuevas Aguirre Alma Beatriz	Jefe de Departamento
Campos Quezada Griselda Vianey	Asistente Ejecutivo
Atrisco Hidalgo Roberto	Gestor Administrativo
Oñate Villarreal Nora Lila	Jefe de Departamento
Romero Silva José	Jefe de Sección
Gama Ferrer Juan Carlos	Auxiliar de Inventarios
Gama Ferrer Pedro	Jefe de Servicios
Muñoz García Javier	Jefe de Servicios
Domínguez Pineda Ángeles	Asistente de Procesos
Jiménez Patiño Teresa	Asistente de Procesos
Linares Labastida Abel	Asistente de Procesos

Académico administrativo y de confianza

Acosta Rojero Francisco Javier	Secretario Técnico	Mantenimiento
Arcos Millán Francisco	Jefe de Departamento	Control Presupuestal
Arias Ortíz Carlos Federico	Director	
Caro Cárdenas Delia	Asistente Ejecutivo	Departamento de Ingeniería Celular y Biocatálisis
Campos Quezada Griselda Vianey	Asistente Ejecutivo	Departamento de Personal
Caro Cárdenas Sonia Patricia	Secretario Auxiliar	Oficina del Dr. Bolívar
Carreño Uribe Adriana	Asistente Ejecutivo	Departamento de Biología Molecular de Plantas
Cadena Flores Yenichel	Asistente Ejecutivo	Departamento de Control Presupuestal
Cuevas Aguirre Alma Beatriz	Jefe de Departamento	Departamento de Personal
Domínguez Pineda Ángeles	Asistente de Procesos	Secretaría Administrativa
Galindo Fentanes Enrique	Jefe de Departamento	Ingeniería Celular y Biocatálisis
García Botello Adriana Arely	Asistente Ejecutivo	Dirección
García Morales Cruz	Asistente Ejecutivo	Dirección y Secretaría Académica
Gómez Miranda Mayra Lidia	Asistente Ejecutivo	Secretaría Técnica de Gestión y Transferencia Tecnológica
González Arenas Rosalva	Asistente Ejecutivo	Departamento de Microbiología Molecular
Jiménez Patiño Teresa	Asistente de Procesos	Secretaría Administrativa
León Mejía Patricia	Jefe de Departamento	Biología Molecular de Plantas
Linares Labastida Abel	Asistente de Procesos	Secretaría Administrativa
López Aguilar Luz María Guadalupe	Asistente Ejecutivo	Secretaría Administrativa

López Munguía Canales Agustín	Secretario Académico	Dirección
Mejía Quesada María Gloria	Asistente de procesos	Departamento de Control Presupuestal
Ocádiz Ramírez Arturo	Jefe de Departamento	Unidad de Cómputo
Ocampo Ocampo Minerva	Asistente Ejecutivo	Departamento de Control Presupuestal
Olvera Rodríguez Miguel Ángel	Asistente de Procesos	Departamento de Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular
Oñate Villarreal Nora Lila	Jefe de Departamento	Servicios Generales
Pérez Hernández José Juan	Ayudante de Director	Dirección
Puente García José Luis	Jefe de Departamento	Microbiología Molecular
Ramírez Reivich Octavio Tonatiuh	Jefe de Departamento	Medicina Molecular y Bioprocesos
Rojas Medina Javier	Ayudante de Director	Dirección (Oficina del Dr. Bolívar)
Rudiño Piñera Enrique	Coordinador	Sede del Programa de Maestría y Doctorado de Ciencias Bioquímicas
Saab Hasanille Jalil	Jefe de Departamento	Unidad de Docencia
Trejo Loyo Mario	Secretario Técnico	Gestión y Transferencia Tecnológica
Tremari Rocas Alma Elena	Asistente Ejecutivo	Secretaría Académica
Trujillo Sandoval Mariana	Secretario Administrativo	Secretaría Administrativa
Zurita Ortega Mario Enrique	Jefe de Departamento	Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular

Administrativo de base

Aldama Flores Irma Verónica	Secretaria	Depto. de Medicina Molecular y Bioprocesos
Atrisco Hidalgo Roberto	Gestor Administrativo	Depto. Personal
Ávila Manuela	Auxiliar de Intendencia	Servicios Generales
Balderas Altamirano Cipriano	Profesionista Titulado	Depto. Medicina Molecular y Bioprocesos
Benítez Villanueva Olegaria	Laboratorista	Depto. Ingeniería Celular y Biotatálisis
Blancas Naranjo Graciela	Auxiliar de Laboratorio	Depto. Medicina Molecular y Bioprocesos
Blancas Naranjo Jorge Antonio	Laboratorista	Depto. Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular
Blancas Naranjo Rubén	Laboratorista	Unidad de Bioterio
Blancas Naranjo Sergio Porfirio	Laboratorista	Depto. Microbiología Molecular
Bolaños Balderas Ángel Leobardo	Vigilante	Depto. de Servicios Generales
Candelario García Francisca	Auxiliar de Laboratorio	Depto. Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular
Carcaño Velázquez Minerva	Secretaria	Depto. Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular
Caro Bermúdez Mario Alberto	Jefe de Laboratorio	Unidad de Planta Piloto
Caudillo Barrera Roberto	Auxiliar de Contabilidad	Depto. de Control Presupuestal
Cazadero Rocha Lourdes	Auxiliar de Laboratorio	Depto. Biología Molecular de Plantas
Colín Romero María de la Paz	Secretaria	Depto. Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular
Cruz Jarillo Mario Roberto	Auxiliar de Laboratorio	Depto. Biología Molecular de Plantas
Delgado Ríos Homero	Vigilante	Depto. de Servicios Generales
Díaz Aldama Clara Maritza	Secretaria	Medicina Molecular y Bioprocesos
Díaz Aldama Leticia	Secretaria	Depto. Ingeniería Celular y Biotatálisis
Díaz Estrada Héctor	Tecnico	Secretaría Técnica de Mantenimiento

Domínguez Pineda Graciela	Secretaria	Depto. de Microbiología Molecular
Dorantes López Antonio	Auxiliar de Laboratorio	Medicina Molecular y Bioprocesos
Dorantes López Javier	Laboratorista	Depto. de Ingeniería Celular y Biocatálisis
Embriz Méndez Angélica	Auxiliar de Intendencia	Servicios Generales
Enzaldo de la Cruz Mercedes	Profesionista Titulado	Depto. de Ingeniería Celular y Biocatálisis
Escobar Juárez Arturo	Laboratorista	Unidad de Planta Piloto
Espinosa Trejo Linda Solaris	Auxiliar de Laboratorio	Depto. de Medicina Molecular y Bioprocesos
Espinosa Trejo Raúl	Auxiliar de Intendencia	Servicios Generales
Ferrel Fuentes Margarita	Auxiliar de Laboratorio	Depto. de Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular
Ferrer Fuentes Juana	Laboratorista	Depto. de Ingeniería Celular y Biocatálisis
Flores Colín Silvia Margarita	Auxiliar de Laboratorio	Depto. de Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular
Flores colín Treicy Yatzin	Auxiliar de Intendencia	Unidad de Bioterio
Flores Díaz José Lourdes	Técnico	Secretaría Técnica de Mantenimiento
Flores Díaz Margarito	Técnico	Secretaría Técnica de Mantenimiento
Gama Coria Francisco	Vigilante	Depto. de Servicios Generales
Gama Ferrer José Luis	Laboratorista	(Licencia por Estudios)
Gama Ferrer Juan Carlos	Auxiliar de Inventarios	Depto. de Servicios Generales
Gama Ferrer María Antonia	Jefe de Sección	Depto. de Control Presupuestal
Gama Ferrer Pedro	Jefe de Servicios	Depto. de Servicios Generales
Gama Hernández Daniel	Auxiliar de Laboratorio	Medicina Molecular y Bioprocesos
Gama Martínez Elías	Vigilante	Depto. de Servicios Generales
Gante Villa María del Carmen	Auxiliar de Laboratorio	Depto. Biología Molecular de Plantas
González Alejandro Alejandro	Técnico	Secretaría Técnica de Mantenimiento
González Candelario María	Auxiliar de Laboratorio	Depto. de Microbiología Molecular

Xóchitl		
González Guzmán Aurelia	Auxiliar de Laboratorio	Ingeniería Celular y Biotecnología
Hernández Flores Estela	Auxiliar de Laboratorio	Depto. de Control Presupuestal
Hernández Orozco Fernando Javier	Auxiliar de Intendencia	Servicios Generales
Herrera Trujillo Rebeca	Peón	Depto. de Servicios Generales
Izquierdo Cabrera Juana Marisela	Secretaria	Depto. de Biología Molecular de Plantas
Jarillo López Patricia	Laboratorista	Depto. de Biología Molecular de Plantas
Juárez Nava Eduardo	Laboratorista	Depto. de Microbiología Molecular
Juárez Pablo	Auxiliar de Laboratorio	Depto. de Microbiología Molecular
Juárez Rodríguez Raúl	Auxiliar de Laboratorio	Unidad de Síntesis y Secuenciación de Macromoléculas
Linares Labastida Angélica	Secretaria	Depto. de Medicina Molecular y Bioprocesos
Linares Labastida Leonel	Secretario	Depto. Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular
Marquina Rivera Margarita	Analista	Secretaría Administrativa
Martell Lugo Cruz Elena	Auxiliar de laboratorio	Depto. Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular
Mendoza Damazo Romana	Vigilante	Depto. de Servicios Generales
Mendoza Mendoza Claudio	Vigilante	Depto. de Servicios Generales
Mondragón Cortés Corina	Vigilante	Depto. de Servicios Generales
Mondragón Cortes Ricardo	Laboratorista	Medicina Molecular y Bioprocesos
Monroy Mendoza Juan	Laboratorista	Medicina Molecular y Bioprocesos
Morales Natividad	Vigilante	Depto. de Servicios Generales
Moreno Mercado Jesús	Laboratorista	Depto. de Biología Molecular de Plantas
Muñoz Aldama Paola	Vigilante	Depto. de Servicios Generales
Muñoz García Javier	Jefe de Servicios	Depto. de Servicios Generales
Muñoz García María del Carmen	Laboratorista	Depto. Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular
Muñoz García María Guadalupe	Laboratorista	Depto. Biología Molecular de Plantas

Ocampo Vargas Aurelia	Laboratorista	Depto. Ingeniería Celular y Biotecnología
Olvera Rivera Federico	Técnico	Secretaría Técnica de Mantenimiento
Ortega Rojas Rafael	Técnico	Secretaría Técnica de Mantenimiento
Ortiz Ramírez Abel	Auxiliar de Intendencia	Depto. de Servicios Generales
Ortiz Ramírez Mariana	Peón	Depto. de Servicios Generales
Pacheco Benítez Dulce Isela	Laboratorista	Depto. de Biología Molecular de Plantas
Pacheco González Ángel	Técnico	Secretaría Técnica de Mantenimiento
Paredes Cesar Fabiola	Auxiliar de Intendencia	Servicios Generales
Peralta Olea Roberto	Almacenista	Secretaría Administrativa
Ramírez Granados Virginia	Auxiliar de Laboratorio	Medicina Molecular y Bioprocesos
Ramírez Núñez José Luis	Auxiliar de Laboratorio	Depto. de Ingeniería Celular y Biotecnología
Rasura Flores Arturo	Jardinero	Depto. de Servicios Generales
Reyes Reyes Francisco	Auxiliar de Laboratorio	Unidad de Bioterio
Ríos Muñoz Raúl Antonio	Peón	Depto. de Servicios Generales
Román Miranda Lilia	Secretaria	Depto. de Biología Molecular de Plantas
Romero Herrera Martina	Auxiliar de Laboratorio	Depto. de Ingeniería Celular y Biotecnología
Romero Silva Dagoberto	Oficial de Transporte Especializado	Secretaría Administrativa
Romero Silva José	Jefe de Sección	Depto. de Servicios Generales
Salazar Arroyo Lorena	Laboratorista	Depto. de Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular
Sánchez Sánchez María de Jesús	Auxiliar de Laboratorio	Depto. de Biología Molecular de Plantas
Saucedo Ramírez Francisco	Vigilante	Depto. de Servicios Generales
Saucedo Ramírez Manuel	Laboratorista	Depto. de Biología Molecular de Plantas
Saucedo Ramírez Pedro	Dibujante	Unidad de Docencia y Formación de Recursos Humanos
Trujillo González Miguel Ángel	Auxiliar de Laboratorio	Microbiología Molecular
Trujillo Jiménez Sergio	Fotógrafo	Unidad de Docencia y Formación de Recursos Humanos

Uribe Soriano Germán Alejandro	Auxiliar de Laboratorio	Unidad de Bioterio
Uribe Soriano Judith	Auxiliar de Laboratorio	Depto. de Ingeniería Celular y Biocatálisis
Uribe Soriano Nallely	Auxiliar de Intendencia	Depto. de Servicios Generales
Velázquez Contreras María Nicolasa Silvia	Auxiliar de Laboratorio	Depto. de Ingeniería Celular y Biocatálisis
Villa Herrera Antonio	Oficial de Transporte Especializado	Secretaría Administrativa
Villa Herrera Elvira	Laboratorista	Depto. de Microbiología Molecular
Villa Herrera Gloria	Oficinista de Servicios Escolares	Unidad de Docencia y Formación de Recursos Humanos
Villa Herrera José Manuel	Laboratorista	Depto. de Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular
Villa Salazar Hugo	Auxiliar de Intendencia	Depto. de Servicios Generales

PERSONAL ACADÉMICO

Investigadores

Nombre (s)	Categoría/Nivel	Depto	SNI	PRIDE/PAIPA
*Bolívar Francisco	Inv. Emérito def.	ICyB	III	D
*Possani Lourival	Inv. Emérito def.	MMyB	IV	D
*Alagón Alejandro	Inv. Tit. C def.	MMyB	III	D
*Arias Carlos	Inv. Tit. C def.	GDyFM	III	D
*Bravo Alejandra	Inv. Tit. C def.	MM	III	D
*Calva Edmundo	Inv. Tit. C def.	MM	III	D
*Charli Jean Louis	Inv. Tit. C def.	GDyFM	III	D
Corkidi Gabriel	Inv. Tit. C def.	ICyB	II	D
*Covarrubias Luis	Inv. Tit. C def.	GDyFM	III	D
*Covarrubias Alejandra	Inv. Tit. C def.	BMP	III	D
^c Darszon Alberto	Inv. Tit. C def.	GDyFM	IV	D
*Espín Guadalupe	Inv. Tit. C def.	MM	III	D
*Galindo Enrique	Inv. Tit. C def.	ICyB	III	D
*Gosset Guillermo	Inv. Tit. C def.	ICyB	III	D
*Joseph Patricia	Inv. Tit. C def.	GDyFM	III	D
*León Patricia	Inv. Tit. C def.	BMP	III	D
*López Susana	Inv. Tit. C def.	GDyFM	III	D
*López-Munguía Agustín	Inv. Tit. C def.	ICyB	III	D
*Merino Enrique	Inv. Tit. C def.	MM	III	D
*Morett Enrique	Inv. Tit. C def.	ICyB	III	D
*Puente José Luis	Inv. Tit. C def.	MM	III	D
*Quinto Ma. del Carmen	Inv. Tit. C def.	BMP	III	D
*Ramírez Tonatiuh	Inv. Tit. C def.	MMyB	III	D
*Rosenstein Yvonne	Inv. Tit. C def.	MMyB	III	D
*Sánchez Federico	Inv. Tit. C def.	BMP	III	D
*Soberón Mario	Inv. Tit. C def.	MM	III	D
^c Soberón Xavier	Inv. Tit. C def.	ICyB	III	D
*Vázquez Rafael	Inv. Tit. C def.	ICyB	III	D
*Zurita Mario	Inv. Tit. C def.	GDyFM	III	D
Barkla Bronwyn	Inv. Tit. B def.	BMP	II	C
*Becerril Baltazar	Inv. Tit. B def.	MMyB	III	D
Beltrán Ma. del Carmen	Inv. Tit. B def.	GDyFM	II	C
Cárdenas Luis	Inv. Tit. B def.	BMP	II	D
*Cassab Gladys	Inv. Tit. B def.	BMP	II	D
Castillo Edmundo	Inv. Tit. B def.	ICyB	II	C
Corzo Gerardo	Inv. Tit. B int.	MMyB	II	D
*Doubrovski Iossif	Inv. Tit. B def.	BMP	II	D
Ferreira César	Inv. Tit. B def.	UP	II	C
Hernández Ismael	Inv. Tit. B def.	MM	II	C
*Lomelí Hilda	Inv. Tit. B def.	GDyFM	I	B

Nombre (s)	Categoría/Nivel	Depto	SNI	PRIDE/PAIPA
Martínez Alfredo	Inv. Tit. B def.	ICyB	II	D
Méndez Ernesto †	Inv. Tit. B def.	GDyFM	I	C
Nieto Jorge	Inv. Tit. B def.	BMP	I	C
^c Osuna Joel	Inv. Tit. B def.	ICyB	II	B
Palomares Laura	Inv. Tit. B def.	MMyB	II	D
*Pantoja Omar	Inv. Tit. B def.	BMP	III	C
^c Pedraza Martín	Inv. Tit. B def.	MMyB	II	C
^c Pérez Leonor	Inv. Tit. B def.	GDyFM	II	C
Peña Carlos	Inv. Tit. B def.	ICyB	II	C
Pérez Ernesto	Inv. Tit. B def.	ICyB	I	D
*Rocha Mario	Inv. Tit. B def.	BMP	II	B
^c Saab Gloria	Inv. Tit. B def.	ICyB	I	C
*Segovia Lorenzo	Inv. Tit. B def.	ICyB	II	D
Serrano Leobardo	Inv. Tit. B def.	ICyB	II	C
*Stock Roberto	Inv. Tit. B def.	MMyB	II	C
Treviño Claudia	Inv. Tit. B def.	GDyFM	I	C
Valderrama Brenda	Inv. Tit. B def.	MMyB	II	D
Vera Rosario	Inv. Tit. B def.	BMP	I	C
Ayala Marcela	Inv. Tit. A int.	ICyB	I	C
Bustamante Victor	Inv. Tit. A int.	MM	I	C
Campos Francisco	Inv. Tit. A def.	BMP	I	C
Castro Susana	Inv. Tit. A def.	GDyFM	I	C
Cote Antonieta	Inv. Tit. A od.	GDyFM	I	B
Díaz Claudia	Inv. Tit. A int.	BMP	I	O
Escalante José Adelfo	Inv. Tit. A int.	ICyB	I	C
Guevara Angel	Inv. Tit. A int.	BMP	I	B
Gómez Isabel	Inv. Tit. A def.	MM	I	D
Gurrola Georgina	Inv. Tit. A def.	MMyB	II	C
Gutiérrez Rosa María	Inv. Tit. A int.	MM	I	B
Isa Pavel	Inv. Tit. A int.	GDyFM	I	C
Juárez Katy	Inv. Tit. A def.	ICyB	I	B
López Tomás	Inv. Tit. A int.	GDyFM		B
López Ignacio	Inv. Tit. A int.	GDyFM	I	C
Muñoz Roberto	Inv. Tit. A def.	MM	I	C
^c Nishigaki Takuya	Inv. Tit. A def.	GDyFM	II	C
Núñez Cinthia	Inv. Tit. A def.	MM	I	C
Olvera Clarita	Inv. Tit. A int.	ICyB	I	C
Oropeza Ricardo	Inv. Tit. A int.	MM	I	C
Pardo Liliana	Inv. Tit. A def.	MM	I	C
Ponce Georgina	Inv. Tit. A def.	BMP	I	C
Porta Helena	Inv. Tit. A int.	MM	I	C
Reyes José Luis	Inv. Tit. A int.	BMP	I	C
*Reynaud Enrique	Inv. Tit. A int.	GDyFM	I	C
^c Rudiño Enrique	Inv. Tit. A int.	MMyB	I	C
Salas Enrique	Inv. Tit. A int.	GDyFM	I	B
Sánchez Rosana	Inv. Tit. A def.	BMP	I	C
Segura Daniel	Inv. Tit. A def.	MM	I	C

Nombre (s)	Categoría/Nivel	Depto	SNI	PRIDE/PAIPA
Shishkova Svetlana	Inv. Tit. A def.	BMP	I	C
Uribe Rosa María	Inv. Tit. A def.	GDyFM	I	C
Vargas Miguel Angel	Inv. Tit. A def.	GDyFM	I	C
Vázquez Martha	Inv. Tit. A def.	GDyFM	I	B
Wood Christopher	Inv. Tit. A int.	GDyFM	II	C
Cordoba Elizabeth	Inv. Asoc. C od	BMP	I	C
Garcíarrubio Alejandro	Inv. Asoc. C def.	ICyB		B
Huerta Alejandro	Inv. Asoc. C od.	MM		B
Lledías José Fernando	Inv. Asoc. C od.	MM		A
Martínez Claudia	Inv. Asoc. C od	ICyB	I	C
Cruz Mario Ernesto	Inv. Asoc. C od	GDyFM	I	C
Rodríguez Claudia	Inv. Asoc. C od	MM	Cand	C
Schnabel Denhi	Inv. Asoc. C od	GDyFM	I	C
Valadez Viviana	Inv. Asoc. C od.	GDyFM	I	B

Postdoctorales

Nombre (s)	Categoría/Tipo	Depto	
Alvarez María de Lourdes	Inv. Asoc. C pd	MMyB	
Bandala Yamir	Inv. Asoc. C pd	MMyB	
Bello Martiniano	Inv. Asoc. C pd	MMyB	
Castellanos Mildred	Inv. Asoc. C pd	MM	
Oviedo Javier	Inv. Asoc. C pd	MM	
Pikazarri Karina	Inv. Asoc. C pd	BMP	
Rajeswari Chandrasekar	Inv. Asoc. C pd	BMP	
Rojas Alfonso	Inv. Asoc. C pd	ICyB	Cand
Ugartechea Yamel	Inv. Asoc. C pd	BMP	

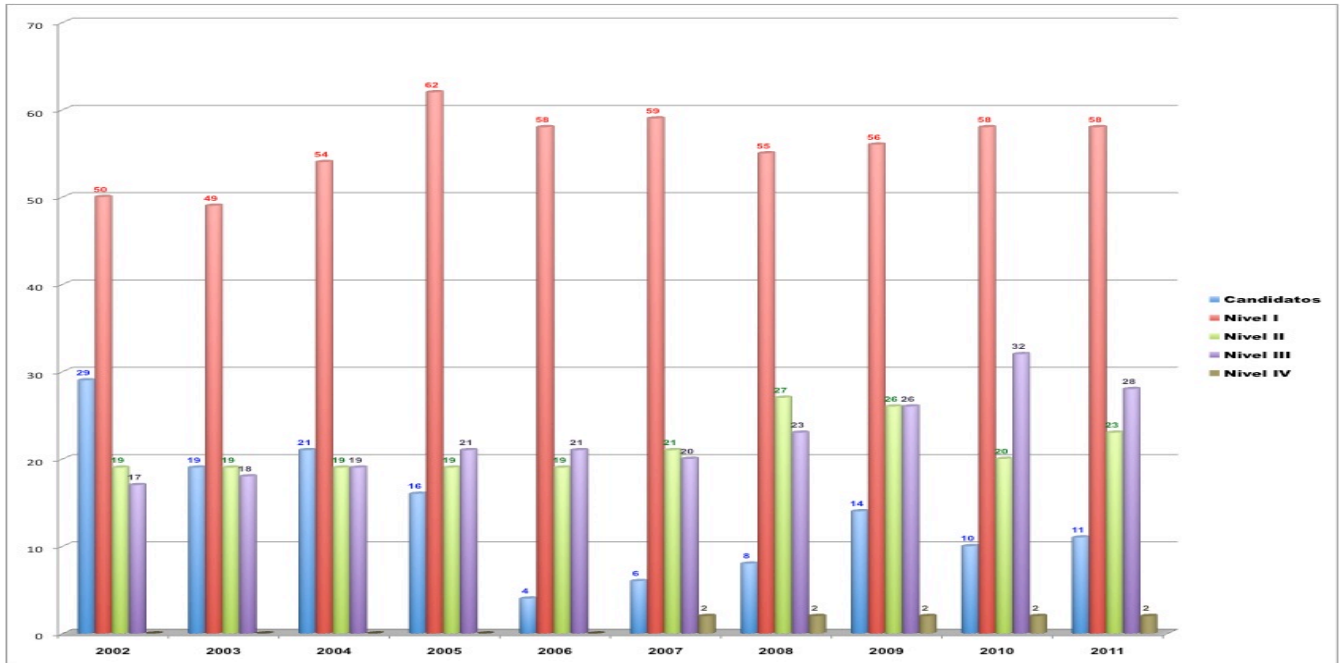
* Líderes Académicos
c Consorcios

Técnicos académicos

Nombre (s)	Categoría/Nivel	Depto	SNI PRIDE o PAIPA	
Ciria José Ricardo	Téc. Tit. C def.	MM		D
Cisneros Miguel	Téc. Tit. C def.	GDyFM		D
De Anda Ramón	Téc. Tit. C def.	ICyB		D
Estrada Georgina	Téc. Tit. C def.	BMP		C
Fernández Marcos	Téc. Tit. C def.	MM		C
Flores Noemí	Téc. Tit. C def.	ICyB	I	D
Gaytán Rubén Paul	Téc. Tit. C def.	USM	I	D
Guzmán Josefina	Téc. Tit. C def.	MM		C
Mata Elizabeth	Téc. Tit. C def.	UBiot		D
Moreno Ma. Soledad	Téc. Tit. C def.	MM	I	C
Olamendi Timoteo	Téc. Tit. C def.	MMyB	I	D
Olvera Alejandro	Téc. Tit. C def.	MMyB	I	C
Ortiz Ernesto	Téc. Tit. C def.	MMyB	I	D
Rodríguez Ma. Elena	Téc. Tit. C def.	ICyB		D
Valencia Concepción	Téc. Tit. C def.	GDyFM	I	B
Zamudio Fernando	Téc. Tit. C def.	MMyB	I	D
Zavala Guadalupe	Téc. Tit. C def.	GDyFM		C
Ainsworth Shirley	Téc. Tit. B def.	UB		D
Arriaga Elena	Téc. Tit. B def.	ICyB		C
Campos Ma. Eugenia	Téc. Tit. B def.	BMP		C
Coronas Fredy	Téc. Tit. B def.	MMyB		D
De la Vega José Luis	Téc. Tit. B def.	GDyFM	Cand	C
Gutiérrez Mariana	Téc. Tit. B od.	GDyFM	Cand	B
Espinosa Rafaela	Téc. Tit. B def.	GDyFM		D
Flores Celia	Téc. Tit. B def.	ICyB		C
Flores Humberto	Téc. Tit. B od.	ICyB		B
García Blanca	Téc. Tit. B od.	MM	I	C
Grande Ricardo	Téc. Tit. B od.	ICyB	I	C
Güereca Leopoldo	Téc. Tit. B def.	ICyB		B
Hernández Georgina Teresa	Téc. Tit. B def.	ICyB		C
Hernández Leandro	Téc. Tit. B od.	ICyB	I	C
Hernández Zoila Vanessa	Téc. Tit. B def.	MMyB		D
Jiménez Verónica	Téc. Tit. B od.	ICyB	I	C
López Eugenio	Téc. Tit. B def.	USM		C
Martínez Luz María	Téc. Tit. B def.	BMP		C
Olvera Felipe	Téc. Tit. B def.	MMyB		C
Olvera Leticia	Téc. Tit. B def.	ICyB	I	D
Ortiz Myriam	Téc. Tit. B def.	UEPP		C
Patiño Martín	Téc. Tit. B def.	STGyTT		C
Perezgasga Lucía	Téc. Tit. B od.	ICyB		C
Romero Pedro	Téc. Tit. B def.	GDyFM		D
Sánchez Filiberto	Téc. Tit. B def.	ICyB		C
Saralegui Andrés Martín	Téc. Tit. B int.	MI		C

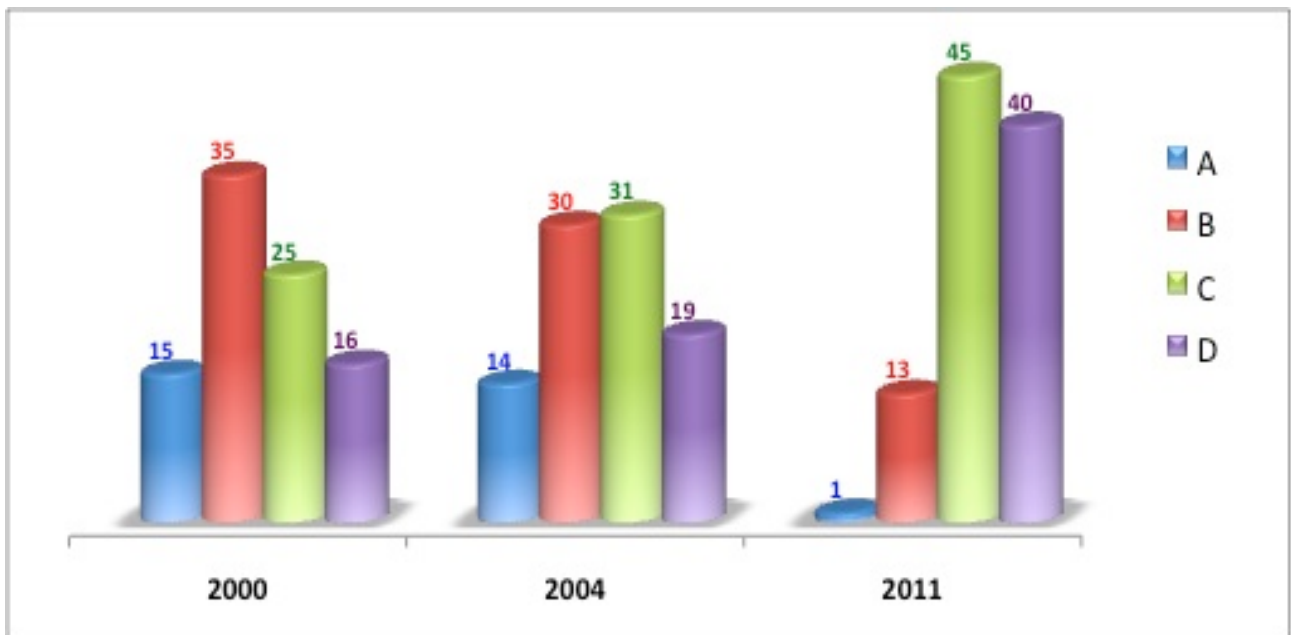
Nombre (s)	Categoría/Nivel	Depto	SNI	PRIDE/PAIPA
Tabche María Luisa	Téc. Tit. B def.	MM		C
Tinoco José Raunel	Téc. Tit. B def.	ICyB	Cand	D
Trejo Mario	Téc. Tit. B def.	STGyTT		D
Vázquez Alejandra	Téc. Tit. B def.	MM	I	D
Vichido Irma	Téc. Tit. B def.	IA		C
Acosta Francisco Javier	Téc. Tit. A def.	STM		C
Albiter Verónica	Téc. Tit. A def.	UEPP		B
Alvarado Xóchilt	Téc. Tit. A def.	BMP		D
Barajas Virginia	Téc. Tit. A def.	GDyFM		B
Clement Herlinda Catalina	Téc. Tit. A od.	MMyB	Cand	C
Córdova Ma. Soledad	Téc. Tit. A def.	ICyB	I	C
González Fernando	Téc. Tit. A def.	ICyB		D
Guillén Gabriel	Téc. Tit. A def.	BMP	I	C
Hernández René	Téc. Tit. A def.	GDyFM		C
Hurtado Juan Manuel	Téc. Tit. A def.	UC		C
Martínez Alma Lidia	Téc. Tit. A def.	UC		C
Napsucialy Selene	Téc. Tit. A def.	BMP	Cand	C
Nava Noreide	Téc. Tit. A def.	BMP		B
Ocádiz Arturo	Téc. Tit. A def.	UC		D
Olivares Antonia	Téc. Tit. A def.	STGyTT		C
Olivares Juan Elías	Téc. Tit. A def.	BMP	Cand	B
Olvera Maricela	Téc. Tit. A def.	ICyB	Cand	D
Ramos Blanca Margarita	Téc. Tit. A int.	MMyB	Cand	D
Rojas Sonia Patricia	Téc. Tit. A def.	MMyB		C
Romero Fidelia	Téc. Tit. A def.	GDyFM		C
Rueda Elda Patricia	Téc. Tit. A def.	BMP		C
Sánchez Jorge Félix	Téc. Tit. A def.	MM		D
Sánchez Rosalba	Téc. Tit. A def.	MMyB		B
Santana Francisco Javier	Téc. Tit. A def.	MM		C
Santana Olivia	Téc. Tit. A def.	BMP		C
Solórzano Rosa María	Téc. Tit. A def.	BMP		C
Yáñez Jorge Arturo	Téc. Tit. A od.	ICyB	Cand	C
Arriaga Omar	Téc. Asoc. C od.	UB		B
Cabeza Graciela	Téc. Asoc. C int.	UBiot		B
Estrada Guerra	Téc. Asoc. C od.	UBioinf		
González Sergio	Téc. Asoc. C def.	UBiot		C
González Héctor	Téc. Asoc. C od.	MMyB		A
Hernández Lorena	Téc. Asoc. C def.	UB		C
López Oswaldo	Téc. Asoc. C int.	MM		C
Melchy Erika Isabel	Téc. Asoc. C int.	MMyB		C
Ramírez Laura Socorro	Téc. Asoc. C int.	GDyFM		C
Meneses Erika Patricia	Téc. Asoc. C od.	LUP		B
Román Rosa	Téc. Asoc. C od.	ICyB		C
Ramírez Marcela	Téc. Asoc. B od.	UBiot		B

Estadísticas SNI

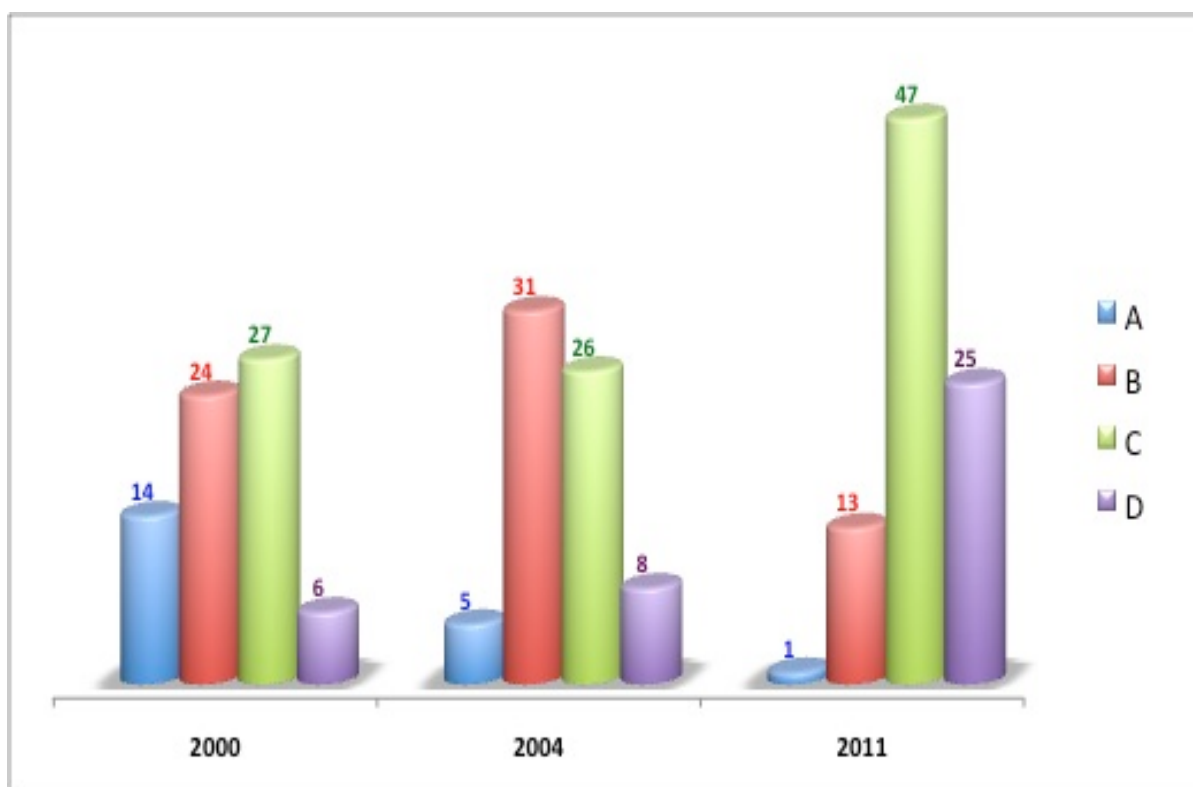


Estadísticas PRIDE

Investigadores



Técnicos



Publicaciones y proyecto

Publicaciones

Artículos en Revistas Internacionales

R. Sanchez, D. Jauregui, N. Nava, X. Alvarado-Affantranger, J. Montiel-Gonzalez, O. Santana, F. Sanchez, C. Quinto (2011). "Down-regulation of SymRK correlates with a deficiency in vascular bundle development in *Phaseolus vulgaris* nodules". *Plant Cell & Environment*, 2011, No. 34, 2109-2112.

J. Olivares, C. Diaz, G. Estrada, X. Alvarado-Affantranger, M. Rodriguez-Kessler, F. Zamudio, T. Olamendi, Y. Marquez, L. Servin (2011). "Nodulin 41, a novel late nodulin of common bean with peptidase activity". *BMC Plant Biol*, 11, 134-.

T. Islas, G. Guillen, X. Alvarado-Affantranger, M. Lara, F. Sanchez, M. A. Villanueva, (2011). "PvRACK1 loss-of-function impairs cell expansion and morphogenesis in *Phaseolus vulgaris* L. root nodules". *Mol Plant Microbe Interact.*, 24, 819-.

A. Santos-Zavaleta, S. Gama-Castro, E. Rueda (2011). "A comparative genome analysis of the RpoS-sigmulon shows a high diversity of responses and origins". *Microbiology*, 157, 1393-.

F. Campos, G. Guillen, J. Reyes-Taboada, A. Covarrubias (2011). "A general method of protein purification for recombinant unstructured non-acidic proteins". *Protein Expr. Purif.*, 80, 47-.

J. Pimentel, J. Carneiro, A. Darszon, G. Corkidi (2011). "A segmentation algorithm for automated tracking of fast swimming unlabelled cells in three dimensions". *J Microsc*, Oct 17 [Epub ahead of print].

G. Estrada-Tapia, R. Restano, E. Ortiz-Suri, L.D. Possani, G. Corzo (2011). "Addition of positive charges at the C-terminal peptide region of CssII; a mammalian scorpion peptide toxin; improves its affinity for sodium channels Nav1.6". *Peptides*, 32, 75-.

Méndez-Bravo, Calderón-Vázquez, Ibarra-Laclette, Raya-González, Ramírez-Chávez, Molina-Torres, A. Guevara, López-Bucio, Herrera-Estrella (2011). "Alkamides Activate Jasmonic Acid Biosynthesis and Signaling Pathways and Confer Resistance to *Botrytis cinerea* in *Arabidopsis thaliana*". *PlosOne*, 6, No. 11, 1-15.

R. Velazquez, M. Banos, Y. Acevedo, E. Mendez (2012). "Alternative cell lines to improve the rescue of infectious human astrovirus from a cDNA clone". *J. Virol Methods*, 179, 295-302.

A. Rodriguez-Solis, E. Villegas, H. Satake, L.D. Possani, G. Corzo (2011). "Amino acid substitutions in an alpha-helical antimicrobial arachnid peptide affect its chemical properties and biological activity towards pathogenic bacteria but improves its therapeutic index". *Amino Acids*, 40, 61-.

C. Diaz, P. Annamalai, F. Sanchez, A. Kachroo, S.A. Ghabrial. (2011). "An effective virus-based gene silencing method for functional genomics studies in common bean". *Plant Methods*, 7, 16-.

G. Demesa, E. Meneses, L. Hernandez-Orihuela, O. Villa, R. Castro-Franco, V. Pando-Robles, C. Batista (2011). "Analysis of sulfated peptides from the skin secretion of the *Pachymedusa dancicolor* frog using IMAC-Ga enrichment and high-resolution mass spectrometry". *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 25, 1017-.

A. Hernandez-Barrera, Y. Ugartechea, S. Shishkova, S. Napsucialy, A. Soukup, B. Reyes, V. Lira, G. Dong, J. Dubrovsky (2011). "Apical meristem exhaustion during determinate primary root growth in the roots koom 1 mutant of *Arabidopsis thaliana*". *Planta*, tipo Investigación, 234, 1163-1177.

J. Dubrovsky, S. Napsucialy, J. Duclercq, Y. Cheng, S. Shishkova, M.G. Ivanchenko, J. Friml, A.S. Murphy, E. Benkova. (2011). "Auxin minimum defines a developmental window for lateral root initiation". *New Phytol.*, 191, 970-.

A. Bravo, S. Likitvivanavong, S.S. Gill, M. Soberon (2011). "Bacillus thuringiensis: A story of a successful bioinsecticide". *Insect Biochem Mol Biol*, 41, 423-.

P. Canton, E. Reyes, I. Ruiz de Escudero, A. Bravo, M. Soberon (2011). "Binding of Bacillus thuringiensis subsp. israelensis Cry4Ba to Cyt1Aa has an important role in synergism". *Peptides*, 32, 595-.

E. Larios-Rodriguez, C. Rangel-Ayon, S.J. Castillo, G. Zavala, R. Herrera-Urbina. (2011). "Biosynthesis of gold nanoparticles by human epithelial cells, in vivo". *Nanotechnology*, 22, No. 35, 1-8.

B. García, F. Coronas, R. Restano, R.R. Rodriguez, L.D. Possani (2011). "Biochemical and molecular characterization of the venom from the Cuban scorpion *Rhopalurus junceus*". *Toxicon*, 58, 18-.

G. Pedraza, L. Merida, R. Del-Rio, N. Fierro, M. Cruz, N. Olivares, E. Melchy, V. Igras, G.A. Hollander. (2011). "CD43 regulates the threshold for T cell activation by targeting Cbl functions". *IUBMB Life*, 63, 940-.

A. Darszon, T. Nishigaki, C. Beltran, C. Trevino (2011). "Calcium Channels in the Development, Maturation, and Function of Spermatozoa". *Physiological Reviews*, 91, 1305-.

T. Islas, G. Guillen, F. Sanchez, M. Villanueva (2011). "Changes in RACK1 expression induce defects in nodulation and development in *Phaseolus vulgaris*". *Plant Signaling & Behavior*, 7, No. 1, 1-3.

L.A. Knodler, J.A. Ibarra, E. Rueda, C.K. Yip, O. Steele-Mortimer. (2011). "Coiled-coil domains enhance the membrane association of Salmonella type III effectors". *Cell Microbiol*, 13, 1497-.

A. Lara, I. Knabben, L. Regenstein, J. Sassi, L. Caspeta, O. Ramirez, J. Büchs (2011). "Comparison of Oxygen Enriched Air vs. Pressure Cultivations to Increase Oxygen Transfer and to Scale-Up Plasmid DNA Production Fermentations". *Engineering Life Sciences*, 11, 382-386.

J. Dong, L. Dong, E. Mendez, Y. Tao. (2011). "Crystal structure of the human astrovirus capsid spike". *Proc Natl Acad Sci USA*, 108, 12681-12686.

G.M. Gibbs, G. Orta, T. Reddy, A.J. Koppers, P. Martinez, J.L. de la Vega, J.C. Lo, N. Veldhuis, D. Jamsai. (2011). "Cysteine-rich secretory protein 4 is an inhibitor of transient receptor potential M8 with a role in establishing sperm function". *Proc Natl. Acad. Sci U.S.A.*, 108, No. 7034-.

D. Sanchez-Dominguez, M.Y. Rios, P. Castillo-Ocampo, G. Zavala, M. Ramos-Garcia, S. Bautista-Banos. (2011). "Cytological and biochemical changes induced by chitosan in the pathosystem *Alternaria alternata*-tomato". *Pesticide Biochemistry And Physiology*, 99, 250-.

R. Vera, B. Barkla, J. Amezcua, O. Pantoja (2011). "Day/Night Regulation of Aquaporins During the CAM Cycle in *Mesembryanthemum crystallinum*". *Plant Cell Environ*, Sep 6. [Epub ahead of print].

- G. Corzo (2011). "Determinantes Moleculares de las Neurotoxinas de Arácnidos Implicados en la Unión a los Canales de Sodio Dependientes de Voltaje". *Mensaje Bioquímico*, 35, No. 131-.
- M.L. Guerrero-Gonzalez, M. Rodriguez-Kessler, R. Rodriguez-Guerra, M. Gonzalez-Chavira, J. Simpson, F. Sanchez, J.F. Jimenez-Bremont. (2011). "Differential expression of *Phaseolus vulgaris* genes induced during the interaction with *Rhizoctonia solani*". *Plant Cell Reports*, 30, 1465.
- L. Zavala, L. Pardo, P. Canton, I. Gomez, M. Soberon, A. Bravo (2011). "Domains II and III of *Bacillus thuringiensis* Cry1Ab toxin remain exposed to the solvent after insertion of part of domain I into the membrane". *J Biol Chem*, 286, 19109-.
- D. Carmona, C. Rodriguez, R. Munoz, L. Portugal, C. Perez, R.A. de Maagd, P. Bakker, M. Soberon, A. Bravo (2011). "Dominant Negative Phenotype of *Bacillus thuringiensis* Cry1Ab, Cry11Aa and Cry4Ba Mutants Suggest Hetero-Oligomer Formation among Different Cry Toxins". *PLoS ONE*, 6, No. e19952-.
- R. Sanchez, D. Jauregui, N. Nava, X. Alvarado-Affantranger, J. Montiel-Gonzalez, O. Santana, C. Quinto (2011). "Down-regulation of SymRK correlates with a deficiency in vascular bundle development in *Phaseolus vulgaris* nodules". *Plant Cell Environ*, 34, No. 12, 2109-2121.
- A. Valbuena, S. Castro, P.A. Lazo. (2011). "Downregulation of VRK1 by p53 in Response to DNA Damage Is Mediated by the Autophagic Pathway". *PLoS ONE*, 6, No. 17320-.
- A. Flores-Alcantar, A. Gonzalez-Sandoval, D. Escalante-Alcalde, H. Lomeli (2011). "Dynamics of expression of ARID1A and ARID1B subunits in mouse embryos and in cells during the cell cycle". *Cell Tissue Res*, 345, 137-.
- I. Pascual, H. Gomez, T. Pons, M. Chappe, M. Vargas, G. Valdes, A. Lopez, A. Saroyan, J. Charli (2011). "Effect of divalent cations on the porcine kidney cortex membrane-bound form of dipeptidyl peptidase IV". *Int J Biochem Cell Biol*, 43, 363-.
- E. De la mora, I. Carmichael, E.F. Garman. (2011). "Effective scavenging at cryotemperatures: further increasing the dose tolerance of protein crystals". *J Synchrotron Radiat*, 18, 346-357.
- B.E. Tabashnik, F. Huang, M.N. Ghimire, B.R. Leonard, B.D. Siegfried, M. Rangasamy, Y. Yang, Y. Wu, L.J. Gahan. (2011). "Efficacy of genetically modified Bt toxins against insects with different genetic mechanisms of resistance". *Nat. Biotechnol*, Oct 9 [Epub ahead of print].
- H. Lomeli, M. Vazquez (2011). "Emerging roles of the SUMO pathway in development". *Cell Mol Life Sci*, Sep 4. [Epub ahead of print].
- M. Bello, M.D. Portillo-Tellez, E. Garcia-Hernandez. (2011). "Energetics of ligand recognition and self-association of bovine b lactoglobulin: Differences between variants A and B". *Biochemistry*, 50, 151-161.
- S. Aguila, R. Vazquez-Duhalt, C. Covarrubias, G. Pecchi, J. B. Alderete. (2011). "Enhancing oxidation activity and stability of iso-1-cytochrome c and chloroperoxidase by immobilization in nanostructured supports". *Journal Of Molecular Catalysis B-Enzymatic*, 70, 81-.
- T.J. Ochoa, C. Contreras-Garcia (2011). "Enteropathogenic *Escherichia coli* infection in children". *Curr. Opin. Infect Dis*, 24, 478-.

A. Mena, J. Alderete, S. Aguila, A. Marty, A. Miranda, A. Lopez-Munguia, E. Castillo (2011). "Enzymatic fructosylation of aromatic and aliphatic alcohols by *Bacillus subtilis* levansucrase: Reactivity of acceptors". *Journal Of Molecular Catalysis B-Enzymatic*, 70, 41-.

L. Sanchez, R. Vazquez-Duhalt (2011). "Estructuras Virales En Nanomedicina". *Mensaje Bioquimico*, 35, 17-.

R. Fernandez, M.G. Chora, A. Romo Martinez, V.V. Hernandez, A. Bravo, D.P. De la Rosa (2011). "Evaluation of *Bacillus thuringiensis* pathogenicity for a strain of the tick, *Rhipicephalus microplus*, resistant to chemical pesticides". *J Insect Science*, 10, 186-190.

R. Quiroz, N. Perez-Mejia, C. Martinez-Anaya, L. Acosta-Urdapilleta, J. Folch-Mallol, (2011). "Evaluation of different lignocellulosic substrates for the production of cellulases and xylanases by the basidiomycete fungi *Bjerkandera adusta* and *Pycnoporus sanguineus*". *Biodegradation*, 22, 565-.

L. Riano, G. Contreras, T. Olamendi, C. Morelos, G. Corzo, L.D. Possani, B. Becerril (2011). "Exploiting cross-reactivity to neutralize two different scorpion venoms with one single-chain antibody fragment". *J Biol Chem*, 286, 6143-.

L. Corrales, L.D. Possani, G. Corzo (2011). "Expression systems of human beta-defensins: vectors, purification and biological activities". *Amino Acids*, tipo Investigación, 40, 5-.

A. Lopez-Juarez, S. Morales-Lazaro, R. Sanchez-Sanchez, M. Sunkara, H. Lomeli, I. Velasco, A.J. Morris, D. Escalante-Alcalde. (2011). "Expression of LPP3 in Bergmann glia is required for proper cerebellar sphingosine-1-phosphate metabolism/signaling and development". *Glia*, 59, 577-.

A. Antillon, G. de la Rosa, A. Juarez, M. Moreno, J. Mustre, M. Napsuciale, E. Rudino (2011). "First Mexican Synchrotron Radiation Users Meeting". *Synchrotron Radiation News*, 24, No. 2.

C. Uribe, M. Ayala, L. Perezgazga, L. Naranjo, H. Urbina, R. Vazquez-Duhalt (2011). "First evidence of mineralization of petroleum asphaltene by a strain of *Neosartorya fischeri*". *Microb Biotechnol*, 4, 663-.

M.D. Portillo-Tellez, M. Bello, G. Salcedo, G. Gutierrez, V. Gomez-Vidales, E. Garcia-Hernandez. (2011). "Folding and Homodimerization of Wheat Germ Agglutinin". *Biophys J*, 101, 1423-1431.

E. Cordoba, H. Porta, A. Arroyo, C. San Roman, L. Medina-Sanchez, M. Rodriguez-Concepcion, P. Leon (2011). "Functional characterization of the three genes encoding 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate synthase in maize". *J Exp Bot.*, 62, 2023-.

H. Vazquez-Lima, P. Guadarrama, C. Martinez-Anaya (2011). "Geometric distortions on a three-coordinated T1 Cu site model as a potential strategy to modulate redox potential. A theoretical study". *J Mol Model*, May 4. [Epub ahead of print].

J. Baizabal, A. Cano-Martinez, C. Valencia, J. Santa Olalla, K.M. Young, R.L. Rietze, P.F. Bartlett, L. Covarrubias (2011). "Glial Commitment of Mesencephalic Neural Precursor Cells Expanded as Neurospheres Precludes their Engagement in Niche-Dependent Dopaminergic Neurogenesis". *Stem Cells Dev.*, May 26. [Epub ahead of print].

M. Ayala, C. Batista, R. Vazquez-Duhalt (2011). "Heme destruction, the main molecular event during the peroxide-mediated inactivation of chloroperoxidase from *Caldariomyces fumago*". *J Biol Inorg.Chem*, 16, 63-.

Juantorena, A.U., Lastres, O., Hernandez, G., Bustos, A., Sebastian, P.J., D. Eapen (2011). "Hydrogen Production by Microorganisms and its Application in a PEMFC". *International Journal of Energy Research*, Article first published online: 21 MAR 2011.

M. Diaz de leon, G. Pedraza, Perez-Martinez (2011). "In sickness and in health: the role of methyl-CpG binding protein 2 in the central nervous system". *Eur J Neurosci.*, 33, 1563-.

H. Porta, C. Mun'oz, M. Soberon, A. Bravo (2011). "Induction of *Manduca sexta* larvae caspases expression in midgut cells by *Bacillus thuringiensis* Cry1Ab toxin". *Psyche J Entomol*, 10.115, 1-7.

L. Martinez-Chavarria, Yakhnin, H., Camacho, M.I., Georgellis, D., Babitzke, P., J.L. Puente, V.H. Bustamante (2011). "Integration of a complex regulatory cascade involving the SirA/BarA and Csr global regulatory systems that controls expression of the *Salmonella* SPI-1 and SPI-2 virulence regulons through Hild". *Mol Microbiol*, 80, 1637-.

R. Hernandez-Martinez, L. Covarrubias (2011). "Interdigital cell death function and regulation: New insights on an old programmed cell death model". *Dev.Growth Differ.*, 53, 245-.

L. Gallo, O. Ramirez, L. Palomares (2011). "Intracellular localization of adeno-associated viral proteins expressed in insect cells". *Biotechnol Prog.*, 27, 483-.

Visconti, P.E., Krapf, D., J.L. de la Vega, Acevedo, J.J., A. Darszon (2011). "Ion channels, phosphorylation and mammalian sperm capacitation". *Asian J Androl*, 13, 395-.

GP Espino, G. Estrada-Tapia, T. Olamendi, Villegas, E., F. Zamudio, Cestele, S., L.D. Possani, G. Corzo (2011). "Isolation and molecular cloning of beta-neurotoxins from the venom of the scorpion *Centruroides suffusus suffusus*". *Toxicon*, 57, 739-.

I. Amaro, L. Riano, B. Becerril, L.D. Possani (2011). "Isolation and characterization of a human antibody fragment specific for Ts1 toxin from *Tityus serrulatus* scorpion". *Immunol Lett*, 139, 73-.

Sanchez-Gonzalez, M., Blanco-Gamez, A., A. Escalante, Valladares, A.G., C. Olvera, Roberto, P. (2011). "Isolation and characterization of new facultative alkaphilic *Bacillus flexus* strains from maize processing waste water (nejayote)". *Lett Appl Microbiol*, 52, 413-.

Martinez-Suastegui, L., Duperray, B., Godinez, F., G. Guillen, Slade, A., Aguilar, G. (2011). "Laser-Assisted Cryosurgery in ex vivo Mice Hepatic Tissue: Viability Assays Using Green Fluorescent Protein". *Ann Biomed Eng*, 39, 636-.

Y. Olvera, J. Reyes-Taboada, A. Covarrubias (2011). "Late Embryogenesis Abundant proteins: Versatile players in the plant adaptation to water limiting environments". *Plant Signal Behav.*, 6.

Saucedo-Garcia, M., A. Guevara, Gonzalez-Solis, A., Cruz-Garcia, F., Vazquez-Santana, S., Markham, J.E., Lozano-Rosas, M.G., Dietrich, C.R., M. Ramos-Vega (2011). "MPK6, sphinganine and the LCB2a gene from serine palmitoyltransferase are required in the signaling pathway that mediates cell death induced by long chain bases in *Arabidopsis*". *New Phytol.*, 191, 943-.

D. Lopez-Diaz, D.Silva, S. Lopez-Charreton, C. F. Arias (2012). "Methods suitable for for high-throughput screening of siRNAs and other chemical compounds with the potential to inhi". *J. Virol Methods*, 179, 242-249.

- J. Martinez-Ortiz, Flores, R., R. Vazquez-Duhalt (2011). "Molecular design of laccase cathode for direct electron transfer in a biofuel cell". *Biosens Bioelectron.*, 26, 2626-.
- L. Trevino, J. Freyre, A. Guillen, C. Olvera (2011). "Molecular characterization of chloranilic acid degradation in *Pseudomonas putida* TQ07". *Journal of Microbiology*, 49, 974-980.
- Valdez-Cruz, N.A., O. Ramirez, Trujillo-Roldan, M.A. (2011). "Molecular responses of *Escherichia coli* caused by heat stress and recombinant protein production during temperature induction". *Bioengineered Bugs*, 2, 105-.
- W. Rodriguez, Tyo, K.E., Nielsen, J., O. Ramirez, L. Palomares (2011). "Molecular and process design for rotavirus-like particle production in *Saccharomyces cerevisiae*". *Microb Cell Fact*, 10, 33-.
- Likitvivanavong, S., Chen, J., Evans, A.M., A. Bravo, M. Soberon, Gill, S.S. (2011). "Multiple Receptors as Targets of Cry Toxins in Mosquitoes". *J Agric. Food Chem*, 59, 2829-.
- I. Archundia, de Roodt, A.R., Ramos-Cerrillo B, Chippaux, J.P., Olguin-Perez, L, A. Alagon, R. Stock (2011). "Neutralization of *Vipera* and *Macrovipera* venoms by two experimental polyvalent antisera: A study of paraspecificity". *Toxicon*, 57, 1049-.
- de Roodt, A.R., Lanari, L.C., Costa de Oliveira, V., Laskowicz, R.D., R. Stock (2011). "Neutralization of *Bothrops alternatus* regional venom pools and individual venoms by antivenom: A systematic comparison". *Toxicon*, 57, 1073-.
- S. Tenorio, A. Huerta, E. Rueda (2011). "New Insights on Gene regulation in Archaea". *Computational Biology and Chemistry*, 35, 341-346.
- E. Balderas, Arteaga-Tlecuitl, R., Rivera, M., Gomora, J., A. Darszon (2011). "Niflumic acid blocks native and recombinant T-type channels". *J Cell Physiol*, Aug 24. [Epub ahead of print].
- J. Olivares, C. Diaz, G. Estrada, X. Alvarado-Affantranger, M. Rodriguez-Kessler, F. Zamudio, T. Olamendi, Y. Marquez, L. Servin (2011). "Nodulin 41, a novel late nodulin of common bean with peptidase activity". *BMC Plant Biol*, 11, 134-.
- Diaz-Sanchez, A.G., L.Gonzalez, E. Rudino, Lira-Rocha, A., Torres-Larios, A., Munoz-Clares, R.A. (2011). "Novel NADPH-cysteine covalent adduct found in the active site of an aldehyde dehydrogenase". *Biochem J*, 439, 443-.
- Gil-Alvaradejo, G., Ruiz-Arellano, R.R., Owen, C., Rodriguez-Romero, A., E. Rudino, Antwi, M.K., Stojanoff, V., Moreno, A. (2011). "Novel Protein Crystal Growth Electrochemical Cell For Applications In X-ray Diffraction and Atomic Force Microscopy". *Crystal Growth & Design*, 11, 3917.
- Z. Palomera, M. Zurita (2011). "Open, repair and close again: Chromatin dynamics and the response to UV-induced DNA damage". *DNA Repair (Amst)*, 10, 119-.
- Lopes, M.S.G., G. Gosset, Rocha, R.C.S., Gomez, J.G.C., Ferreira da Silva, L. (2011). "PHB Biosynthesis in Catabolite Repression Mutant of *Burkholderia sacchari*". *Current Microbiology*, 63, 319-.
- J. Chavez, Hernandez-Gonzalez, E. O., Wertheimer, E. Visconti, P. E., A. Darszon, C. Trevino (2011). "Participation of the Cl⁻/HCO₃⁻ Exchangers SLC26A3 and SLC26A6, the Cl⁻ Channel CFTR and the Regulatory Factor SLC9A3R1 in Mouse Sperm Capacitation". *Biol Reprod.*, Oct 5. [Epub ahead of print].

Antonio-Rincon, F., Lopez-Vidal, Y., Castillo-Rojas, G., Lazcano-Ponce, E.C., Ponce-de-Leon, S., M. Tabche, Aguilar-Gutierrez, G.R. (2011). "Pathogenicity island cag, vacA and IS605 genotypes in Mexican strains of *Helicobacter pylori* associated with peptic ulcers". *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 10, 18-.

E. Meneses, O. Villa, L. Hernandez-Orihuela, Castro-Franco, R., Pando, V., Aguilar, M.B., C. Batista (2010). "Peptidomic analysis of the skin secretions of the frog *Pachymedusa dactylos*". *Amino Acids*, 40, 113-.

V. H. Bustamante, M. Villalba, V. Garcia, A. Vazquez, L. Martinez-Chavarria, R. Jimenez, J. L. Puente (2011). "PerC and GrlA independently regulate Ler expression in enteropathogenic *Escherichia coli*". *Mol Microbiol*, 82, 398-.

B. Taboada, R. Ciria, C. Martinez-Guerrero, E. Merino (2012). "ProOpDB: Prokaryotic Operon DataBase (Published online 16 November 2011. doi:10.1093/nar/gkr1020)". *Nucleic Acid Res*, 40, 627-631.

B. Taboada, R. Ciria, E. Martinez-Guerrero, E. Merino (2011). "ProOpDB: Prokaryotic Operon DataBase". *Nucleic Acids Reserch*.

Rojas-Rejon, O.A., Poggi-Varaldo, H.M., Ramos-Valdivia, A.C., A. Martinez, Cristiani-Urbina, E., De La Torre Martinez, M., Ponce-Noyola, T. (2011). "Production of cellulases and xylanases under catabolic repression conditions from mutant PR-22 of *Cellulomonas flavigend*". *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 38, 257-264.

C. Ortíz, S. Mora, J. Trejo, O. Pantoja (2011). "PvAMT1:1, a highly selective ammonium transporter that functions as an H⁺/NH₄⁺ symporter". *J Biol Chem*, 286, 31113-.

T. Islas, G. Guillen, X. Alvarado-Affantranger, Lara, M., F. Sanchez, Villanueva, M.A. (2011). "PvRACK1 loss-of-function impairs cell expansion and morphogenesis in *Phaseolus vulgaris* L. root nodules". *Mol Plant Microbe Interact.*, 24, 819-.

Terenius, O., Papanicolaou, A., Garbutt, J.S., Eleftherianos, I., Huvenne, H., Sriramana, K., Albrechtsen, M., An, C., Aymeric, J.L. (2011). "RNA interference in Lepidoptera: an overview of successful and unsuccessful studies and implications for experimental design". *J Insect Physiol*, 57, 231-.

J. Jimenez, R. Restano, V. Quintero, G. Gurrola, L.D. Possani (2011). "Recombinant expression of the toxic peptide ErgTx1 and role of Met35 on its stability and function". *Peptides*, 32, 560-.

Rojas-Lopez, M., Arenas-Hernandez, M.M., A. Medrano-Lopez, Martinez de la Pena CF, J.L. Puente, Martinez-Laguna, Y., Torres, A.G. (2011). "Regulatory control of *Escherichia coli* O157:H7 Ipf1 operon by H-NS and Ler". *J Bacteriol*, 193, 1622-.

Rojas-Lopez, M., Arenas-Hernandez, M.M., A. Medrano-Lopez, Martinez de la Pena CF, J.L. Puente, Martinez-Laguna, Y., Torres, A.G. (2011). "Regulatory control of *Escherichia coli* O157:H7 Ipf1 operon by H-NS and Ler". *J Bacteriol*, 193, 1622-.

Gama-Castro, S., Salgado, H., Peralta-Gil, M., Santos-Zavaleta, A., Muniz-Rascado, L., Solano-Lira, H.V. Jimenez, Weiss, V., Garcia-Sotelo, J.S. (2011). "RegulonDB version 7.0: transcriptional regulation of *Escherichia coli* K-12 integrated within genetic sensory response units (Gensor Units)". *Nucleic Acids Res*, D98-.

- D. Lopez-Diaz, D. Silva, S. Lopez-Charreton, C.F. Arias (2011). "Replication of the rotavirus genome requires an active ubiquitin-proteasome system". *J Virol.*, 85, 11964-.
- Chippaux, J.P., Diouf, A., R. Stock, Parra, H.J., Massougbdji, A. (2011). "Report of the 4th international conference on envenomations by snakebites and scorpion stings in Africa, Dakar, April 25-29, 2011". *Toxicon*, 58, 426-.
- G. Lopez, L. Martinez, G. Ponce, G.I. Cassab, J. Nieto-Sotelo (2011). "Role of HSP101 in the stimulation of nodal root development from the coleoptilar node by light and temperature in maize (*Zea mays* L.) seedlings". *Journal of Experimental Botany*, 62, 4661-.
- H. Porta, M. Cancino, M. Soberon, A. Bravo (2011). "Role of MAPK p38 in the cellular responses to pore-forming toxins". *Peptides*, 32, 601-.
- Likitvivatanavong, S., Chen, J., A. Bravo, M. Soberon, Gill, S.S. (2011). "Role of cadherin, alkaline phosphatase and aminopeptidase N as receptors of Cry11Ba toxin from *Bacillus thuringiensis* jegathesan in *Aedes aegypti*". *Appl Environ Microbiol*, 77, 24-.
- K. Meza, Valle-Garcia, D., G. Pedraza, Perez-Martinez (2011). "Role of microRNAs in central nervous system development and pathology". *J Neurosci. Res*, Sep 15.[Epub ahead of print].
- M. Cocotl, A. Sampieri, M. Moreno, C. Nunez, Castaneda, M., D. Segura, G. Espin (2011). "Roles of RpoS and PsrA in cyst formation and alkylresorcinol synthesis in *Azotobacter vinelandii*". *Microbiology*, 157, 1685-.
- V. Trujillo, L Maruri, C.F. Arias, S. Lopez-Charreton (2011). "Rotavirus infection induces the unfolded protein response of the cell and controls it through the nonstructural protein NSP3". *J Virol.*, 85, 12594-.
- M. Wiesner, E. Calva, M. Fernandez, Cevallos, M.A., Campos, F., Zaidi, M.B., C. Silva (2011). "Salmonella Typhimurium ST213 is associated with two types of IncA/C plasmids carrying multiple resistance determinants". *BMC Microbiol*, 11, 9-.
- V. Quintero, E. Ortiz-Suri, Rendon, M.R., Schwartz, E.F., B. Becerril, G. Corzo, L.D. Possani (2011). "Scorpion and spider venom peptides: Gene cloning and peptide expression". *Toxicon*, 58, 644-.
- Torres-Flores, V., Picazo-Juarez, G., Hernandez-Rueda, Y., A. Darszon, Gonzalez-Martinez, M.T. (2011). "Sodium influx induced by external calcium chelation decreases human sperm motility". *Hum Reprod.*, 26, 2626-.
- A. Guerrero, Carneiro, J., J. Pimentel, C. Wood, G. Corkidi, A. Darszon (2011). "Strategies for locating the female gamete: the importance of measuring sperm trajectories in three spatial dimensions". *Mol Hum Reprod.*, 17, 511-.
- G. Plascencia, Y. Mena, R. Castro, J. Fabia, O. Ramirez, L. Palomares (2011). "Strategies for the purification and characterization of protein scaffolds for the production of hybrid nanobiomaterials". *J Chromatogr. B Analyt. Technol Biomed Life Sci*, 879, 1105-.
- J. Canul, L. Riano, E. Rudino, B. Becerril, L.D. Possani, Torres-Larios, A. (2011). "Structural basis of neutralization of the major toxic component from the scorpion *Centruroides noxius hoffmanni* by a human-derived single chain antibody fragment". *J Biol Chem*, 286, 20892-.

Saldana, Z., Sanchez, E., Xicohtencatl-Cortes, J., J.L. Puente, Giron, J.A. (2011). "Surface structures involved in plant stomata and leaf colonization by shiga-toxicogenic *Escherichia coli* o157:h7". *Front Microbiol*, 2, 119-.

R. Hernandez, L. Fonseca, I. Lopez, Riesgo-Escovar, J., M.zurita, E. Reynaud (2011). "Synphilin suppresses a-synuclein neurotoxicity in a Parkinson's disease *Drosophila* model". *Genesis*, 49, 392-.

C. Torres-Duarte, S. Aguila, R. Vazquez-Duhalt (2011). "Syringaldehyde a true laccase mediator: Comments on the Letter to the Editor from Jeon, J-R., Kim, E-J. and Chang, Y-S". *Chemosphere*, 85, 1761-1762.

P. Martinez, C. Trevino, J. L. de la Vega, G. De Blas, J. Monroy, C. Beltran, G. Orta, Gibbs, G.M., O'Bryan, M.K. (2011). "TRPM8 in mouse sperm detects temperature changes and may influence the acrosome reaction". *J Cell Physiol*, tipo Investigación, 226, 1620-.

J. Baizabal, C. Valencia, G. Guerrero-Flores, L. Covarrubias (2011). "Telencephalic neural precursor cells show transient competence to interpret the dopaminergic niche of the embryonic midbrain". *Dev. Biol*, 349, 192-.

L. Medina-Aparicio, J. Rebollar, A. Gallego, A. Vazquez, L. Olvera, Gutierrez-Rios, RM, E. Calva, I. Hernandez (2011). "The CRISPR/Cas immune system is an operon regulated by LeuO, H-NS and LRP in *Salmonella enterica* serovar Typhi". *J Bacteriol*, 193, 2396-.

Perez-Monter, M. Martinez-Armenta, Miquelajauregui, A., Furlan-Magaril, M., Varela-Echavarria, A., Recillas-Targa, F., May, V., J. Charli, Perez-Martinez (2011). "The Kruppel-like factor 4 controls biosynthesis of thyrotropin-releasing hormone during hypothalamus development". *Mol Cell Endocrinol.*, 333, 133-.

Barba-Ostria, JF Lledias, Georgellis (2011). "The *Neurospora crassa* DCC-1 Protein, a Putative Histidine Kinase, Is Required for Normal Sexual and Asexual Development and Carotenogenesis". *Eukaryot Cell*, 10, No. 12, 1733-1739.

C. Rodriguez, Ruiz de Escudero, I., P. Canton, R. Munoz, C. Perez, Gill, S.S., M. Soberon, A. Bravo (2011). "The amino- and carboxyl-terminal fragments of the *Bacillus thuringiensis* Cyt1Aa toxin have differential roles on toxin oligomerization and pore formation". *Biochemistry*, 50, 388-.

J. Villarreal, I. Hernandez, Gil, F., Calderon, I.L., E. Calva, Saavedra, C.P. (2011). "The cAMP-Receptor Protein (CRP) positively regulates the yihU-yshA operon in *Salmonella enterica* serovar Typhi". *Microbiology*, 157, 636-.

Camargos, T. S., R. Restano, L. D. Possani, Peigneur, S., Tytgat, J., Schwartz, C. A., de Freitas, S. M., Schwartz, E. F. (2011). "The new kappa-KTx 2.5 from the scorpion *Opisthacanthus cayaporum*". *Peptides*, 32, 1509-.

J. Chavez, G. De Blas, J. L. de la Vega, T. Nishigaki, Chirinos, M., Gonzalez-Gonzalez, M. E., Larrea, F., A. Solis, A. Darszon (2011). "The opening of maitotoxin-sensitive calcium channels induces the acrosome reaction in human spermatozoa: differences from the zona pellucida". *Asian J Androl*, 13, 159-.

R. Uribe, M. Cisneros, M. Vargas, Lezama, L., A. Cote, P. Joseph-Bravo, J. Charli (2011). "The systemic inhibition of nitric oxide production rapidly regulates TRH mRNA concentration in the paraventricular nucleus of the hypothalamus and serum TSH concentration. Studies in control and cold-stressed rats". *Brain Res*, 1367, 188-.

H. Serrano, B. Valderrama, E. Rudino (2011). "Thermostable multicopper oxidase from *Thermus thermophilus* HB27: crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of apo and holo forms". *Acta Crystallographica Section F*, F67, 1595-1598.

H. Porta, G. Jimenez, E. Cordoba, P. Leon, M. Soberon, A. Bravo (2011). "Tobacco plants expressing the Cry1AbMod toxin suppress tolerance to Cry1Ab toxin of *Manduca sexta* cadherin-silenced larvae". *Insect Biochem Mol Biol*, 41, 513-.

Reyes-Carmona, S., V. Valadez, J. Aguilar, M. Zurita, Leon Del-Rio, A. (2011). "Trafficking and chromatin dynamics of holocarboxylase synthetase during development of *Drosophila melanogaster*". *Mol Genet Metab*, 103, 240-.

A. Eligio, M. Castellanos-Escamilla, M. Moreno, G. Espin (2011). "Transcriptional activation of the *Azotobacter vinelandii* polyhydroxybutyrate biosynthetic genes phbBAC by PhbR and RpoS". *Microbiology*, 157, 3014-.

M. Guerra, Perez-Monter, Janga, S.C., Castillo-Ramirez, S., Gutierrez-Rios-RM, P. Joseph-Bravo, Perez-Martinez, J. Charli (2011). "Transcriptional profiling of fetal hypothalamic TRH neurons". *BMC Genomics*, 12, 222-.

C. Hernandez-Aponte, Silva-Sanchez, J., V. Quintero, Rodriguez-Romero, A., L.D. Possani, G. Gurrola (2011). "Vejovine, a new antibiotic from the scorpion venom of *Vaejovis mexicanus*". *Toxicon*, 57, 84-.

V. Valadez, Yoshioka, Y., O. Velazquez, Kawamori, A., M. Vazquez, A. Neumann, Yamaguchi, M., M. Zurita (2011). "XNP/dATRX interacts with DREF in the chromatin to regulate gene expression". *Nucleic Acids Res*, Oct 22. [Epub ahead of print].

Otras Publicaciones

Capítulos en Libros Nacionales

S. Lopez-Charreton, C. F. Arias (2010). *Biología, diagnóstico, prevención y control. 2010. En: "La UNAM ante una emergencia sanitaria, Capítulo Experiencia de la epidemia de influenza A (H1N1)".*, Editorial ISBN, MEXICO, 11-40. Editores Martuscelli Quintana, J. y Narro Robles J. (eds).

E. Calva (2009). *Cosmos: Enciclopedia de la ciencia y la tecnología en México, Tomo II. Ciencias Biológicas*, Capítulo Biología molecular, Editorial Universidad Autónoma Metropolitana, México, D. F., 285-291. Editores José Ramírez Pulido.

Del Rio, J. A., Cedano, S. Ainsworth (2011). *La ciencia desde Morelos para el mundo. Tomo I: Ciencia y sociedad*, Capítulo Física y minería de textos o ¿qué investigan los científicos en Morelos?, Editorial Academia de Ciencia de Morelos, A.C., Cuernavaca, 132-134. Editores Galindo, E. et al, Divulgación.

F. Bolivar (2010). *Libro "Bicentenario de México"*. Capítulo La Biotecnología en México., Editorial El Colegio Nacional, México, D.F.,1-2. Editores Matos Moctezuma (Coord.). Divulgación.

S. Lopez-Charreton, C. F. Arias (2010). *Biología del virus de influenza A.*, Capítulo "La epidemia de influenza A/H1H1 en México", Editorial Editorial Médica Panamericana., MEXICO, 3-15. Editores Córdova Villalobos, JA, Valdespino Gómez JL, y Pon, Investigación.

F. Bolivar (2010). *Guillermo Soberón Acevedo, Su Impacto en la Ciencia, la Educación Superior y la Salud.*,Capítulo La UNAM en el avance de la Ciencia y la descentralización de la educación superior, Editorial UNAM, México, D.F.,29-44. Editores José Narro y Jaime Martuscelli, (Coord). Divulgación.

S. Lopez-Charreton, J. Perez Vargas, C. F.Arias (2009). *Microbiología Médica.*, Capítulo La Familia Reoviridae. En: *Microbiología Médica.*, Editorial Méndez Editores, Cd. de México. Editores. Manjarrez, M. A (ed.). Méndez Editores.,

S. Lopez-Charreton, C. F. Arias (2010). *Revista Digital Universitaria [en línea]*,Capítulo "Influenza A: Biología, vacunas, y origen del virus pandémico A/H1N1"., Editorial ISSN: 1607-6079, MEXICO,36-36. Editores.

Del Rio, J. A., Cedano, S. Ainsworth (2011). *La ciencia desde Morelos para el mundo. Tomo I: Ciencia y sociedad*, Capítulo Cienciometría de Morelos: hacia un estudio de la ciencia morelense, Editorial Academia de Ciencia de Morelos, A. C., Cuernavaca,130-131. Editores Galindo,E. et al, Divulgación.

S. Lopez-Charreton, C. F. Arias (2011). *La UNAM ante una emergencia sanitaria. Experiencia de la epidemia de influenza A(H1N1)*, Capítulo Virus de la influenza: Biología, diagnóstico, prevención y control, Editorial UNAM, Distrito Federal,11-40. Editores Martuscelli Quintana, J. y Narro Robles J., Divulgación. En Prensa.

M. Soberon, A. Bravo (2011). *V Ciclo Mujer Ciencia*, Capítulo Control de insectos con *Bacillus thuringiensis*, un método efectivo y compatible con el ambiente., Editorial V Ciclo Mujer Ciencia, Mexico DF,1-11. Editores Mujeres en la Ciencia, Investigación.

Capítulos en Libros Internacionales

F. Zuniga, A. Bravo, M. Soberon, I. Gomez (2011). *Integrated Pest Management and Pest Control*, Capítulo Role of GPI-anchored membrane receptors in the mode of action of *Bacillus thuringiensis* Cry toxins, Editorial INTECH. Editores Sonia Soloneski and Marcelo L. Larramendy, Revisión, En Prensa.

M. Soberon, A. Bravo, I. Gomez (2011). *Integrated Pest Management and Pest Control*, Capítulo Role of GPI-anchored membrane receptors in the Cry toxins mode of action, Editorial InTech - Open Access Publisher, L.Angeles,-. Editores Intech-Open Access, Investigación, Publicado.

C. Pena, T. Castillo, C. Nunez, D. Segura (2011). *Progress in Molecular and Environmental Bioengineering - From Analysis and Modeling to Technology Applications.*, Capítulo Bioprocess Design: Fermentation Strategies for Improving the Production of Alginate and Poly- β -Hydroxyalkanoates (PHAs) by *Azotobacter vinelandii*. Editorial InTech - Open Access Publisher, Londres, Reino Unido,217-242. Editores Angelo Carpi, Revisión, Publicado.

J. Dubrovsky, S. Shishkova (2011). *Plant Roots: The Hidden half*, Capítulo Developmental Adaptations in Roots of Desert Plants with Special Emphasis on Cacti, Editorial Taylor and Francis, Oxford, 1-. Editores Amram Eshel, Tom Beekman, Investigación, En Prensa.

- E. Mendez, C. F. Arias (2012). *In: Fields Virology*, Capítulo Astroviruses, Editorial Lippincott Williams & Wilkins, NY,-. Editores DM Knipe and PM Howley, Investigación, En Prensa.
- V. Orencio, J. Utrilla, M. Fernandez-Sandoval, G. Huerta, G. Gosset, A. Martinez (2010). *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, Capítulo Engineering the Escherichia coli Fermentative Metabolism. Editorial Springer-Verlag, Berlin Heidelberg,71-107. Editores Wittmann C., Investigación, Publicado.
- A. Bosch, Susana Guix, Neel K. Krishna, E. Mendez, Steve S. Monroe, Mary Pantin-Jackwood, Stacey Schultz-Cherry (2010). *Virus Taxonomy: VIIIth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*, Capítulo Family Astroviridae, Editorial Elsevier Academic Press, -. Editores C.M. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff, U. Desselber, Revisión, Aceptado.
- G. Guerrero-Flores, L. Covarrubias (2011). *Embryonic Stem Cells*, Capítulo Dopaminergic differentiation potential of neural precursor cells derived from embryonic stem cells, Editorial INTECH, Rijeka.Vienna. Editores Lovrecic K, Revisión, En Prensa.
- A. Bravo, Del Rincon Castro MC, Ibarra JE, M. Soberon (2011). *Green trends in insect control*, Capítulo Towards a healthy control of insect pest: Potential use of Microbial insecticides., Editorial Royal Society of Chemistry UK., London,266-299. Editores O. López and Fernandez-Bolaños J.G, Investigación, Publicado.
- Albert Bosch, E. Mendez, Neel K. Krishna, Mary Pantin-Jackwood, Stacey Schultz-Cherry, Steve S. Monroe,Susana Guix (2011). *Virus Taxonomy*, Capítulo Astroviridae, Editorial Elsevier, Oxford,953-960. Editores Andrew M.Q. King, Michael J. Adams, Eric B. Carste, Investigación, Publicado.
- A. Escalante, A. Martinez, H. Rivera, G. Gosset (2010). *Metabolic Pathway Engineering Handbook, Section I. Cellular Metabolism*. Capítulo Solute transport processes in the cell., Editorial CRC Press, Boca Raton, Florida.,10-20. Editores Smolke, C.D., Investigación, Publicado.
- M. Soberon, L. Pardo, R. Munoz, J. Sanchez-Quintana, I. Gomez, H. Porta, A. Bravo (2010). *In Proteins: membrane binding and pore formation*, Capítulo Pore formation by Cry toxins, Editorial Landes Bioscience, 4301-. Editores Jeremy H. Lakey and Gregor Anderluh, Investigación, Publicado.
- R. Hernandez-Martinez, L. Covarrubias (2011). *Methods in MolecularBiology: Mouse Molecular Embryology*, Capítulo Detection of Cells Programmed to Die in Mouse Embryos, Editorial Humana Press-Springer, New York,-. Editores Mark Lewandoski, Revisión, Aceptado.
- Swanson, S. Castro (2011). *Encyclopedia of the Neurological Sciences 2nd Ed*, Capítulo Cell Death, Editorial Academic Press, NYP,54-. Editores Aminoff, M., and Daroff, R., Revisión, Publicado.
- A. Bravo, Gill, S. S, M. Soberon (2010). *Insect Control*, Capítulo Bacillus thuringiensis Mechanisms and Use, Editorial Elsevier, 39-45. Editores Gilbert, L. I., and Gill S. S, Revisión, Publicado.
- C. Lara-Ochoa, R. Oropeza, A. Huerta (2010). "*Current Research, Technology and Education Topics in Applied Microbiology and Microbial Biotechnology*", Capítulo "Regulation of the LEE-pathogenicity island in attaching and effacing bacteria", Editorial Formatex research center, Badajoz,-. Editores A. Méndez-Vilas, Investigación, Publicado.
- N. Valdez, R. Conde, F. Zamudio, L. D. Possani (2010). *Toxins and Hemostasis*, Capítulo Anticoagulants from scorpion venoms en: Editorial Springer. Editores Marklan, F.S. Investigación, En Prensa.

J. Montiel-Gonzalez, O. Santana, G. Guillen, N. Nava, L. Cardenas, C. Quinto (2010). *Biological Nitrogen Fixation and Plant-Associated Microorganism*, Capítulo Deciphering the role of NADPH oxidase in bean roots after rhizobial infection, Editorial National Meeting of the Spanish Society of Nitrogen, Zaragoza, España, 112-114. Editores National Meeting of the Spanish Society of Nitrogen, Investigación, Publicado.

A. Bravo, del Rincon-Castro M, Ibarra J, M. Soberon (2011). *Green Trends in Insect Control*. Capítulo Towards a healthy control of insect pests: Potential use of microbial insecticides. Editorial RSC Publishing, Holanda, 266-299. Editores Lopez, J and Fernández-Bolaños, J. G, Revisión, Publicado.

R. Rodriguez De La Vega, Nicolas, L. D. Possani (2011). *Handbook of Biologically Active Peptides*, Capítulo Scorpion venom peptides, Editorial Elsevier and Academic Press, Amsterdam,-. Editores Abba J. Kastin, Investigación, En Prensa.

A. Gallego, I. Hernandez, E. Calva (2009). *Molecular Biology and Molecular Epidemiology of Salmonella infections*, Capítulo The LeuO transcriptional regulator, Editorial Signpost, Kerala, India, 275-286. Editores J.J. Calva and E. Calva, Investigación, Publicado.

C. Pena, T. Castillo, C. Nunez, D. Segura (2011). *Bioengineering*, (ISBN 978-953-307-268-5), Capítulo Bioprocess design: fermentation strategies for improving the production of alginate and poly- β -hydroxybutyrate (PHB) by *Azotobacter vinelandii*, Editorial INTECH, Rijeka, Croatia,-. Editores Angelo Carpi, Revisión, Publicado.

R. Vera, Bohnert (2010). *Plant Cell Monographs*, Capítulo Multiple Physiological Roles of Plant Aquaporins - requirement for a large Gene Family In The plant Plasma Membrane, Editorial Springer URL, 7089-7120. Editores Murphy A. Peer W. and Schulz B., Investigación, Publicado.

N. Valdez, R. Conde, F. Zamudio, L. D. Possani (2010). *Toxins and Hemostasis: from Bench to Bedside*, Capítulo Capitulo 16: Anticoagulants from scorpion venoms, Editorial Springer, Heidelberg, 255-266. Editores R.M. Kini, M.A. McLane, K.Clemetson, F.S. Markland, Investigación, Publicado.

B. Barkla, O. Pantoja (2010). *Plant Cell Monographs 19: The Plant Plasma Membrane*, Capítulo Plasma membrane and abiotic stress, Editorial Springer-Verlag, Berlin,-. Editores A. S. Murphy, W. Peer, Investigación, Publicado.

M. Soberon, L. Pardo, R. Munoz, J. Sanchez-Quintana, I. Gomez, H. Porta, A. Bravo (2010). *Pore formation by Cry toxins*, Capítulo In: Proteins: membrane binding and pore formation, Editorial Landes Bioscience, Austin TX USA,-. Editores Jeremy H. Lakey and Gregor An derluh, Investigación, Publicado.

B. Valderrama, G. Rodriguez, R. Pogni (2011). *Oxidative stress in aquatic ecosystems*, Capítulo Transfer of free radicals between proteins and membrane lipids: Implications for aquatic biology, Editorial Wiley-Blackwell, 224-235. Editores Doris Abele, José Pablo Vázquez, Tania Zenteno, Investigación, Publicado.

E. Sanchez-Jaramillo, J. Charli, R Lechan (2011). *Handbook of Proteolytic Enzymes, 3rd Edition*, Capítulo Pyroglutamyl-peptidase II, Editorial Elsevier. Editores A. Barrett, N. Rawlings, J. Woessner, Investigación, Aceptado.

A. Escalante, M. Giles, G. Esquivel, V. Matus, R. Moreno, A. Lopez-Munguia, P. Lappe (2011). *Handbook of plant-based fermented food and beverage technology. Vol II*, Capítulo Pulque fermentation.

Adelfo Escalante, Martha Giles-Gómez, Guadalupe Esquivel, Violeta Matus Acuña, Rubén Moreno Terrazas, Agustín López-Munguía, Patricia Lappe-Oliveras. En prensa., Editorial CRC Press, Florida, USA,-. Editores Hui, Y. H., Divulgación, Publicado.

C. Pena, D. Segura, C. Nunez (2010). *Bioengineering*, ISBN: 978-953-307-268-5, Capitulo Bioprocess design: fermentation strategies for improving the production of alginate and poly-beta-hydroxybutyrate (PHB) by *Azotobacter vinelandii*, Editorial Intech, Open Access Publisher. Editores Angelo Carpi, Investigación, Aceptado.

E. Castillo, A. Torres-Gavilan, Sandoval, G., Marty, A. (2011). *Lipases And Phospholipases-Methods And Protocols*, Capitulo Thermodynamical Methods for the Optimization of Lipase Catalyzed Reactions Edmundo Castillo, Alejandro Torres-Gavilán, Georgina Sandoval , Alain Marty, Editorial Humana Press-Springer, New York, NY. Editores Sandoval, Georgina, Revisión, En Prensa.

C. Torres-Duarte, R. Vazquez-Duhalt (2010). *Biocatalysis Based on Heme Peroxidases: Peroxidases as Potential Industrial Biocatalysts*. Capitulo Applications and prospective of peroxidase biocatalysis in the environmental field., Editorial Springer. Heidelberg., Heidelberg, Germany,179-206. Editores E. Torres and M. Ayala, Revisión, Publicado.

Marullo S, L. Pardo, Achour L (2011). *G Protein-Coupled Receptor Technology.*, Capitulo Identifying GPCR escorts, chaperones and intracellular tethers regulating receptor, Editorial Springer Science Business Media, LLC . Editores Craig W. Stevens (Ed.), Investigación, Publicado.

B. Barkla, O. Pantoja (2010). *Plant Cell Monographs 19: The Plant Plasma Membrane*, Capitulo Plasma membrane and abiotic stress. Editorial Springer-Verlag, Berlin,457-470. Editores A. S. Murphy, W. Peer, Revisión, Publicado.

Russell, J.M., S. Ainsworth (2011). *Calidad e Impacto de la Revista Iberoamericana*, Capitulo Colaboracion Internacional De America Latina En Revistas Iberoamericanas De Corriente Principal, Editorial Facultad de Ciencias, UNAM, Mexico, DF.,1-6. Editores Cetto, A.M. Alonso-Gamboa, O., Investigación, Publicado.

L. D. Possani, G. Gurrola, E. Ferroni, R. Restano (2011). *Emergencias por animales ponzoñosos en las Américas*, Capitulo Bioquímica y biología molecular de los venenos de escorpiones de importancia médica en el continente americano, Editorial Instituto Bioclon S.A. de C.V., Mexico, 147-180. Editores Gina D'Suze, Gerardo Corzo y Jorge Paniagua, Investigación, Publicado.

Libros

Dsuze, G. Corzo (2011). *Emergencias por animales ponzoñosos en las Américas*, Editorial Instituto Bioclón SA de CV, Mexico, D.F. (529 páginas), Investigación. Publicado, como Editor.

M. Figueroa, M. Rocha (2011). *Regulación de la Síntesis de Antioxidantes. La ACCasa y su participación en el desarrollo y las respuestas al estrés en plantas*. ISBN 978-3-8465-7211-5, Editorial Editorial Académica Española. (96 páginas), Investigación. Publicado.

F. Bolivar (2011). *Por un uso responsable de los OGMs Comité de Biotecnología AMC*, Editorial Academia Mexicana de Ciencias, México DF. (200 páginas), Divulgación. Publicado.

L. Valle (2010). *Real Diccionario de la Lengua Española no Escrita*, Editorial Mc Graw Hill, Cuernavaca.(357 páginas), Enseñanza. Publicado, Autor y Editor.

E. Galindo (2011). *"La Ciencia, desde Morelos para el Mundo, Tomo I: Ciencia y Sociedad"*, Editorial ACMor-La Unión de Morelos(ISBN: 978-607-95682-0-7), Cuernavaca, Morelos.(194 páginas), Divulgación. Pulicado, Editor.

F. Bolivar, C. F. Arias, E. Arriaga, E. Galindo, A. Lopez-Munguia, O. Ramirez, X. Soberon (2011). *Por un uso responsable de los organismos genéticamente modificados*. ,Editorial Academia Mexicana de Ciencias, México, D. F. (179 páginas), Divulgación. Publicado.

B. Alvarado (2010). *Ckground - Shorthand property As you can see from the examples above, there are many properties to consider when dealing with backgrounds. To shorten the code, it is also possible to specify all the properties in one single property. This is called a shorthand property. The shorthand property for background is simply "backg*, Editorial mdfg, Mexico. (23 páginas), Investigación. Publicado.

C. F. Arias, E. Arriaga, H. Barrera-Saldaña, F. Bolivar, M. de la Torre, J. Espinosa-Fernández, E. Galindo, A. Gálvez-Mariscal, A. Gracia-Gasca (2011). *Por un uso responsable de los Organismos Genéticamente Modificados. Francisco Gonzalo Bolívar Zapata, Coordinador*. Editorial Academia Mexicana de Ciencias, México, D.F. (179 páginas), Divulgación. Publicado, Autor y Editor.

J. J. Calva, E. Calva (2009). *Molecular Biology and Molecular Epidemiology of Salmonella infections*, Editorial Signpost, Kerala, India. (313 páginas), Investigación. Publicado, Autor y Editor.

F. Bolivar, C. F. Arias, E. Arriaga, C. Biotecnologia (2011). *Por un uso responsable de los organismos genéticamente modificados*, Editorial Academia Mexicana de Ciencias, A.C., Mexico.(184 páginas), Divulgación. Publicado.

Otras publicaciones

Divulgación

Artículos en Revistas Nacionales

Y. Rodríguez Pagaza, L. Guevara, R. I. Rojas, E. Zavaleta, J. Simpson, M. Rocha (2011). "Condiciones óptimas para inducir germinación errumpente y no errumpente de *Sclerotium cepivorum* y secuencias asociadas a la síntesis de proteínas durante la germinación no errumpente". *Revista Mexicana de Fitopatología*, tipo Investigación, 29, No. , 69-72.

I. Munoz, A. Martinez (2011). "El alcohol como biocombustible: El ejemplo brasileño". *Periódico: La Unión de Morelos*, tipo Divulgación, 28-29.

A. Sabido, A. Martinez, F. Bolivar, G. Gosset (2012). "Generación de un sistema para la integración y expresión de genes en el cromosoma de *Escherichia coli*". *Biotechnología*, tipo Investigación, 13, No. 3, 35-49.

F. Sanchez-Quinto, F. Sanchez (2011). "Genética Evolutiva Humana: homínidos antiguos y el Homo sapiens sapiens. -

M. A. Cevallos, J. L. Puente (2011). "La nueva epidemia: los pepinos presuntos culpables". *¿Cómo ves?*, tipo Divulgación, 154, No. , 10-15.

A. Martinez (2011). "Las Futuras Refinerías Están Basadas en Procesos Biotecnológicos". *Biotechnología*, tipo Divulgación, 14, No. 3, 4-5.

A. Lopez-Munguia (2011). "Las Superfrutas". *¿Comoves?*, tipo Divulgación, 13, No. 152, 22-25.

A. Lopez-Munguia (2011). "Magia y Química". *¿Comoves?*, tipo Divulgación, 157, No. 13, 30-22.

Sánchez-Rosario Y., Sánchez J. E., R. Vazquez-Duhalt, Andrade-Gallegos R. H (2011). "Producción y caracterización de la fenol oxidasa de *Scytalidium thermophilum*". *Rev. Mex. Micol.*, tipo Investigación, 34, No. , 31-42.

Artículos en Memorias Nacionales

A. Ortega, O. Solorza, E. Ríos, K. Juárez, H. Poggi (2011). "Parallel connection and sandwich electrodes lower the internal resistance of a microbial fuel cell". *XI International Hydrogen Congress*, USA.

Ivanov V. B., J. Dubrovsky, Doerner P. (2011). "Transition of meristematic cells to elongation and the problem of transition zone in plant roots. Ings, p. 82-83". *7th International Symposium on Structure and Function of Roots, Nový Smokovec, Slovakia, September 5-9, 2011. Proceedings, Slovakia, 82-83.*

A. Rojas, G. Corkidi (2011). "Gradient direction pattern as a feature for automated recognition of oil drops in images of multiphase dispersions". *CISP 2011, 4th International Congress on Image and Signal Processing*, Shanghai, China, 1223-1227.

Almada, E. M., Russell, J. M., S. Ainsworth (2011). "The Role of Latin American Women in International Scientific Collaboration". *30th Triennial International Federation of University Women (IFUW) Conference Mexico City, August 2010* <http://www.ifuw.org/seminars/2010/index.shtml>, International organization,1-12.

C. Trevino, J. Chavez, D. Figueiras, E. Othon, Eva, Pablo, A. Darszon, C. Trevino (2011). "Complex Cl-/HCO₃- Flux Regulation during Mouse Sperm Capacitation". *The first international meeting on Ion Channel Signaling Mechanisms from basic science to clinical application*, Marruecos,45-45.

J. Dubrovsky, S. Napsucialy, Duclercq J., Y. Cheng, S. Shishkova, Ivanchenko M. G, Friml J, Benková E. (2011). "Auxin minimum and auxin maximum in defining time and space of lateral root initiation in *Arabidopsis thaliana*". *7th International Symposium on Structure and Function of Roots, Nový Smokovec, Slovakia, September 5-9, 2011. Proceedings, p. 53-54.*, Slovakia, 53-54.

J. Dubrovsky, S. Napsucialy, Duclercq J, Y. Cheng, S. Shishkova, Ivanchenko M., Friml J., Benková E (2011). "Auxin minimum and auxin maximum in defining time and space of lateral root initiation in *Arabidopsis thaliana*". *7th International Symposium on Structure and Function of Roots*, Slovakia,53-54.

Artículos en la sección ciencia en el periódico " La unión de Morelos"

"Colapso"

Agustín López Munguía.
21/12/2011

"Del patito feo al gran cisne"

Jesús Antonio del Río Portilla y Enrique Galindo Fentanes
7/12/2011

"Turismo "Mágico" y... ¿Por qué no también turismo científico?"

Enrique Galindo Fentanes
21/11/2011

"Una visita a Ciudad Juárez"

Agustín López Munguía
16/02/2011

"La Universidad en la sociedad del conocimiento"

María Brenda Valderrama Blanco
02/02/2011

"El valor de tener valores"

Edmundo Calva Mercado
24/08/2011

"Preocupante percepción de la ciencia en el país, ¿y en Morelos?"

Enrique Galindo Fentanes
13/07/2011

"Dos eventos importantes"

Edmundo Calva Mercado

8/06/2011

"Que treinta años no es nada..."

Edmundo Calva Mercado

4/05/2011

"Visita de extraterrestres"

Agustín López Munguía

9/03/2011

Otros productos de la investigación

Participación en reuniones

El personal académico del IBt participó en aproximadamente 39 eventos internacionales y 10 nacionales de entre los cuales destacan:

Internacionales

Cell Signaling Network 2011, Sede Mérida, México.

Meeting of American Society of Plant Biology., Sede Minneapolis Minnesota USA.

4th Congress of European Microbiologists, FEMS 2011, Sede Ginebra, Suiza.

EMBL Advanced Training Centre Regulation of translation in rotavirus infected cells, Sede Heidelberg, Germany.

First European Congress of Biotechnology, Sede Berlin, Germany.

Microbial Pathogenesis and Host Response. 2011., Sede Cold Spring Harbor Lab. New York, USA.

17th Congress of the European Section of the International Society on Toxinology., Sede Valencia, España.

Analytical Genetics 2011., Sede Carmona, España.

ETOX 15 European Workshop on Bacterial Protein Toxins, Sede Oslo, Norway.

12th International Congress on Amino Acids, Peptides and Proteins., Sede Beijing, China.

25th Symposium of the Protein Society, Sede Boston, Massachusetts. USA.

Simbiosis 4 Congreso Internacional de Biotecnología, Sede Monterrey Nuevo Leon.

BIT's 2nd World DNA and Genome Day, Sede Dalian, China.

12th International Conference on methods and applications of fluorescence, Sede Strasbourg, France.

4th International Congress on Image and Signal Processing, Sede Shanghai, China.

6th International Symposium on Root Development. Adventitious, Lateral and Primary Roots, Sede Amos, Québec, Canada.

4th International Conference on envenomations by snakebites and scorpion stings in Africa.

3er Congreso Internacional Biología, Química y Agronomía, Sede Zapopan, Jal. México.

41st Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Sede Washington, D.C., USA.

Biochemical and Molecular Engineering XVII: Emerging frontiers, Sede Seattle, Washington, EUA.

Annual Meeting of the Endocrine Society, Sede Boston, EUA.

13th International Conference on Pseudomonas, Sede Sydney, Australia.

6th Interantional Symposium on Molecular Insect Science, Sede Amsterdam.

111th General meeting of the American Society for Microbiology., Sede New Orleans, Louisiana USA.

7th International symposium on Structure and Function of Root, Sede Novy Smokovets, Slovakia.

9th Annual Meeting of the International Society for Stem Cell Research., Sede Toronto, ON, Canadá.

Seventh International Conference on Renewable Resources and Biorefineries, Sede Brujas, Bélgica.

Mechanism & Regulation of Procariotic Transcription, Sede Saxtons River, Vermont.

Xth International Congress BIoTrans, Sede Taormina, Italia.

Annual meeting of antibody society: Atibody Engineering and Antibody Therapeutics., Sede Hilton San Diego Bayfront Hotel. San Diego, CA.

Gordon Conference on Physical Virology, Sede Ventura, CA, EUA.

3er. Congreso Internacional Biología, Química y Agronomía., Sede Monterrey N.L.

I Congreso Internacional en Tecnología e Innovación Dirección Gral. de Educación Superior Tecnológica. Instituto Tecnológico de Zacatepec., Sede Zacatepec, Morelos.

First International Meeting on Ion Channel Signaling Mechanisms, Sede Marrakesh Marruecos.

Gordon Research Conferences-Fertilization and Activation of Development, Sede Boston USA.

Control of Neuronal Identity, Sede HHMI Janelia Farm Research Campus, Virginia, EEUU.

EMBO Workshop Biophysical Mechanisms of Development, Sede Oeiras, Portugal.

VII Simposio Internacional de producción de Alcoholes y Levaduras 2011, Sede Lima, Perú.

Annual Meeting of the Endocrine Society, EUA, Sede Boston EUA.

Nacionales

XIV Congreso Nacional de Biotecnología y Bioingeniería,, Sede Queretaro, Qro.

XIV National Congress of Biochemistry and Plant Molecular Biology & 7th Symposium Mexico-USA, Sede Campeche, Campeche, Mexico.

VII Congreso Nacional de Virología, Sede Tuxtla Gutierrez, Chiapas.

Cell Signaling Network 2011, Sede Mérida, México.

X Congreso de la Sociedad Mexicana de Biología del Desarrollo., Sede San Miguel Regla, Hidalgo.

II Congreso de la Rama de Bioquímica y Biología Molecular de Bacterias, Sede Huatusco, Veracruz.

Small Meeting on Yeast Transport and Energetics, Sede Mérida, Yucatan, México.

2nd USA-México Workshop in Biological Chemistry: Protein Folding, Misfolding and Design., Sede México, D. F.

5th IECA Conference 2011., Sede Riviera Maya, México.

Convenios de vinculacion vigentes

DURANTE EL 2011 ESTUVIERON VIGENTES 32 CONVENIOS DE COLABORACIÓN Y DESARROLLO TECNOLÓGICO (ALGUNOS INICIADOS DESDE AÑOS ANTERIORES).

Convenio Marco de Colaboración para contribuir con el fortalecimiento de sus capacidades institucionales en materia de investigación, formación, capacitación, divulgación y promoción en áreas de interés común, las cuales constituirán una plataforma para el establecimiento de convenios específicos.

Fundación Instituto de Estudios Avanzados. (2011)

Convenio de Colaboración para llevar a cabo el proyecto "Evaluación de ultra extractores del microplancton ante condiciones de contaminación química por cuerpos de aguas mexicanas".

Instituto Nacional de Ecología. (2011)

Convenio de Colaboración para desarrollar el proyecto: Desarrollo de un larvicida para el control biológico del Dengue.

Corporación Mexicana de Transferencia de Biotecnología, S.A. de C.V. (2011)

Contrato de Comodato para otorgar gratuitamente el uso del bien mueble Fluoroespectrómetro Nanodrop Marca Thermo Científico, Modelo ND-3300

Instituto Nacional de Salud Pública. (2011)

Convenio de Colaboración para el desarrollo de análisis, desarrollo de herramientas, capacitación, consultoría y solicitudes informáticas para las tecnologías de secuenciación de nueva generación.

Web Internet and Network Technology for Enterprise Resources, S.A. de C.V. (2011)

Convenio de Colaboración para el desarrollo de productos bioterapéuticos a base de péptidos.

Laboratorios Silanes, S.A. de C.V. (2011)

Convenio de Colaboración para la producción de antígenos recombinantes para la generación de antivenenos en contra de la picadura de alacrán.

Peptherapeutics, S.A. de C.V. (2011)

Convenio Específico de Colaboración para probar la susceptibilidad de *Aethina tumida*, pequeño escarabajo de la colmena (SHB, por sus siglas en inglés) a diferentes toxinas de *Bacillus thuringiensis* (Bt).

SAGARPA (2010)

Convenio de Colaboración para adaptar, escalar y evaluar en forma conjunta una tecnología de "LA UNAM" para la producción de Acido D-láctico.

Destilmex, S.A. de C.V. (2010)

Convenio Específico de Colaboración para llevar a cabo la producción de vacunas por el sistema de células de insecto-baculovirus: vacuna contra rotavirus.

Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México S.A. de C.V. (2010)

Convenio de Colaboración para desarrollar procesos en escalas de laboratorio y semi-piloto que fundamenten el escalamiento de la tecnología de producción de etanol a partir de los residuos agroindustriales: rastrojos de maíz, cebada y sorgo.

CINVESTAV Irapuato/ Petramin/ Alcesa. (2010)

Convenio de Colaboración para establecer las normas para que la UNAM preste servicios en la producción de péptidos y proteínas a Peptherapeutics, como apoyo a la incubación de la empresa en el Programa Innovaunam.

Peptherapeutics, S.A. de C.V. (2010)

Convenio de Colaboración para la implementación de tecnología para la producción de una vacuna recombinante contra el virus de la influenza humana H1N1 basada en el sistema de expresión de células de insecto baculovirus.

Protein Sciences Corporation. (2010)

Convenio de Colaboración para realizar pruebas de campo en poblaciones rurales de México para probar una Formulación de Bt contra el mosquito del dengue.

Corporación Mexicana de Transferencia de Biotecnología, S.A. de C.V. (2010)

Bases de Colaboración para crear una Unidad Universitaria de Secuenciación Masiva de DNA, mediante la adquisición y operación de un secuenciador masivo Genome Analyzer II Ilumina (Adicionalmente participan: el Instituto de Neurobiología, Facultad de Medicina, Fac. de Química, Centro de Ciencias Genómicas y el IBT).

Coordinación de la Investigación Científica. (2009)

Contrato de Consorcio para el desarrollo de un antiveneno con cobertura europea para el tratamiento de la intoxicación por mordedura de serpiente.

Instituto Bioclon, S.A. de C.V. (Adicionalmente participan: Vivotecnia Research y el Centre Antipoison et de toxocovigilance de Marseille) (2009)

Convenio para la Distribución de Beneficios Económicos para el desarrollo de un antiveneno de amplia cobertura para serpientes europeas.

Instituto Bioclon, S.A. de C.V. (2009)

Convenio de Licencia Exclusiva a la UNAM, tecnología Cry Mod.

Universidad de Arizona. (2009)

Convenio de Colaboración para establecer claramente sus derechos y compromisos en relación a la propiedad de "LAS CEPAS", "LAS TECNOLOGÍAS", "LOS PRODUCTOS" y/o "LA PATENTE", su eventual "COMERCIALIZACIÓN" por terceros mediante la firma de "CONVENIOS DE LICENCIAMIENTO" y la repartición del "INGRESO NETO" que pudiera surgir de dicha "COMERCIALIZACIÓN".

Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (2009)

Convenio de Colaboración para ampliar y avanzar en estudios del modo de acción y mejoramiento de proteínas insecticidas Bt.

Pioneer Hi Bred Int. Inc. (2009)

Convenio de Colaboración para establecer las normas y principios generales que regirán la colaboración de las partes en diversas áreas de la biotecnología.

Boehringer Ingelheim. (2009)

Convenio de Colaboración en los campos de la investigación, innovación y transferencia de tecnología.
Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Morelos. (2008)

Convenio de Colaboración para realizar proyectos de investigación y desarrollo tecnológico, formación y capacitación en las áreas de microbiología, biotecnología e inmunología y la generación de vacunas, reactivos y otros biológicos.

Laboratorios Biológicos y Reactivos de México, S.A. de C.V. (2008)

Convenio de Colaboración en el desarrollo de vacunas, sistemas diagnósticos y tratamiento de la viruela Faboterápicas

Laboratorios Silanes, S.A. de C.V. (2008)

Convenio de Colaboración para establecer las normas y principios generales que regirán la colaboración de las partes en el proceso de licenciamiento de desarrollos maduros, resultados de la investigación del IBT, ICF y CIE de la UNAM hacia el sector productivo nacional e internacional.

Latipnet, Inc. (2008)

Convenio de Colaboración académica para establecer un grupo especializado de investigación de Psiconeuroendocrinología, mismo que será integrado por personal de la UNAM y el INPRM.

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. (2008)

Convenio de Colaboración para desarrollar nuevos medicamentos con propiedades antibióticas basadas en péptidos nativos.

Laboratorios Silanes, S.A. de C.V. (2008)

Convenio de Colaboración para realizar análisis proteómicos y genómicos de ciertos venenos del escorpión egipcio.

Suez Canal University. (2008)

Convenio Tripartita de Cesión de Derechos para ceder en forma absoluta al Cesionario con todo su título y libre de todo gravamen, la totalidad y cualquier parte de la propiedad y los derechos sobre los derechos de patente.

Universidad Católica de Leuven/Vlaams Interuniversitair Instituut voor Biotechnologie v.z.w. (2007)

Convenio de Colaboración relacionado con la diversificación de la actual línea de diagnóstico con que cuenta Silanes a sistemas inmunoenzimáticos (Elisa)

Laboratorios Silanes, S.A. de C.V. (2007)

Convenio de Colaboración para el desarrollo y mejoramiento de antivenenos (faboterápicas)

Instituto Bioclon, S.A. de C.V. (2007)

Convenio de Colaboración en el área de la biotecnología, particularmente relacionada a la clonación de genes que codifican antígenos recombinantes de toxinas de alacranes, para la producción de faboterápicas.

Instituto Bioclon, S.A. de C.V. (2003)

Convenios de transferencia de materiales biológicos, confidencialidad, licenciamiento de software especial y acceso a bases de datos especializadas, con los sectores industrial y académico. En el período 2009-2011 se firmaron 47 convenios:

Convenios de Materiales biológicos transferidos al Instituto por convenio con:

- Princeton University. Estados Unidos. (2011)
- National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (2 convenios) Japón (2011)
- The University of California. Estados Unidos. (2011)
- VIB vwz (2 convenios) Bélgica. (2011)
- Syngenta Biotechnology Inc. Estados Unidos. (2011)
- National Institute of Genetics. Japón. (2011)
- Recepta Biopharma, S.A. Brasil. (2010)
- The American Type Culture Collection. Estados Unidos. (2010)
- Tsinghua University. China. (2010)
- J. Craig Venter Institute. Estados Unidos. (2010)
- The University of Notre Dame du Lac. Estados Unidos. (2010)
- Hokkaido University. Japón. (2010)
- The University of Vermont and State Agricultural College. Estados Unidos. (2010)
- Sloan Kettering Institute for Cancer Research. Nueva York. (2010)
- Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria. España. (2010)
- Cargill Inc. Estados Unidos. (2009)
- Hospital Monte Sinai (7 convenios). Canadá. (2009)
- Debiopharm, S.A. Suiza. (2009)
- VIB VZW (2 convenios). Bélgica. (2009)
- National Institute of Advanced Industrial Science and Technology. Japón. (2009)
- National Institute of Genetics. Japón. (2009)
- The University of Sao Paulo, Brasil. (2009)
- Max Planck Institute for Infection Biology. Berlín. (2009)
- The University of Carolina at Chapel Hill. Estados Unidos. (2009)
- Massachusetts Institute of Technology. Estados Unidos. (2009)

Convenios de Materiales biológicos vigentes desarrollados en el Instituto que fueron transferidos por convenio a otras instituciones:

- Universidad de Jaén. España. (2011)
- Universidad de California. Estados Unidos. (2011)
- Universidad Católica de Valparaíso. Chile. (2010)
- Amgal Chemical Products Ltd. Israel (2010)

Convenios de Confidencialidad firmados y vigentes con las siguientes empresas:

- Avanza, S. de R.L. de C.V. México. (2011)
- Leitat Technological Centre. España. (2010)
- Destilmex, S.A. de C.V. México. (2010)

- Basf Plant Science LP. Estados Unidos. (2010)
- Arquebio, SL. España. (2010)
- Debiopharm, S.A. Suiza. (2009)
- Variation Biotechnologies Inc. Canadá. (2009)
- Sika Mexicana, S.A. de C.V. México. (2009)
- Olnatura, S.A. de C.V. México. (2009)

Títulos de propiedad industrial con los que cuenta el IBt (Patentes)

1. Al Instituto le han sido concedidas 50 patentes (34 en México y 16 en el extranjero), 13 de ellas en el período 2009-2011.

2011

- **MX 288966.** V. Olivares I., C. Olvera C. y A. López-Munguía. "Inulosacarasa de *Leuconostoc citreum*". Concedida en México.
- **MX 290658.** J. Nieto S., T.D. Dinkova, E. Sánchez, Q. y L.M. Martínez M. "Ires de Hsp101 de maíz". Concedida en México.
- **MX 292585.** F. Sánchez R. y G. Guillén S. "Método rápido de selección de DNAs". Concedida en México.
- **94206.** Dend, Wanyin. Finlay, Brett. Gruenheid, Samantha. Puente, Jose L. Vallance, Bruce. "Bacterial virulence factors and uses thereof". Concedida en Ucrania.
- **MX 290803.** G. A. Corzo-Burguete, G. Estrada-Tapia, K. Hernández-Salgado, B. I. García-Gómez y L. D. Possani P. "Inmunógenos recombinantes para la producción de antivenenos contra el veneno de alacranes del género *Centruroides*". Concedida en México.
- **MX 292651.** E. Galindo F., L. Serrano C., J. A. Carrillo F., R. Allende M., R. S. García E., L. Trujillo R. y M. Patiño V. "Método para obtener una composición solida de *Rhodotorula minuta*, efectiva para el control biológico de antracnosis y la composición obtenida". Concedida en México.
- **EP 07734817.5.** L. D. Possani P., G. Gurrola-Briones, S. P. Salas-Castillo, C. V. Ferreira B., Z. S. Varga, G. Panyi, R. Gáspár. "VM23 y VM24, dos péptidos del veneno de alacrán que bloquean con alta selectividad a los canales de potasio (subtipo KV1.3) de los linfocitos T humanos y disminuyen la reacción in vivo de DTH en ratas. Concedida en Europa.

2010

- **MX 280547 B.** A. Alagón C., L. D. Possani P, G. Gurrola B., E. V. Grishin, A. V. Lipkin y K. E. Volynski. "Inmunógeno, anti-veneno y vacuna contra el veneno de la araña viuda negra". Concedida en México.
- **2009/07909** L. D. Possani P., G. Gurrola-Briones, S. P. Salas-Castillo, C. V. Ferreira B., Z. S. Varga, G. Panyi, R. Gáspár, "Vm23 y Vm24, dos péptidos del veneno de alacrán que bloquean con alta selectividad a los canales de potasio (subtipo Kv1.3) de los linfocitos T humanos y disminuyen la reacción in vivo de DTH en ratas". Concedida en Sudáfrica.

- **MX 274296 B** J. Osuna Q., J.L. Báez V., G. Hernández Ch., F.G. Bolívar Z., F.X. Soberón M. & G. Gosset L. "Versiones insensibles a inhibición alostérica y catalíticamente eficientes de la enzima corismato mutasa-prefenato deshidratasa y su aplicación para la producción de L-fenilalanina en microorganismos". Concedida en México.
- **142516** Iturriaga, G., J.O. Mascorro, C. Van Vaeck, P. Van Dijck y J.M. Thevelein. "Specific genetic modification of the activity of trehalose-6-phosphate synthase and expression in a homologous and heterologous environment". Copropiedad de la UNAM y la Universidad Católica de Leuven, Bélgica. Concedida en Israel.

2009

- **2006/044112** Deng, Wanyin. Finlay, Brett. Gruenheid, Samantha. Puente, Jose L. & Vallance, Bruce. "Bacterial virulence factors uses thereof". Copropiedad de la UNAM y Universidad de la Columbia Británica. Concedida en Sudáfrica.
- **271977** L. Riaño U., B. Becerril L. y L. Possani P., "Variantes de anticuerpos humanos que reconocen específicamente a la toxina CN2 y al veneno del alacrán *Centruroides noxius*". Concedida en México.

2008

- **US 7381802** L. Riaño U., B. Becerril L. & L.D. Possani P., "Human antibody variants that specifically recognize the toxin CN2 from *Centruroides noxius* scorpion venom". Concedida en Estados Unidos.
- **US 7335759** M. Corona V., M.C. García R., N.A. Valdéz C., G. Gurrola B., B. Becerril L. & L.D. Possani P., "Recombinant Immunogens for the generation of antivenoms to the venom of scorpions of the genus *Centruroides*". Concedida en Estados Unidos.

2007

- **249140** L.D. Possani P., F. Zamudio Z. y A. Torres L., "Hadrurina: Un péptido antibiótico". Concedida en México.
- **249141** E. Galindo F., O.T. Ramírez R. y A. de León R., "Proceso en dos etapas para la producción de células conteniendo proteína madurada con actividad biológica". Concedida en México.

2006

- **DE69932343T2** Iturriaga de la Fuente Gabriel, Thevelein Johan M., Van Dijck Patrick, Mascorro-Gallardo J.O. and Van Vaeck Christophe, "Specific genetic modification of the activity of trehalose-6-phosphate synthase and expression in a homologous or heterologous environment". Concedida en Alemania.
- **241139** A. López-Munguía C., F. A. Iturbe Ch. y R.M. Lucio A., "Proceso para elaborar tortillas de maíz que conservan mejor sus propiedades organolépticas y reológicas durante su vida de anaquel mediante un tratamiento". Concedida en México.
- **EP 1121445 B1** G. Iturriaga, de la F., G., J.M. Thevelein, P. V. Dijck, J.O. Mascorro-Gallardo & C. V. Vaeck, " Specific genetic modification of the activity of trehalose-6-phosphate synthase and expression in a homologous or heterologous environment". Concedida en Europa.

2005

- **US 6,962,794 B2** Fernando Valle, Noemi Mejia y Alan Berry, "Application of Glucose Transport Mutants for Production of Aromatic Pathway Compounds". Concedida en los Estados Unidos.

- **US 6,872,870 B1** G. Iturriaga, de la F., G., J.M. Thevelein, P. V. Dijck, J.O. Mascorro-Gallardo & C. V. Vaeck, "Specific genetic modification of the activity of trehalose-6-phosphate synthase and expression in a homologous or heterologous environment". Concedida en Estados Unidos.
- **230348** Iturriaga de la F. G., Thevelein J.M., Van Dijck P. Mascorro-Gallardo J.O. y Van Vaeck C., "Modificación genética específica de la actividad de trehalosa-6-fosfato sintasa y la expresión en un ambiente homólogo o heterólogo". Concedida en México.
- **780477** G. Iturriaga de la F., J.M. Thevelein, P. V. Dijck, J.O. Mascorro-Gallardo & C. V. Vaeck, "Specific genetic modification of the activity of trehalose-6-phosphate synthase and expression in a homologous or heterologous environment". Concedida en Australia.
- **231,932** Becerril B., F. Zamudio, B. Selisko, L.D. Possani, A. Ramírez y M.C. García, "Secuencia Primaria y ADNc de toxinas con actividad insecticida de alacranes del género *Centruroides* (Divisional)". Concedida en México.
- **229,768** Vázquez R. y F.J. Márquez, "Método bioquímico para la determinación de genotoxicidad". Concedida en México.
- **227,987** Vázquez R., J.R. Tinoco, D. Hernández y J.L. Ochoa, "Método bioquímico específico para la determinación de dióxido de cloro" Copropiedad de la UNAM y del CIBNOR. Concedida en México.

2003

- **217,301** Soberón X. y P. Gaytán, "Fmoc-trinucleótido-fosforamditos y su uso como unidades mutagénicas para la construcción de bibliotecas combinatorias enriquecidas con sustituciones de baja multiplicidad". Concedida en México.
- **216,510** Soberón X. y P. Gaytán, "Método para la construcción de bibliotecas binomiales de oligodesoxirribonucleótidos, mutagenizados a nivel de codón utilizando desoxinucleósido-fosforamditos". Concedida en México.

2002

- **US 6,461,859** Vázquez-Duhalt, R., M. P. Bremauntz, E. Barzana & R. Tinoco, "Enzymatic oxidation process for desulfuration of fossil fuels". Copropiedad de la UNAM y del Instituto Mexicano del Petróleo, Concedida en Estados Unidos.
- **208,238** Becerril B., F. Zamudio, B. Selisko, L.D. Possani, A. Ramírez y M.C. García, "Secuencia primaria y adnc de toxinas con actividad insecticida de alacranes del género *centruroides*". Concedida en México.

2001

- **US 6,270,785** Selisko, B., B. Becerril, F. Zamudio, L. D. Possani, A. Ramírez & C. García, "Primary sequence and cdna of insecticidally effective peptides from scorpions of genus *Centruroides*". Concedida en Estados Unidos.
- **205,414** Iturriaga, G. y R. Zentella, "Método para incrementar el contenido de trehalosa de los organismos por medio de su transformación con el ADNc de la trehalosa-6-fosfato sintasa/fosfatasa de *Selaginella lepidophylla*". Copropiedad de la UNAM y la Universidad Católica de Leuven, Bélgica. Concedida en México
- **204,910** Licea, A., L. D. Possani y B. Becerril, "ADNc y fragmento Fab del anticuerpo BCF2 y su utilización en composiciones farmacéuticas neutralizantes de veneno de alacrán". Concedida en México.

Anteriores

- **186,488** Galindo, E., M.E. Ramírez, J.F. Flores, F. García, J. Torres y E. Brito, "Procedimiento para la obtención de goma xantana clarificada con bajo contenido de nitrógeno". Copropiedad de la UNAM y del IMP, México. Concedida en México, 1997.**
- **178,107** Casas, L., F. Bastarrachea, R. Quintero, D. Carranco, E. Galindo y F. Bolívar, "Proceso para producir la enzima penicilino-amidasa en células de *E. coli*". Concedida en México, 1995.**
- **US 5,405,754** Calva, E., G. Ruiz-Palacios y Santos, A. Verdugo-Rodríguez & Y. López-Vidal, "Process to obtaining an antigenic reagent useful for the indirect determination of *Salmonella typhi*". Concedida en Estados Unidos, 1995. **
- **US 5,443,980** Soberón, G., "Process to obtain extracellular recombinant products using *Xanthomonas campestris pv campestris* as host". Concedida en Estados Unidos, 1995. *
- **176,018** Rubio-Hernández, D., A. Bárzana-García y A. López-Munguía Canales, "Procedimiento para la extracción enzimática de pigmentos liposolubles a partir de productos vegetales". Concedida en México, 1994.**
- **174,910** Bolívar, F., G. Gosset, R. de Anda, R. Quintero, A. Martínez, F. Valle y N. Flores, "Proceso fermentativo para obtener proteínas híbridas a partir de cepas de *Escherichia coli*". Concedida en México, 1994.**
- **174,072** Castillo, E., C. Peña y L. Casas, "Procedimiento para obtener un biocatalizador con células con una permeabilidad controlada para la hidrólisis de la lactosa". Concedida en México, 1994. **
- **172,536** Casas, L., D. Carranco, R. Quintero y F. Bastarrachea, "Proceso mejorado para separar y purificar el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) preparado por hidrólisis enzimática". Concedida en México, 1993. **
- **172,343** Galindo, E., M.E. Ramírez y F. Flores, "Reactor y procedimiento para la obtención de goma xantana". Copropiedad de la UNAM y el IMP, México. Concedida en México, 1993.**
- **172,263** Casas, L., M. García, A. López-Munguía y R. Quintero, "Proceso para preparar un biocatalizador con actividad enzimática de b-galactosidasa". Concedida en México, 1993. **
- **171,784** López-Munguía, A. y F.A. Iturbe, "Procedimiento para la producción de ácido glucónico y fructosa a partir de sacarosa". Concedida en México, 1993. **
- **170,503** Calva, E., G.M. Ruiz-Palacios, A. Verdugo e Y. López-Vidal, "Procedimiento para obtener un reactivo antigénico útil para determinar indirectamente *Salmonella typhi*". Concedida en México, 1993.**
- **169,214** Galindo, E., J. García, M. Álvarez y J. Pimentel, "Procedimiento para la inmovilización de enzimas en mallas de nylon en la construcción de electrodos enzimáticos". Concedida en México, 1993. **
- **168,618** Galindo, E., M.E. Ramírez, F. Flores y F. García-Jiménez, "Procedimiento para controlar los contenidos de ácido pirúvico y de plomo en la goma xantana". Copropiedad de la UNAM y el IMP, México. Concedida en México, 1993.**
- **168,482** López-Munguía, A., O. Cintra y M. Buenrostro, "Proceso enzimático para la extracción de aceite vegetal a partir de semillas o frutos". Concedida en México, 1993.**
- **US 4,929,718** Possani, L. D., G. Gurrola, A. Bayón y M. Sitges, "Synthetic noxiustoxin related peptides". Concedida en Estados Unidos, 1990.**

* Patentes actualmente abandonadas.

** Patentes actualmente vencidas.

2. El Instituto actualmente tiene 100 solicitudes de patentes en trámite, 18 de ellas registradas en el período 2009-2011.

2011

- **MX/a/2011/000921.** Lourdes Romero P., María de las M. Alvarado V., Luis Bojórquez N., Maricela Olvera R. y Enrique Morett S. "Circovirus porcino Tipo 2, Subtipo Jalisco multiplicado en células de riñón de mono verde africano (Vero) para elaboración de vacuna inactivada contra circovirus porcina". Solicitada en México.
- **MX/a/2011/002100.** Leobardo Serrano Carreón, Mario Soberón Chávez y María Alejandra Bravo-De La Parra. "Composición de un bioinsecticida para el control biológico de larvas de mosquitos, vectores de enfermedades, con efectividad estabilizada". Solicitada en México.
- **61/469,380.** Mario Soberón-Chávez, Alejandra Bravo-De La Parra e Isabel Gómez-Gómez. "Mutant *Bacillus thuringiensis* cry genes and methods of use". Solicitada provisionalmente en Estados Unidos.
- **MX/a/2011/003857.** Guillermo Gosset L., Alfredo Martínez J., Francisco G. Bolivar Z. Ana J. Muñoz A., Georgina Hernández Ch. y Ramón de Anda H. "Cepas de *Escherichia coli* modificadas para producir 3,4-dihidroxi-l-fenilalanina (l-dopa)". Solicitada en México.
- **MX/a/2011/005274.** Gerardo A. Corzo B., Francia García G., Lourival D. Possani P. y Elba C. Villegas V. "Uso de un péptido antibiótico proveniente del veneno del alacrán *Centruroides suffusus suffusus* y su composición farmacéutica obtenida con antibióticos comerciales". Solicitada en México.
- **MX/a/2011/007177.** Georgina Gurrola B., Lorenzo Sánchez V., Jesús Silva S. y Lourival D. Possani. "Nuevo péptido antibiótico híbrido y sus variantes". Solicitada en México.
- **MX/a/2011/008256.** José Utrilla Carreri, Luz María Martínez Mejía, Guillermo Gosset Lagarda y Alfredo Martínez Jiménez. "Nuevos transportadores de xilosa y sus aplicaciones". Solicitada en México.
- **MX/a/2011/009885.** Lidia Riaño U., Everardo R. Rodríguez R., Baltazar Becerril L. y Lourival D. Possani P. "Nueva familia de variantes de fragmentos de anticuerpos humanos recombinantes de cadena sencilla que reconocen a las toxinas cn2 y css2 y al veneno total de alacranes *Centruroides*". Solicitada en México.
- **MX/a/2011/010576.** Guillermo A. Barraza G., Herlinda C. Clement C. y Gerardo A. Corzo B. "Un nuevo péptido analgésico proveniente del veneno de la araña *Brachypelma verdez*". Solicitada en México.

2010

- **PCTMX2010/000075** A. Martínez J., G. Gosset L., G. T. Hernández Ch., G. Huerta B., B. Trujillo y M., J. Utrilla C. "Cepas de *Escherichia coli* modificadas por ingeniería metabólica para la producción de compuestos químicos a partir de lignocelulosa hidrolizada, pentosas, hexosas u otras fuentes de carbono". Solicitud PCT.

- **PCT MX 2010/000065** A. Alagón C., D. S. Paniagua M., L. Jiménez M., I. Vergara B., A. Calderón C., R. Mondragón C., M. Bérrnad V., R. P. Stock S., C. Romero N., H. Vázquez L., M.J. Bernas, L.Victoria B. y M.H. Witte. "Modelo animal grande para evaluación de eficiencia de antivenenos en sangre". Solicitud PCT.
- **PCT/MX2007/000068** L. Pardo-López, E. B. Tabashnik, M. Soberón-Chavéz, M. A. Bravo-De La Parra, "Supresión de resistencia en insectos hacia las toxinas Cry de *Bacillus thuringiensis* utilizando toxinas que no requieren al receptor caderina". Fases nacionales 2010: en **Indonesia S/N, Australia S/N y Filipinas S/N** (Números de solicitud pendientes).

2009

- **MX/a/2009/009090** G. Gurrola B., C. A. Hernández A., J. Silva S., y L. D. Possani P. "Vejovina: Un péptido antibiótico". Solicitada en México.
- **MX/a/2009/008453** A. Martínez J., G. Gosset L., G. T. Hernández Ch., G. Huerta B., B. Trujillo y M., J. Utrilla C. "Cepas de *Escherichia coli* modificadas por ingeniería metabólica para la producción de compuestos químicos a partir de lignocelulosa hidrolizada, pentosas, hexosas u otras fuentes de carbono". Solicitud PCT.
- **MX/a/2009/005703** L. A. Palomares-Aguilera, R. M. Castro A., O. T. Ramírez R. y A. L. Revilla V. "Método analítico para la cuantificación diferenciada de estructuras virales proteicas multiméricas". Solicitada en México.
- **PCT/MX2007/000068** L. Pardo-López, E. B. Tabashnik, M. Soberón-Chavéz, M. A. Bravo-De La Parra, "Supresión de resistencia en insectos hacia las toxinas Cry de *Bacillus thuringiensis* utilizando toxinas que no requieren al receptor caderina". Solicitada en 2009: en **Europa, China, Canadá, India, Brasil y México** (Números de solicitud pendientes).
- **PCT/IB2007/001544** L. D. Possani P., G. Gurrola-Briones, S. P. Salas-Castillo, C. V. Ferreira B., Z. S. Varga, G. Panyi, R. Gaspar, "Vm23 and Vm24, two scorpion peptides that block human-T-lymphocyte potassium channels (sub-type Kv1.3) with high selectivity and decrease the in vivo DTH-responses in rats". Fases Nacionales Solicitadas en: en Euroasia **200901530**, en Corea **10-2009-7026000**, en Estados Unidos **12/599,978**, en Brasil (**pendiente**), en Cuba **2009-0194**, en Japón (**pendiente**), en India **7396/DELNP/2009**, en Israel **202113**, en China **200780053305.7**, en Australia **2007353147**, en México **MX/a/2009/012092**, en Singapur **200907395-8**, en Canadá **CA 2686216**.
- **PCT/MX2006/000108** E. Galindo F., L. Serrano C., J. A. Carrillo F., R. Allende M., R. S. García E., L. Trujillo R. y M. Patiño V., "Método para obtener una composición sólida *Rhodotorula minuta*, efectiva para control biológico de antracnosis y la composición obtenida". Fases Nacionales Solicitadas en: Brasil **PI 0621953-5**, en Ecuador **SP 09 9236** y en Estados Unidos **103557187A**.

2008

- **MX/a/2008/011306** B. I. García-Gómez, T. C. Olamendi-Gómez y L. D. Possani P., "Inmunógenos recombinantes para la producción de antivenenos contra el veneno de alacranes del género *Parabuthus*", Solicitada en México.
- **PCT/MX 2008/000080** O. T. Ramírez Reivich, G. Plascencia Villa, L. A. Palomares Guilera, Y. A. Mena Méndez y J. M. Saniger Blesa, "Uso de proteínas multiméricas virales como templados para la construcción de nanobiomateriales", Solicitud PCT.
- **PCT/IB2006/001856** M. Soberón Ch. & A. Bravo de la P., "Novel bacterial proteins with pesticidal activity". Fases Nacionales Solicitadas en: China **200680032864.5**, Brasil

PI0613111-5, India 200800272, Canadá CA2625061, Estados Unidos sin número y Europa 06795076.6.

2007

- PCT/MX2007/000068 L. Pardo-López, E. B. Tabashnik, M. Soberón-Chavéz, M. A. Bravo-De La Parra, "Supresión de resistencia en insectos hacia las toxinas Cry de *Bacillus thuringiensis* utilizando toxinas que no requieren al receptor caderina". Solicitud PCT.
- PCT/IB2007/001544 L. D. Possani P., G. Gurrola-Briones, S. P. Salas-Castillo, C. V. Ferreira B., Z. S. Varga, G. Panyi, R. Gaspar, "Vm23 and Vm24, two scorpion peptides that block human-T-lymphocyte potassium channels (sub-type Kv1.3) with high selectivity and decrease the in vivo DTH-responses in rats". Solicitud PCT.
- PCT/MX2005/000071 Olvera A., R.P. Stock, B.M. Ramos, R. Sánchez & A. Alagón. "Inmunógeno y anti-veneno contra el veneno de la araña violinista". Copropiedad de la UNAM y Laboratorios Silanes. Fases Nacionales Solicitadas en: Ecuador sp-07-7362, Australia 2005280742, Brasil PI0514809-0, Estados Unidos 11/574,488, Colombia 03082717, Costa Rica sin número y México MX/2007/002425.

2006

- PCT/MX2006/000108. E. Galindo F., L. Serrano, J. A. Carrillo F., R. Allende M., R. S. García E., L. Trujillo R. y M. Patiño V. Método para obtener una composición sólida *Rhodotorula minuta*, efectiva para control biológico de antracnosis y la composición obtenida. UNAM. Solicitud PCT.
- PA/a/2006/007818 A. R. Lara R., M. de C. Vázquez L., G. Gosset L., F. G. Bolívar Z., A. López-Munguía C. & O. T. Ramírez R., "Estrategia para generar células insensibles a condiciones heterogéneas en biorreactores industriales a través de mutaciones de vías metabólicas anaerobias". Solicitada en México.
- PCT/IB2006/001856 M. Soberón Ch. & A. Bravo de la P., "Novel bacterial proteins with pesticidal activity". Solicitud PCT y Fase Nacional en Canadá 2625061.
- PCT/CA2004/001891 Deng, Wanyin. Finlay, Brett. Gruenheid, Samantha. Puente, Jose L. Vallance, Bruce. "Bacterial virulence factors uses thereof". Copropiedad de la UNAM y Universidad de la Columbia Británica. Solicitada en Bielorrusia A2006053, India 2984/DELNP/2006, Brasil PI0415816-4, China 200480039568.9, Corea 2006-7010661, Filipinas 1-2006-501046, Noruega 20062361, Nueva Zelanda 547156, Estados Unidos 10/577,742, Australia 2004286002, Canadá 2543763, Colombia 06-52.194, Rusia 2006118803, Unión Europea 047899798.8, Japón JP 2007-531511A, México PA/a/2006/004858.

2005

- PCT/MX2005/000071 A. Olvera, R.P. Stock, B.M. Ramos, R. Sánchez y A. Alagón. Inmunógeno y anti-veneno contra el veneno de la araña violinista. UNAM-Silanes. Solicitud PCT. Solicitudes Nacionales en: Chile 2223-05, Argentina P050103622 Venezuela 2005-001775.
- PA/a/2005/007099 Osuna J., J.L. Báez, G. Hernández, F.G. Bolívar, F.X. Soberón & G. Gosset. "Versiones insensibles a inhibición alostérica y catalíticamente eficientes de la enzima corismato mutasa-prefenato deshidratasa y su aplicación para la producción de L-fenilalanina en microorganismos". Solicitada en México 2005.

- **AU20050202773** Thevelein J.M., F. G. Iturriaga de la , Vaeck C. V., Mascorro-Gallardo J.O. & Dijck P. V., "Specific genetic modification of the activity of trehalose-6-phosphate synthase and expression in a homologous or heterologous environment". Copropiedad de la UNAM y La Universidad de Leuven. Solicitada en Australia, 2005.

2004

- **04 01 04025** Finlay, B. B., J. L. Puente, W. Deng, S. Gruenheid, B. A. Vallance. "Factores de Virulencia bacteriana y sus usos". Copropiedad de la UNAM y la Universidad de la Columbia BRITÁNICA, Canadá. Solicitada en Argentina.
- **PA/a/2004/008435** Olvera, A., R.P. Stock, B.M. Ramos, & A. Alagón. "Inmunógeno y Anti-Veneno contra el veneno de la araña violinista". Copropiedad de la UNAM y los Laboratorios Silanes. Solicitada en México.
- **PA/a/2004/004786** Gosset G., A. Martínez, F.G. Bolívar, V.H. Lagunas, N. Cabrera, J.G. Dávila, V.M. González & V.P. Bustos. "Producción de melaninas en microorganismos recombinantes". Solicitada en México.
- **PCT/CA2004/001891** Deng, Wanyin. Finlay, Brett. Gruenheid, Samantha. Puente, Jose L. Vallance, Bruce. "Bacterial virulence factors uses thereof". Copropiedad de la UNAM y Universidad de la Columbia Británica. Solicitud PCT.

2003

- **PA/a/2003/011014** Corona, M., M.C. García, N.A. Valdez, G. Gurrola, B. Becerril, L.D. Possani. "Inmunógenos recombinantes para la generación de antivenenos contra el veneno de alacranes del género *Centruroides*". Solicitada en México.

2002

- **60/430,067** Corona, M., M.C. García, N.A. Valdez, G. Gurrola, B. Becerril, L.D. Possani. "Inmunógenos recombinantes para la generación de antivenenos contra el veneno de alacranes del género *Centruroides*". Solicitud provisional en los Estados Unidos.
- **PCT/MX02/00050** Sánchez, F. y G. Guillén. "Método rápido de selección de DNAs". Solicitud PCT.

2001

- **PCT/EP1999/07913** Iturriaga, G., J.O. Mascorro, C. Van Vaeck, P. Van Dijck y J.M. Thevelein. "Specific genetic modification of the activity of trehalose-6-phosphate synthase and expression in a homologous and heterologous environment". Copropiedad de la UNAM y la Universidad Católica de Leuven, Bélgica. Fases Nacionales Solicitadas en: Canadá **CA2346877 A1**, Japón **2000576031**, Austria **AT19990970423T**, Brasil **PI9915757-8**.

2000

- **PCT/MX00/00047** Soberón, X. y P. Gaytan, P. "Método para la construcción de bibliotecas binomiales de oligodesoxirribonucleótidos, mutagenizados a nivel de codón utilizando desoxinucleósidos-fosforamiditos". Solicitud PCT.

1999

- **PA/a/1999/011191** Alagón, A., L. D. Possani, G. Gurrola, E. Grishin, A. Lipkin y E. Volynski. "Inmunógeno, anti-veneno y vacuna contra el veneno de la araña viuda negra". Co'propiedad de la UNAM y el Instituto de Química Bioorgánica Shemyakyn y Ovchinnikov, Rusia. Solicitada en México.

- **ES19990970423** Iturriaga, G., Thevelein J.M., Van Dijck P., Mascorro-Gallardo J.O. Y Van Vaeck P. "Specific genetic modification of the activity of trehalose-6-phosphate synthase and expression in a homologous and heterologous environment". Solicitada en España.
- **PCT/EP1999/07913** Iturriaga, G., J.O. Mascorro, C. Van Vaeck, P. Van Dijck y J.M. Thevelein. "Specific genetic modification of the activity of trehalose-6-phosphate synthase and expression in a homologous and heterologous environment". Copropiedad de la UNAM y la Universidad Católica de Leuven, Bélgica. Solicitud PCT.

1998

- **EP98203469.6** Iturriaga, G., Thevelein J.M., Van Dijck P., Mascorro-Gallardo J.O. Y Van Vaeck P. "Specific genetic modification of the activity of trehalose-6-phosphate synthase and expression in a homologous and heterologous environment". Solicitada en Europa.

1997

- **978363** Valle, F., N. Flores y A. Berry. "Aplicación de Mutantes que transportan glucosa para la producción de compuestos de la vía aromática" Solicitada en México.

1996

- **PCT/US96/06284** Valle, F., N. Flores y A. Berry. "Application of glucose transport mutants for production of aromatic pathway compounds". Copropiedad de la UNAM y Genencor International Inc., Estados Unidos. Solicitud PCT.

1991

- **26,641** Possani, L. D., G. Gurrola, M. A. Bayón y M. Sitges. "Procedimiento, diseño y síntesis para la obtención de péptidos sintéticos de estructura (AX)N-(AS)N-AS, capaces de formar derivados Beta-Carbonilos para sustratos fluorogénicos de enzimas hidrolasas". Solicitada en México.

3. A la fecha han sido abandonadas 20 solicitudes de patente.

2005

- **sin número** Olvera A., R. P. Stock, B. M. Ramos, R. Sánchez & A. Alagón. "Inmunógeno y anti-veneno contra el veneno de la araña violinista". Copropiedad de la UNAM y Laboratorios Silanes. Solicitada en Perú.
- **60/697391** Soberón M. & A. Bravo. "Novel bacterial proteins with pesticidal activity". Solicitada en Estados Unidos.

2004

- **PCT/IB2004/001496** Morett, J.E., L. Olvera, M. Olvera, E. Rajan-Koil, G. Saab, P. Bork, D. Korbe-Larz, S. Schmidt & D.H.P. Snel. "Bioinformatic Method". Copropiedad de la UNAM y el laboratorio Europeo de Biología Molecular. Solicitada ante la Organización mundial de la Propiedad Industrial.

2002

- Gurrola, G., A. Alagón, L.D. Possani, E. Grishin, A. Lipkin y E. Volynski. "Immunogen, Anti-Venom and Vaccine Against the Venom of the Black Widow Spider". Solicitada en Estados Unidos **US10/148,488**, en Europa **EP00980069.9** y en Canadá **2,397,731**.

- **2002002634** Becerril, B., F. Zamudio, B. Selisko, L.D. Possani, A. Ramírez y C. García. "Secuencia primaria y adnc de toxinas con actividad insecticida de alacranes del género centruroides" (Divisional). Solicitada en México.
- Soberón, X. y P. Gaytan. "Method for the construction of binomial libraries of oligodeoxyribonucleotides, mutagenized at a codon level using deoxyribonucleoside-phosphoramidities". Solicitada en Europa **EP2000980068.1**, Canadá **2,391,999** y en Estados Unidos **10/130,047**.

2000

- **PCT/MX00/00048** Gurrola, G., A. Alagón, L.D. Possani, E. Grishin, A. Lipkin y E. Volynski. "Inmunógeno, anti-veneno y vacuna contra el veneno de la araña viuda negra". Solicitada ante la Organización mundial de la Propiedad Industrial.
- **US2000000532033** Soberón, X. y P. Gaytán. "Fmoc-trinucleotide-phosphoramidites and their use as mutagenic units for assembling of combinational libraries enriched with low multiplicity". Solicitada en Estados Unidos.

1999

- **US1999000126688** Corkidi, G. y J. Nieto. "COVASIAM: An image analysis method that allows detection of confluent microbial colonies and colonies of various sizes for automated counting". Solicitada en Estados Unidos.

1997

- **PCT/MX97/00012** Iturriaga, G., y R. Zentella. "Method for increasing the content of trehalose in organisms through the transformation thereof with the cDNA of the trehalose-6-phosphate synthetase/phosphatase of selaginella lepidophylla". Solicitada en Australia **AU19970029135D**, Brasil **BR19970010436**, Japón **JP19970539760T**, Europa **EP19970923309**.

1995

- **PI9505982-2** Possani, L. D., B. Becerril, M. Coronado, F. Ingerborg, F. Zamudio, E. S. Calderón, P. Litton y B. M. Martin. "Produção de Peptídeos de escorpíes *Tityus serrulatus*, *Tityus bahensis* e *Tityus stigmurus*, e respectiva utilização dos mesmos na imunização de cavalos, visando a obtenção de soros antiescorpínicos". Copropiedad de la UNAM y la Fundación Butantán, Brasil. Solicitada en Brasil.
- **US1995000435510** F. Valle, N. Flores M. & A. Berry, "Application of Glucose Transport Mutants for Production of Aromatic Pathway Compounds". Solicitada en Estados Unidos.

1991

- **Sin número** Salcedo, G., M.E. Ramírez y E. Galindo. "Método para prolongar y mantener las propiedades de productividad de las cepas del género Xanthomonas, utilizadas en el proceso de producción de xantana". Solicitada en México, 1991.

4. Al amparo de algún convenio con el Instituto, han sido gestionadas a nombre de otras entidades 26 solicitudes de patentes, (15 de ellas concedidas o publicadas).

- **Sin número** Patente AVENTIS-UNAM. responsable: Bravo, A. Solicitada ante la oficina de patentes y marcas de los Estados Unidos 2000. El resto de los datos son confidenciales según convenio.
- **PCT/EP1999/005467** Reindl A., Leon M. P, Esteves P.J.M., Cantero G.M.A., Ebneith M. & Herbers K., "DNA sequence coding for a 1-deoxy-d-xylulose-5-phosphate synthase and the overproduction thereof in plants". Solicitada en Japón **JP20000563793T**, Unión Europea **EP19990940083**, Canadá **2,339,519**, Alemania **DE19981035219**, 1999; Otorgada en Australia **757440** en 2003.
- **US 6,008,019** Baldus, B., P. Donner, W. D. Schleuning, A. Alagón, W. Boidol, J. R. Krätzschmar, B. J. Haendler, G. Langer. "Plasminogen activator from saliva of the vampire bat". Propiedad de Schering Aktiengesellschaft, Alemania. Concedida en Estados Unidos, 1999.
- **US 5,876,971** Noeske-Jungblut, C., W. D. Schleuning, A. Alagón, L. D. Possani, D. Cuevas-Aguirre, P. Donner, B. Haendler, U. Hechler. "Thrombin inhibitor from the saliva of protostomia". Propiedad de Schering Aktiengesellschaft, Alemania. Concedida en Estados Unidos, 1999.
- **EP 530937** Noeske-Jungblut, C., B. Haendler, J. Krätzschmar, W.D. Schleuning, A. Alagón, L. D. Possani, D. Cuevas-Aguirre. "Collagen-induced platelet aggregation inhibitor". Propiedad de Schering Aktiengesellschaft, Alemania. Concedida por la Unión Europea, 1998.
- **US 5,756,454** Noeske-Jungblut, C., B. Haendler; J.R. Kraetzschmar, W. D. Schleuning, A. Alagón, L. D. Possani, D. Cuevas-Aguirre. "Collagen-induced platelet aggregation inhibitor". Propiedad de Schering Aktiengesellschaft, Alemania. Concedida en Estados Unidos, 1998.
- **US 5,723,312** Noeske-Jungblut, C., B. Haendler, J. R. Kraetzschmar, W. D. Schleuning, A. Alagón, L. D. Possani, D. Cuevas-Aguirre, "Collagen-induced platelet aggregation inhibitor". Propiedad de Schering Aktiengesellschaft, Alemania, Concedida en Estados Unidos, 1998.
- **19835219.0** León, P., J. M. Esteves-Palmas, M.A. Cantero-García, A. Reindl. "1-deoxy-D-xylulose-5-phosphate synthase in the connection with vitamin E and carotenoid overproduction in plants". Propiedad de Basf Aktiengesellschaft, Presentada en Alemania, 1998.
- **EP677107** Noeske-Jungblut, C., W.D. Schleuning, A. Alagón, L. D. Possani, D. Cuevas-Aguirre, P. Donner, B. Haendler y U. Hechler. "Clothing inhibitor made from protostomia saliva". Otorgada en la Unión Europea, 1997.
- **EP 383417** Baldus, B., P. Donner, W.D. Schleuning, A. Alagón, W. Boidol, J. R. Krätzschmar, B. J. Haendler, G. Langer. "Vampire bat salivary Plasminogen activator vPA-alpha 1". Propiedad de Schering Aktiengesellschaft, Alemania. Concedida por la Unión Europea, 1995.
- **WO 94/13807** Noeske-Jungblut, C., W.D. Schleuning, A. Alagón, L. D. Possani, D. Cuevas-Aguirre, P. Donner, B. Haendler y U. Hechler. "Clothing inhibitor made from prtostomia saliva". Propiedad de Schering Aktiengesellschaft, Alemania. Solicitada ante la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, 1993.
- **171,423** B. Chávez G, F. Márquez C., R. Castillo C., M.A. Montes de Oca G. & S. Villa Pérez. "Procedimiento para la obtención de polisacáridos por fermentación bacteriana de carbohidratos

de melaza de caña". Propiedad del Instituto Mexicano del Petróleo, México. Otorgada en México, 1993.*

- **60/515,703** B.B. Finlay, J.L. Puente G., W. Deng, S. Gruenheid & B.A. Vallance., "Bacterial virulence factors and uses thereof". Propiedad de la Universidad de la Columbia Británica. Solicitada en Estados Unidos, 2003.*
- **WO 93/05150** Noeske-Jungblut, C., B. Haendler, J. Krätzschmar, W.D. Schleuning, A. Alagón, L. D. Possani, D. Cuevas-Aguirre. "Collagen-induced platelet aggregation inhibitor". Propiedad de Schering Aktiengesellschaft, Alemania. Solicitada ante la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, 1992.
- **US 5,118,801** Lizardi, P. M., F. Kramer, S. Tyagi, C. E. Guerra y H. Lomelí. "Nucleic acid probes containing improved molecular switch and assay and kits incorporating same". Propiedad de The Public Health Research Institute, Estados Unidos. Concedida en Estados Unidos, 1992.
- **164,706** M.G. Maldonado T., G. Martínez V. & A. Delgado A., "Proceso mejorado para la obtención de polisacáridos por degradación bacteriana de carbohidratos". Propiedad del Instituto Mexicano del Petróleo, México. Otorgada en México, 1992.*
- Baldus, B., P. Donner, W.D. Schleuning, A. Alagón, W. Boidol, J.R. Krätzschmar, B.J. Haendler y G. Langer. "Novel thrombolytic". Propiedad de Schering Aktiengesellschaft, Alemania. Solicitada en la Unión Europea **EP383417A1**, en Alemania **DE3917949A1** y **DE3904580A1**, 1989.
- **WO 90/09438** Baldus, B., P. Donner, W.D. Schleuning, A. Alagón, W. Boidol, J.R. Krätzschmar, B.J. Haendler y G. Langer. "Novel thrombolytic". Propiedad de Schering Aktiengesellschaft, Alemania. Solicitada ante la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, 1990.
- **199,707** Ruiz, M., M. Maya, F. Serrano, R. Quintero y E. Galindo. "Procedimiento para la obtención de polisacáridos por degradación bacteriana de carbohidratos". Propiedad del Instituto Mexicano del Petróleo, México, Solicitada en México, 1987.***

* Patentes actualmente abandonadas.

** Patentes actualmente vencidas.

Docencia y formación de recursos humanos

Situación actual de exalumnos

De los 1,148 estudiantes que han recibido un total de 1,441 títulos de licenciatura, maestría o doctorado bajo la dirección del personal académico del IBT, al menos 230 (20%) son actualmente investigadores en activo en diversas instituciones.

La situación laboral de aquéllos de los que se tiene información, se resume en la siguiente tabla:

Estudiante de Maestría	36
Estudiante de Doctorado	156
Posdoctoral	48
Investigador Titular en la UNAM	50
Investigador Asociado en la UNAM	37
Técnico Académico en la UNAM	62
Investigador fuera de la UNAM	143
Técnico fuera de la UNAM	18
Profesor	38
Iniciativa Privada	70
Sector Público	11
Información no disponible	468
Difunto	3
Hogar	8
Total	1148

Subcomite académico

Miembros del Subcomité Académico del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Bioquímicas.

Dr. Enrique Rudiño Piñera	(Coordinador de Unidad de Docencia y Formación de Recursos Humanos)
Dr. Carlos Fedérico. Arias Ortíz	(Director)
Dr. Agustín López Munguía	(Secretario Académico)
Dra. Susana Castro	(Presidente de la Comisión Permanente de Ingreso y Egreso del Posgrado)
Dra. Marcela Ayala	(Representante profesor)
Dra. Claudia treviño	(Representante profesor)
Oscar Luna	(Representante estudiante)

El Coordinador de la Unidad de Docencia y Formación de Recursos Humanos, el Director, y los representantes de los profesores y alumnos, forman también parte del Comité Académico del Programa de Posgrado en Ciencias Bioquímicas.

Materias y cursos impartidos

Durante al año 2011, se impartieron los siguientes cursos y tópicos:

- Bioquímica
- Biología molecular
- Biología celular
- Biología vegetal
- Bioingeniería
- Biocatálisis aplicada
- Virología
- Herramientas bioinformáticas en el estudio de la regulación transcripcional en procariotes
- Estructura y función de proteínas
- Ingeniería de Vías Metabólicas en Bacterias
- El RNA de interferencia: el mecanismo y sus aplicaciones
- En la salud y en la enfermedad: desarrollo y anatomía del sistema nervioso desde una perspectiva molecular y celular
- Metodologías de Simulación Molecular Aplicadas a Sistemas Biológicos. Un enfoque clásico y cuántico
- Mecanismos de regulación de la expresión génica en bacterias
- Regulación bacteriana mediada por sistemas de dos componentes
- En la salud y en la enfermedad: Mecanismos moleculares que controlan la activación del sistema inmune innato
- Mecanismos Moleculares de la Percepción Sensorial en Plantas y Animales
- Mecanismos de Internalización y control del Tráfico de Proteínas de Membrana en Animales y Plantas
- Microarreglos de DNA
- Temas selectos de transducción de señales 2011
- Teoría y aplicaciones de la fluorescencia para el análisis dinámico de los procesos biológicos
- Purificación y caracterización de proteínas
- Enfoque molecular y computacional de la biocatálisis
- Expresión de proteínas en sistemas heterólogos: Biología molecular, extracción, purificación y comparación bioquímica
- Principios y aplicaciones de biotecnología microalgal

Determinación cristalográfica de estructuras de macromoléculas biológicas

Estudiantes de posgrado

Listado de los Estudiantes del Posgrado de CBQ activos durante el 2011

ALUMNOS		
Apellido paterno	Apellido materno	Nombre
Aguilar	Martínez	César Augusto
Aguilar	Ordoñez	Israel
Altuzar	Molina	Alma Rosa
Amaro	Estrada	Itzel
Amaya	Vicente	Elida
Aquino	Infate	Alejandra
Aragón	Gómez	Wendy Ivette
Armenta	Medina	Dagoberto
Arredondo	López	Jonathan Noe
Arroyo	Mossointi	Alberto
Avila	Magaña	Viridiana
Banda	Vázquez	Jesús Agustín
Bañuelos	Vazquez	Luis Alfredo
Barragán	Trinidad	Martín
Barraza	Celis	AAron
Barrón	Castillo	Ulises
Bastidas	Ponce	Aimee
Bedoya	Pérez	Leidy Patricia
Bello	Díaz	Jaime Enrique
Benard	Valle	Melisa
Borja	Zamfir	Gheorghe Manuel
Bravo	Adame	Maria Elena
Bucio	Mendez	Alyeri
Bustos rivera	Bahena	Genoveva
Calderón	Corona	Arlene
Campos	Acevedo	Adam Andrés
Campos	Navarro	Jose Luis
Cantú	Alessio Robles	Vito Adrián
Canul	Tec	Juan carlos
Cárcamo	Noreiga	Edson Norberto
Cárdenas	Lara	Fabián Josué
Carmona	Contreras	Susy Beatriz
Carrasco	Macías	Ramón
Carreño	Fuentes	Liliana
Carreño	Quiroz	Juan Manuel

ALUMNOS		
Apellido paterno	Apellido materno	Nombre
Carreón	Rodríguez	Ofelia Edith
Casorla	Pérez	Luis alberto
Castillo	Castellanos	Francisco Javier
Castillo	Marengo	Tania
Castro	Acosta	Ricardo Martín
Centeno	Leija	Sara Guillermina
Cervantes	Salinas	Ania Oleñka
Cevallos	Porta	Diego
Chenge	Espinosa	Marel
Cobian	Güemes	Ana Georgina
Cocotl	Yañez	Miguel
Contreras	García	Carmen Adriana
Corrales	García	Ligia Luz
Cortes	Mendoza	César Javier
Cortés	Tolalpa	Larisa
Cristiano	Fajardo	Sergio Andrés
Cruz	Becerra	Grisel Lizandra
Cruz	Santos	María Concepción
Cueto	Bravo	Luis Angel
Cuevas	Solis	Christian Hannali
Cuevas	Velázquez	César Luis
Damián	Almazo	Juanita Yasmín
Dávila	Delgado	Raúl
De la Mora	Lugo	Eugenio
De la Rosa	Ureña	Carlos
De la Torre	Díaz	Susana
De Luna	Valdéz	Luis Alberto
Delgadillo	Silva	Luis Fernando
Demesa	Balderrama	Griselda
Díaz De León	Guerrero	María del Sol
Díaz	Salinas	Marco Aurelio
Díaz	Sánchez	Mauricio
Escalera	Zamudio	Marina
Fernández	Martell	Alejandro
Fernández	Sandoval	Marco Tulio
Fernández	Taboada	Guillermo
Flores	Escobar	Biviana
Flores	Ocampo	Celia
Fuentes	Jiménez	Daniel Alberto
Fuentes	Ponce	Laura Grecia

ALUMNOS		
Apellido paterno	Apellido materno	Nombre
Gallego	Hernández	Ana Lucía
Gallegos	Monterrosa	Ranses
Gallo	Ramírez	Lili Esmeralda
García	Cañedo	Sofía
García	García	Francia
García	Guevara	Jose Fernando
García	Rincón	Juan
García	Romero	Andrés
García	Silvera	Edgar Edurman
Garibay	Hernández	Adriana
Gasteazoro	Piñeiro	Jose Francisco
Gaytán	Enríquez	Meztlli Ofelia
Gómez	Barroso	Cuauhtémoc
González	Cota	Ana Laura
González	Gutiérrez	María Getzabeth
González	Morán	José de Jesús
González	Ríos	Jorge Arturo
Granados	Castro	Alejandro Adrian
Guadarrama	Román	Maria del Carmen
Guerrero	Cárdenas	Adan Oswaldo
Guerrero	Flores	Gilda
Gurrión	López	Cinthyra Alejandra
Gutiérrez	Alanis	Dolores
Gutiérrez	Gómez	Uriel
Hernández	Eligio	José Alberto
Hernández	López	Alejandrina Ma. Graciela
Hernández	Ortiz	Armando
Hernández	Salgado	Kenya
Hernández	Téllez	Luis Enrique
Herrera	Cruz	Mariana
Jiménez Ferrer	Carrillo	Itzia
Jiménez	Marin	Leticia Berenice
Jiménez	Nopala	Gladys Edith
Jiménez	Reyes	Alán Israel
José	Ramírez	Omar
Juárez	Rodríguez	Mandy
Labastida	Martínez	Aurora
Lara	Figueroa	Paloma
León	Saiki	Graciela Mitsue
Llamas	Pámanes	Ernesto

ALUMNOS		
Apellido paterno	Apellido materno	Nombre
López	Bucio	Jesús Salvador
López	De los santos	Yossef
López	Díaz	Jazmín Alaide
López	Fuentes	Eunice
Luna	Martínez	Oscar Daniel
Márquez	Hernandez	Ana Citlali
Martínez	Alvarez	Juan Andrés
Martínez	Armenta	Miriam
Martínez	Camacho	Carol
Martínez	Centeno	Cinthia Gemalit
Martínez	Galicia	Anuar Said
Martínez	Gómez	Karla
Martínez	Mercado	Miguel Angel
Martínez	Núñez	Mario Alberto
Mata	Martínez	Esperanza
Matus	Acuña	Violeta
Medina	Aparicio	Liliana
Mejía	Mandujano	Miguel Angel
Mendieta	Serrano	Mario Adan
Mendoza	Núñez	Mario Antonio
Mendoza	Peralta	Alan Fabricio
Mendoza	Vera	Miguel Angel
Meyer	Nava	Silvia
Miranda	Cantero	César
Miranda	Rodríguez	Jerónimo Roberto
Monribot	Villanueva	Juan luis
Montiel	González	Jesús
Morales	Sánchez	Daniela
Moreno	Ayala	José Roberto
Muñoz	Gutiérrez	Ivan
Muriel	Millán	Luis Felipe
Murillo	Gallo	María Andrea
Niño	Trejos	Oriana Liceth
Noriega	Calixto	Laura
Oceguera	Cabrera	Alfonso
Ocelotl	Oviedo	Josue
Palacios	Velázquez	Irene Jaquelin
Paniagua	Meza	Dayanira Sheira
Paulin	Paz	Luis Felipe
Peguero	Sánchez	Esteban

ALUMNOS		
Apellido paterno	Apellido materno	Nombre
Peña	Cárdenas	Arlen Idalia
Pérez	Estrada	José Raúl
Pérez	Galdamez	Fabian
Pérez	Lemus	Carlos Enrique Isaias
Pérez	Maldonado	Adrián
Piña	Barraza	Edgar Omar
Poot	Hernández	Augusto César
Porras	Domínguez	Jaime Ricardo
Portugal	Luna	Leivi Clara
Quintana	Kageyama	Jorge Enrique
Quiroz	Rocha	Elva Yadira
Raga	Carbajal	Enrique
Ramírez	Gómez	Héctor Vicente
Ramírez	Iñiguez	René
Ramos	Silva	José Alberto
Rendón	Anaya	Martha Rosalía
Ríos	Castro	Emmanuel
Ríos	Flores	Perla Amalia
Rivera	Nájera	Lucero Yazmín
Rodríguez	Chamorro	Daniel Eduardo
Rodríguez	Gandarilla	Myriam Guadalupe
Rodríguez	González	Mabel
Rodríguez	Rodríguez	Everardo Remi
Rodríguez	Ruiz	José Alberto
Rodríguez	Solis	Alexis Joavany
Rojas	Martínez	Enrique
Romero	Corpus	Francisco
Romero	Ramírez	Yanet
Rosas	Benítez	Eduardo
Rosas	Santiago	Paul
Rubio	Robles	Rosa María
Ruiz	Amores	Gerardo
Ruiz	Leyva	Paulina
Sabido	Ramos	Andrea
Salcedo	Vite	Karina Jasmín
Sánchez	Díaz	Iván
Sánchez	Sánchez	Brenda Janice
Sánchez	Sánchez	Lorena Paulina
Sánchez	Tacuba	Liliana
Sánchez	Vásquez	Lorenzo

ALUMNOS		
Apellido paterno	Apellido materno	Nombre
Sandoval	Ferrera	Carla Sofía
Sandoval	Hernández	Montserrat Alba
Sandoval	Romero	Jesus Odín
Serrano	Posada	Hugo Javier
Servín	Vences	Martha Rocío
Sierra	Ibarra	Estefanía
Silva	Magaña	Miguel Atl
Solis	López	Alejandra
Sotelo	Rivera	Israim
Soto	Del Río	María de los Dolores
Soto	Guzmán	José Eduardo
Torres	Duarte	Cristina del Carmen
Torres	Flores	Jesús Miguel
Torres	Martínez	Héctor Hugo
Torres	Rodríguez	Paulina
Torres	Sosa	Christian
Valdes	Aleman	Margarita
Vargas	Orihuela	Karla Yamili
Vazquez	Hernandez	Carlos Daniel
Vega	Cabrera	Luz Adriana
Velázquez	Moctezuma	Rodrigo
Vergara	Bahena	Irene
Vidal	Limón	Abraham Marcelino
Villanueva	Cabello	Tania María
Villarreal	Reyna	Sandra Zue
Villicaña	Torres	Maria Claudia
Wiesner	Reyes	Magdalena
Yañez	Ñeco	Claudia Vianney
Zarate	Romero	Andrés
Zarraga	Granados	Gabriela
Zavala	Romero	Luis Enrique
Zuluaga	Rave	David Fernando
Zuñiga	Navarrete	Fernando

Alumnos graduados

El personal académico del Instituto ha dirigido, desde su fundación en 1982, 1441 tesis de alumnos de diferentes programas docentes de las cuales 838 son de posgrado y, de éstas, 467 en el período 2002-2011. En la actualidad se tienen en proceso cerca de 220 tesis de licenciatura y de posgrado.

		Alumnos graduados				
Año	Número de * Investigadores	Licenciatura	Maestría	Doctorado	Totales	Tesis/inv/año
2000	91	16	17	19	51	0.56
2001	95	17	19	15	52	0.55
2002	106	29	14	19	62	0.58
2003	102	28	27	15	70	0.69
2004	98	27	23	14	64	0.65
2005	102	26	34	14	74	0.73
2006	101	23	23	10	56	0.55
2007	103	45	40	16	101	0.98
2008	102	39	30	13	82	0.80
2009	101	40	30	21	91	0.90
2010	102	39	45	22	106	1.04
2011	102	37	41	16	93	0.91
Totales	1205	365	343	194	902	0.72

Estudiantes de Posgrado de Ciencias Bioquímicas Graduados en 2010

DOCTORADO

Amezcu Romero Julio César

"Estudio de la función, distribución y regulación de la acuaporina McPIP2;1 de *Mesembryanthemum crystallinum* en respuesta a salinidad y estrés osmótico"(D en CBQ)

Director de tesis: Dra. Rosaro Vera Estrella

Fecha de examen: 26 de Julio de 2011

Baños Lara María del Rocío

"Actividad de caspasas inducida por astrovirus humanos en cultivos celulares y su relación con el procesamiento de la proteína estructural"(D en CBQ)

Director de tesis: Dr. Ernesto Méndez Salinas

Fecha de examen: 10 de Febrero de 2011

Guerrero Cárdenas Adán Oswaldo

"Relación entre el Ca²⁺ y la movilidad quimiotáctica del espermatozoide del erizo de mar"(D en CBQ)

Director de tesis: Dr. Alberto Darszon Israel

Fecha de examen: 12 de Octubre de 2011

Gutiérrez Mayret Michelle

"Caracterización de la vía de entrada de los rotavirus"(D en CBQ)

Director de tesis: Dra. Susana López Charretón

Fecha de examen: 15 de Febrero de 2011

Hernández Barrera Alejandra

"Caracterización de una mutante de *Arabidopsis thaliana* afectada en el desarrollo de la raíz"(D en CBQ)

Director de tesis: Dr. Joseph Dubrovsky

Fecha de examen: 19 de Septiembre de 2011

Islas Flores Tania Taydé

"Análisis del papel que desempeña PvRACK1 en la nodulación de *Phaseolus vulgaris*"(D en CBQ)

Director de tesis: Dr. Federico Sánchez Rodríguez

Fecha de examen: 30 de Junio de 2011

Martínez Chavarria Luary Carolina

"Regulación en cascada de los genes de las islas de patogenicidad 1 y 2 de *Salmonella enterica* serovar *Tiphymurium* a través de los sistemas globales BarA/SirA, Csr y el regulador Hild"(D en CBQ)

Director de tesis: Dr. Victor Bustamante Santillan

Fecha de examen: 15 de Diciembre de 2011

Martínez Gómez Karla

"Caracterización de una cepa de *Escherichia coli* carente del sistema PTS Y de la cepa parental JM101 en la utilización de glicerol y glucosa como fuentes de carbono para la producción de compuestos aromáticos"(D en CBQ)

Director de tesis: Dr. Francisco Bolívar Zapata

Fecha de examen: 28 de Octubre de 2011

Martínez Núñez Mario Alberto

"Divergencia de los sistemas de regulación en secuencias parálogas en bacterias: una perspectiva genómica"(D en CBQ)

Director de tesis: Dr. Enrique Merino Pérez

Fecha de examen: 26 de Agosto de 2011

Moreno Menendez Alina

"Reacciones de transglicosilación con enzimas amilolíticas"(D en CBQ)

Director de tesis: Dr. Agustín López Munguía Canales

Fecha de examen: 8 de Diciembre de 2011

Ochoa Leyva Adrián

"Explorando la relación estructura-función de las asas beta/alfa de un barril (beta/alfa)₈: implicaciones para el diseño de nuevas funciones enzimáticas"(D en CBQ)

Director de tesis: DR. XAVIER SOBERON MAINERO

Fecha de examen: 30 de Junio de 2011

Palomera Sánchez Zoraya

"El papel de la maquinaria de reparación del DNA sobre las modificaciones de la cromatina después de la irradiación con luz ultravioleta"(D en CBQ)

Director de tesis: Dr. Mario Zurita Ortega

Fecha de examen: 17 de Junio de 2011

Pérez Monter Juan Carlos

"Mecanismos moleculares que regulan el establecimiento y mantenimiento del fenotipo TRHérgico durante el desarrollo del hipotálamo fetal"(D en CBQ)

Director de tesis: Dra. Leonor Pérez Martínez

Fecha de examen: 18 de Febrero de 2011

Quiroz Castañeda Rosa Estela

"Expresión en levadura y caracterización de una nueva proteína tipo expansina, LOOS1, del hongo basidiomiceto *Bjerkandera adusta*"(D en CBQ)

Director de tesis: Dr. Jorge Folch Mallol

Fecha de examen: 28 de Febrero de 2011

Rodríguez Limas William Alfonso

"Diseño de estrategias de producción de partículas pseudovirales de rotavirus bovino en levaduras mediante herramientas moleculares y de bioproceso"(D en CBQ)

Director de tesis: Dra. Laura Palomares Aguilera

Fecha de examen: 13 de Septiembre de 2011

MAESTRIA**Amaya Vicente Elida**

"Diferenciación neuronal de células troncales embrionicas de ratón en embriones de pollo"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Luis Covarrubias Robles

Fecha de examen: 11 de Agosto de 2011

Anell Rendón Damaris

"Estudio de las bases moleculares para regular la autofagia por el receptor nuclear NR4A1"(M en CBQ)

Director de tesis: Dra. Susana Castro Obregón

Fecha de examen: 29 de Marzo de 2011

Avila Magaña Viridiana

"Identificación *in silico* de nuevos sitios de entrada internos para el ribosoma en genomas eucariontes"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Enrique Merino Pérez

Fecha de examen: 28 de Octubre de 2011

Barradas Bautista Didier

"Análisis de la inducción de amplificación genética después de un reto inmune en el mosquito *Anopheles albimanus*"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Salvador Hernández Martínez

Fecha de examen: 28 de Febrero de 2011

Barraza Garza Guillermo Alberto

"Búsqueda y caracterización de fracciones peptídicas con propiedades analgésicas en venenos de arañas"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Gerardo Corzo Burguete

Fecha de examen: 20 de Junio de 2011

Benard Valle Melisa

"Caracterización bioquímica del veneno de la serpiente de coral *Micrurus tener*"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Alejandro Alagon Cano

Fecha de examen: 10 de Noviembre de 2011

Borja Zamfir Gheorghe Manuel

"Ingeniería celular para incrementar la producción de ADN plasmídico por una cepa de *Escherichia coli* con un sistema alternativo de transporte de glucosa"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Alvaro Lara Rodríguez

Fecha de examen: 2 de Diciembre de 2011

Calderón Corona Arlene

"Caracterización de la respuesta inmune humoral en caballos contra el veneno de *Micrurus tener*" (M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Alejandro Alagon Cano

Fecha de examen: 13 de Diciembre de 2011

Calderon Pascacio Rocío Vanessa

"Evaluación del efecto de la sobre-expresión e interrupción de genes relacionados a la producción de shikimato en cepas de *Escherichia coli* que carecen de sistema de fosfotransferasa (PTS)"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Adelfo Escalante Lozada

Fecha de examen: 23 de Febrero de 2011

Campos Navarro José Luis

"Uso de lipasas para la resolución quimioselectiva de moléculas bifuncionales: ingeniería del medio de reacción"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Edmundo Castillo Rosales

Fecha de examen: 11 de Noviembre de 2011

Canton Ojeda Pablo Emiliano

"análisis de la especificidad en toxicidad y sinergismo de la toxina Cyt1Aa DE *Bacillus thuringiensis ssp israelensis*"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Mario Soberón Chávez

Fecha de examen: 14 de Junio de 2011

Chávez Méndez Ariana

"Participación de los productos fosfoceramida y lisofosfatidato generados por la esfingomielinasa D del veneno de araña *Loxosceles*, en la toxicidad de la enzima"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Alejandro Alagon Cano

Fecha de examen: 15 de Junio de 2011

Chávez Peña Cuitlahuac

"Desarrollo de un sistema de entrega de sustancias para células utilizando partículas pseudovirales de virus adeno-asociado"(M en CBQ)

Director de tesis: Dra. Laura Palomares Aguilera

Fecha de examen: 2 de Agosto de 2011

Cortés Mendoza César Javier

"Establecimiento de la línea de moscas transgénicas UAS-ShalL371D para evaluar el papel de los canales Shal residentes del cuerpo fungiforme"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Ignacio López González

Fecha de examen: 3 de junio de 2011

De Jesús García Ramces

"Bioacumulación de níquel en raíces de planta completa y en raíces pilosas de la especie hiperacumuladora *Alyssum lesbiacum*"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Joseph Dubrovsky

Fecha de examen: 17 de Noviembre de 2011

De la Rosa Hernández Guillermo

"Producción de toxoides de serpientes africanas mediante radiación gamma"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Alejandro Alagon Cano

Fecha de examen: 17 de Marzo de 2011

Demesa Balderrama Griselda

"Análisis proteómico de los componentes bioactivos de la secreción de la piel del anfibio *Lithobates spectabilis* y sus aplicaciones en medicina y biotecnología"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. César Ferreira Batista

Fecha de examen: 14 de Diciembre de 2011

Díaz Ramírez Monserrat

"Determinación de los cambios de pH en la pared celular de los pelos radicales en crecimiento y su respuesta a los factores de nodulación"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Luis Cárdenas Torres

Fecha de examen: 20 de Junio de 2011

Escalera Zamudio Marina

"Evolución de los virus de influenza A en México"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Pavel Isa Haspra

Fecha de examen: 19 de Agosto de 2011

Gómez Aquino Izcoatl Arturo

"Uso de floculantes en cultivos de células de ovario de hamster chino (CHO) como estrategia de clarificación en la producción de proteínas recombinantes"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Octavio Tonatiuh Ramírez Reivich

Fecha de examen: 2 de Agosto de 2011

Gonzalez Gallina Alejandro

"Caracterización de redes neuronales involucradas en el apareamiento de *Drosophila melanogaster*"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Enrique Reynaud Garza

Fecha de examen: 3 de Mayo de 2011

Hernández Bueno Nancy Sofía

"Mutagénesis sitio dirigida de las Tyr 66 y 72 de la profilina de *Phaseolus vulgaris* para su interacción con la PI3K"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Federico Sánchez Rodríguez

Fecha de examen: 25 de Noviembre de 2011

Hernández López Edna Lorena

"Diseño de un biocatalizador trilaminar para desulfuración en medios orgánicos"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Rafael Vázquez Duhalt

Fecha de examen: 29 de Junio de 2011

López Bucio Jesús Salvador

"Dilucidación de una cascada de señalización de MAP cinasas que participa en el desarrollo del embrión y del sistema radical de *Arabidopsis thaliana*"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Arturo Guevara García

Fecha de examen: 15 de Noviembre de 2011

Martínez Lara Liliana

"Determinación de los niveles de Ca²⁺ intracelular durante la simbiosis entre rhizobia y leguminosas"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Luis Cárdenas Torres

Fecha de examen: 1 de Julio de 2011

Medina Aparicio Liliana

"Análisis transcripcional del sistema CRISPR/Cas en *Salmonella enterica* serovar *Typh*"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Isamel Hernández Lucas

Fecha de examen: 30 de Junio de 2011

Mendieta Serrano Mario Adán

"Análisis del efecto de la pérdida de función de la Rho GTPasa Rac1 en la expresión de selonoproteínas durante el desarrollo embrionario del pez cebra"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Enrique Salas Vidal

Fecha de examen: 23 de Agosto de 2011

Ocelotl Oviedo Josue

"Análisis del papel de la región β 16 del dominio III de la toxina Cry1Ca de *Bacillus thuringiensis* en toxicidad contra *Manduca sexta*"(M en CBQ)

Director de tesis: Dra. Isabel Gómez Gómez

Fecha de examen: 28 de Septiembre de 2011

Ramírez Pérez Norma Angelica

"La replicación de adenovirus en células no transformadas depende de una actividad no caracterizada de la proteína E1B-55kDa, durante la fase temprana del ciclo de replicación"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Ramón González García Conde

Fecha de examen: 28 de Julio de 2011

Rendón Anaya Martha Rosalía

"Análisis del transcriptoma de la glándula de veneno del alacrán *Centruroides noxius* Hoffmann"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Lourival Domingos Possani Postay

Fecha de examen: 16 de Agosto de 2011

Salgado Bravo Rosalva

"La formación de biopelícula constituida por PGA y la expresión del regulador transcripcional YgbI en *Escherichia coli* son regulados por RcsC"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Ricardo Oropeza Navarro

Fecha de examen: 11 de Febrero de 2011

Sánchez Vázquez Lorenzo

"Diseño de nuevos péptidos sintéticos antimicrobianos"(M en CBQ)

Director de tesis: Dra. Georgina Gurrola Briones

Fecha de examen: 31 de Octubre de 2011

Servín Vences Martha Rocío

"Cambios en la concentración de Ca^{2+} intracelular y en la movilidad del espermatozoide de humano inducidos por progesterona en fluidos de alta viscosidad"(M en CBQ)

Director de tesis: dr. Takuya Nishigaki

Fecha de examen: 15 de diciembre de 2011

Sierra Ibarra Estefania

"Determinación del criterio de escalamiento para la producción de lactatos con *Escherichia coli* recombinante"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Alfredo Martínez Jiménez

Fecha de examen: 2 de Diciembre de 2011

Soto del Río María de los Dolores

"Implementación y validación de una metodología para la detección de patógenos asociados a enfermedades respiratorias por medio de un microarreglo"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Carlos Arias Ortiz

Fecha de examen: 24 de Agosto de 2011

Uribe Alvarez Cristina

"Caracterización de una cepa de *Aspergillus* sp capaz de crecer en asfaltenos como única fuente de carbón y de energía"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Rafael Vázquez Duhalt

Fecha de examen: 28 de Julio de 2011

Valdes Alemán Margarita

"Análisis de la formación de centros de replicación de adenovirus 5 en células HFF"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Ramón González García Conde

Fecha de examen: 24 de Noviembre de 2011

Zarraga Granados Gabriela

"Estudio de la muerte celular autofágica mediada por el receptor nuclear Nur77"(M en CBQ)

Director de tesis: Dra. Susana Castro Obregón

Fecha de examen: 26 de Mayo de 2011

Zavariz Vergara Antonio

"Regulación de la acumulación del mRNA y del procesamiento de la metacaspasa AtMCP1b en respuesta a la infección con *P. syringae* pv *tomato* (Pst) en plantas de *A. thaliana* durante la respuesta hipersensible"(M en CBQ)

Director de tesis: Dr. Mario Rocha Sosa

Fecha de examen: 17 de Junio de 2011

Tesis de licenciatura y posgrado de entidades académicas externas dirigidas en el IBt:

DOCTORADO

Chávez Zamora Julio Cesar

"Caracterización de los transportadores de Cl en el espermatozoide de ratón"

Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México

Director de tesis: Claudia Treviño Santacruz

Fecha de examen: 15 de diciembre de 2011

MAESTRÍA

Méndez López Laura Patricia

"Producción de etanol con *Escherichia coli* recombinante a partir de xilosa y glucosa obtenidos de hidrolizados del pasto de crecimiento rápido *Paspalum fasciculatum*"

Instituto Tecnológico de Villahermosa

Director de tesis: Alfredo Martínez Jiménez

Fecha de examen: 17 de enero de 2011

Montero León Laura

"El papel de la MAP cinasa p38 en la regulación del inflammasoma en macrófagos susceptibles y resistentes a la toxina letal de *Bacillus anthracis*"

Instituto Politécnico Nacional

Director de tesis: Gustavo Pedraza Alba

Fecha de examen: 01 de julio de 2011

LICENCIATURA

Abarca Jiménez Eduardo

"Clonación y expresión del cDNA que codifica para la toxina Ba1 del veneno de la araña *Chypelma albiceps*"

Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos

Director de tesis: Herlinda Clement Carretero

Fecha de examen: 11 de noviembre de 2011

Amezcuca Castillo Fabiola

"Estudio de las condiciones hidrodinámicas del cultivo de *Pleurotus ostreatus* CP50 en fermentador de 10 litros"

Ingeniería Química, Instituto Tecnológico de Zacatepec

Director de tesis: Raunel Tinoco Valencia

Fecha de examen: 11 de febrero de 2011

Andrade Orloff Aura del Angel

"Caracterización funcional y morfológica de los espermatozoides del ratón mutante heterocigoto para la fosfatasa de lípidos fosfatados tipo 3"

Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México

Director de tesis: Claudia Treviño Santacruz

Fecha de examen: 23 de septiembre de 2011

Beltrán Hernández Nidia Ednita

"Efecto del silenciamiento genico de la Nodulina 22 en plantas de *Phaseolus vulgaris* cv. Negro Valentino"

Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos

Director de tesis: Claudia Díaz Camino

Fecha de examen: 10 de abril de 2011

Cabanillas Bernal Olivia

"Purificación de proteasomas de células de *Arabidopsis thaliana* bajo diferentes condiciones de estrés"

Escuela de Ingeniería y Ciencias, Instituto Tecnológico de Sonora

Director de tesis: Fernando Lledias

Fecha de examen: 03 de junio de 2011

Carmona Contreras Susy Beatriz

"Efecto de la clonación del gen *zwf* sobre la producción de shikimato en la cepa de *Escherichia coli* PB12.SA22"

Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México

Director de tesis: Adelfo Escalante Lozada

Fecha de examen: 31 de marzo de 2011

Cruz Mireles Neftaly de Jesus

"Patrones de expresión y localización de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) durante la simbiosis entre *Phaseolus vulgaris* y *Rhizobium*"

Facultad de Biología, Universidad Veracruzana

Director de tesis: Federico Sánchez Rodríguez

Fecha de examen: 01 de abril de 2011

Cruz Pérez José Francisco

"Análisis de la oxidación de asfaltenos y petroporfirinas por agentes químicos y enzimáticos a través de MEEF y perfiles de solubilidad"

Ingeniería en Biotecnología, Universidad Politécnica del Estado de Morelos

Director de tesis: Marcela Ayala Aceves

Fecha de examen: 04 de abril de 2011

Escobar Martínez Adriana

Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos
Director de tesis: Edmundo Castillo Rosales
Fecha de examen: 16 de diciembre de 2011

Flores Aguilar Lisi

"El papel del inflammasoma en la muerte de neuronas colinérgicas en respuesta a péptidos β amiloides"
Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma del Estado de Morelos
Director de tesis: Gustavo Pedraza Alba
Fecha de examen: 01 de noviembre de 2011

García Figueroa Yessica Dayani

"Síntesis enzimática del 4-p-nitrofenil-maltósido"
Ingeniería en Biotecnología, Universidad Politécnica del Estado de Morelos
Director de tesis: Gloria Saab Rincón
Fecha de examen: 06 de abril de 2011

García Romero Andrés

"Influencia de la Tensión de Oxígeno disuelto y de la fuente de nitrógeno sobre la producción y propiedades químicas del alginato sintetizado por *Azotobacter vinelandii* DM"
Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos
Director de tesis: Celia Flores Ocampo
Fecha de examen: 09 de diciembre de 2011

Isidoro Shiraishi Gustavo Martín

"Sistema de Información para la Unidad Universitaria de Secuenciación Masiva de DNA del Instituto de Biotecnología de la UNAM campus Morelos"
Ingeniería en Biotecnología, Universidad Politécnica del Estado de Morelos
Director de tesis: Verónica Jiménez Jacinto
Fecha de examen: 01 de abril de 2011

Jiménez-Ferrer Carrillo Itzia

Facultad de Ciencias Universidad Autónoma del Estado de Morelos
Director de tesis: Leonor Pérez Martínez
Fecha de examen: 01 de diciembre de 2011

López Valle Mayra Liliana

"Identificación de genes involucrados en el crecimiento determinado de la raíz de las Cactáceas desérticas"
Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma del Estado de Morelos
Director de tesis: Svetlana Shishkova
Fecha de examen: 06 de diciembre de 2011

López Zárate Hilda Gabriela

"Sistema de Información para la Unidad Universitaria de Secuenciación Masiva de DNA del Instituto de Biotecnología de la UNAM campus Morelos"
Ingeniería en Biotecnología, Universidad Politécnica del Estado de Morelos
Director de tesis: Verónica Jiménez Jacinto
Fecha de examen: 01 de abril de 2011

Martínez Centeno Cynthia Gemalit

"Localización de la proteína Nodulina 22 de *Phaseolus vulgaris* var. Negro Jamapa"
Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos
Director de tesis: Claudia Díaz Camino
Fecha de examen: 19 de agosto de 2011

Matus Acuña Violeta

"Caracterización de la capacidad probiótica de bacterias lácticas aisladas del pulque"
Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México
Director de tesis: Adelfo Escalante Lozada
Fecha de examen: 24 de mayo de 2011

Medel Medel Jorge

"Análisis del efecto de la pérdida de función de Rac1 sobre el citoesqueleto de actina en el desarrollo embrionario temprano del pez cebra"
Facultad de Ciencias Biológicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Director de tesis: Enrique Salas Vidal
Fecha de examen: 01 de agosto de 2011

Mendoza Vera Miguel Angel

Escuela de Ingeniería y Ciencias, Universidad Politécnica del Estado de Morelos
Director de tesis: Alejandro Olvera
Fecha de examen: 06 de abril de 2011

Mujica Saldaña Vianey

"Construcción y Caracterización Bioquímica de la mutante His222Gln-Phe260Gly de α -Amilasa Amya de *Thermotoga Maritima*"
Ingeniería en Biotecnología, Universidad Politécnica del Estado de Morelos
Director de tesis: Gloria Saab Rincón
Fecha de examen: 06 de abril de 2011

Nájera Meza Rosby del Carmen

"Síntesis Química de Variantes del Péptido "Hadrurina" con actividad antimicrobiana, aislado del veneno del alacrán *Hadrurus gertschi*"
Centro de Biociencias, Universidad Autónoma de Chiapas
Director de tesis: Fernando Zamudio Zúñiga
Fecha de examen: 14 de enero de 2011

Ramírez Badillo Elyda Maritza

"Regulación de la biosíntesis de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) en el hipotálamo de ratas macho obesas"
Ingeniería Bioquímica, Instituto Tecnológico de Celaya
Director de tesis: Rosa María Uribe Villegas
Fecha de examen: 16 de mayo de 2011

Ramírez Rayado Deborah

"Optimización de un medio de cultivo para la producción de polihidroxibutirato por *Azotobacter vinelandii*"
Escuela de Ingeniería y Ciencias, Universidad Politécnica del Estado de Morelos
Director de tesis: Daniel Segura González

Fecha de examen: 06 de abril de 2011

Tapia Vázquez Irán

"Obtención de anticuerpos específicos contra la proteína Loos1 del hongo basidiomiceto *Bjerkandera adusta*"

Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos

Director de tesis: Ernesto Ortiz Suri

Fecha de examen: 09 de diciembre de 2011

Vázquez Domínguez Adriana

"Análisis de la fluctuación estacional de la diversidad microbiana de un suelo agrícola utilizado para el cultivo de caña de azúcar: estudio de la diversidad bacteriana y metabólica asociada a las diferentes etapas de su cultivo"

Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México

Director de tesis: Adelfo Escalante Lozada

Fecha de examen: 09 de septiembre de 2011

Villamizar Galvez Wendy

Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México

Director de tesis: Susana Castro Obregón

Fecha de examen: 01 de agosto de 2011

Zapotitla Román Pedro

"Construcción y Análisis de una proteína quimérica Loosenina-Swollenina"

Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma del Estado de Morelos

Director de tesis: Claudia Martínez Anaya

Fecha de examen: 03 de junio de 2011

Zavala Romero Luis Enrique

"Análisis del fenotipo de dominancia negativa presentado por algunas mutantes de la hélices alfa 4 de las toxinas Cry de *Bacillus thuringiensis*"

Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México

Director de tesis: Alejandra Bravo de la Parra

Fecha de examen: 20 de mayo de 2011

Licenciatura en Ciencia Genómicas

Entidades académicas responsables

- Centro de Ciencias Genómicas
- Instituto de Biotecnología

Entidades académicas asesoras

- Facultad de Medicina
- Instituto de Fisiología Celular
- Instituto de Matemáticas
- Centro de Ciencias Físicas
- Instituto de Investigaciones Biomédicas

La creación de esta licenciatura fue aprobada por el Consejo Universitario el 20 de junio de 2003 y la primera generación, integrada por 29 estudiantes, ingresó en agosto del mismo año. Esta primera generación se graduó en octubre de 2007. Actualmente cursa la licenciatura la sexta generación conformada por 21 estudiantes. Es importante destacar que, ésta es la primera licenciatura que se aprobó para ser impartida en un campus foráneo de la UNAM, el campus Morelos.

Antecedentes

Una de las fronteras de las ciencias biológicas actuales está en la comprensión de la totalidad de la información genética (genoma) de los organismos. En los últimos años ha habido una verdadera explosión en el número de organismos cuyo genoma ha sido secuenciado completamente, incluyendo eubacterias, tanto patógenas como benéficas para plantas y animales, arqueobacterias, levaduras, protozoarios, nemátodos, insectos (la mosca de la fruta y el mosquito transmisor de la malaria), plantas (*A. thaliana* y el arroz), peces (pez globo), el ratón y, en el año 2003, la secuencia del genoma humano, entre otros.

La asombrosa cantidad de información que se ha generado en estos proyectos de secuenciación de genomas, ha requerido el desarrollo de metodologías bioinformáticas para organizar, decodificar, asignar funciones de diversa índole a segmentos de genoma, así como para, empleando técnicas de comparación, obtener nuevos conocimientos. Esta capacidad expandida para visualizar el archivo genómico de un organismo, ha impulsado el desarrollo de nuevos enfoques de alta capacidad para identificar, de manera cuantitativa, qué genes están siendo expresados en un momento dado (el transcriptoma), qué proteínas se están sintetizando (el proteoma) y qué metabolitos se encuentran en la célula (el metaboloma) en un momento o bajo una condición dada. Estos esfuerzos se complementan con otros en donde se pretende alterar la expresión de muchos genes a la vez para conocer su función. Las estrategias reseñadas, en conjunto con el cuerpo de conocimientos de bioquímica, biología molecular y genética, así como aquéllas desarrolladas por la bioinformática y las matemáticas, se conocen actualmente como Ciencias Genómicas.

Estos nuevos desarrollos están cambiando la manera de estudiar y comprender la biología. En el ambiente de investigación, es ahora necesario para un biólogo moderno el manejar enfoques que combinan el dominio no sólo de su propio ámbito (como la bioquímica y la biología molecular), sino de campos tradicionales - pero equivocadamente - ajenos, como las ciencias de la computación y las matemáticas.

Este cambio de perspectiva no se aplica únicamente al ambiente netamente académico. El potencial de estos enfoques se extiende también al ámbito del profesionista en diferentes áreas, por mencionar algunas: la medicina humana y veterinaria, las ciencias agrícolas, así como las áreas ambiental e industrial. Adicionalmente a las mencionadas, las Ciencias Genómicas comienzan a tener aplicaciones importantes en las áreas legal (con nuevas metodologías forenses y la necesidad de una reglamentación clara), antropológica (metodologías para estudiar origen y relaciones de parentesco de restos óseos de humanos, animales y vegetales) inclusive social (con las nuevas perspectivas generadas por la aplicación de estas metodologías, tanto desde un punto de vista social como ético).

La comprensión, implementación e innovación de los conceptos en esta área demanda la formación de nuevos profesionales que integren los conceptos biológicos básicos e innovadores que emergen del estudio de genomas, y que estén preparados para emplear y proponer las tecnologías emergentes en computación y automatización necesarias para la apropiada generación y manejo de esta información. Esto demanda la adquisición de conocimientos y habilidades tanto biológicas, matemáticas y computacionales que, dentro de los planes de estudio de las licenciaturas dentro de los planes de estudio de las licenciaturas del área biológica que se ofrecen actualmente no sólo en el país, sino a nivel mundial. La creación de esta licenciatura responde a la necesidad de formar nuevos profesionales en el área biológica preparados para enfrentar los retos de las fronteras de la biología del nuevo milenio. Por lo tanto, esta licenciatura está integrada de la siguiente forma:

OBJETIVOS GENERALES

Formar profesionales en el campo de las Ciencias Genómicas con la capacidad de incidir en la solución de problemas en diferentes áreas.

Proporcionar al estudiante una formación científico-profesional con un enfoque interdisciplinario amplio, abarcando la biología moderna, las matemáticas y las ciencias computacionales.

Familiarizar al estudiante con las aplicaciones de las ciencias genómicas en las ciencias básicas, la biomedicina, la ecología y las industrias farmacéutica y agropecuaria.

PLAN DE ESTUDIOS

El plan de estudios (nueve semestres) consta de dos etapas denominadas básica y profesional. La etapa básica comprende los primeros siete semestres, y se compone de asignaturas obligatorias que aportan los conocimientos básicos necesarios. Las asignaturas correspondientes a esta etapa se han agrupado en cinco ejes temáticos:

- Biología Genómica y Evolución
- Genómica Funcional
- Computación
- Matemáticas
- Seminario y Trabajo de Investigación

Una vez concluida la etapa básica, los alumnos continúan con la etapa profesional, la cual comprende los semestres octavo y noveno del plan.

En esta etapa, los conocimientos previamente adquiridos le permitirán al estudiante profundizar y especializarse en un área profesional de su elección, a través de la selección de una de las siguientes áreas de concentración de la Genómica: Computacional, Evolutiva, Funcional, Médica, Industrial, Agropecuaria, Ambiental, Antropológica o Legal.

Las áreas de concentración estarán compuestas por actividades, tanto teóricas como de investigación, que se desarrollarán en la modalidad de talleres bajo la coordinación de un tutor.

Esta licenciatura se ofrece en el Instituto de Biotecnología y en el Centro de Ciencias Genómicas, ambos localizados en la ciudad de Cuernavaca, Morelos. Para mayores informes sobre esta licenciatura, consultar la dirección: <http://www.lcg.unam.mx/>

ESTUDIANTES GRADUADOS EN 2011

Banda Vázquez Jesus Agustin

"Análisis de proteínas quiméricas entre AroE y YdiB de *Escherichia coli*"

Licenciatura en Ciencias Genómicas, Universidad Nacional Autónoma de México

Director de tesis: Lorenzo Segovia Forcella

Fecha de examen: 23 de febrero de 2011

Carranco Arenas Ana Paola

"Papel de la infección con rotavirus y RNA doble cadena en la formación de gránulos de estrés"

Licenciatura en Ciencias Genómicas, Universidad Nacional Autónoma de México

Director de tesis: Susana López Charretón

Fecha de examen: 14 de octubre de 2011

Cobian Güemes Ana Georgina

"Metagenómica viral de enfermedades respiratorias graves"

Licenciatura en Ciencias Genómicas, Universidad Nacional Autónoma de México

Director de tesis: Carlos Arias Ortiz

Fecha de examen: 23 de marzo de 2011

Granados Castro Alejandro

Licenciatura en Ciencias Genómicas, Universidad Nacional Autónoma de México

Director de tesis: Rosa M. Gutiérrez Ríos

Fecha de examen: 23 de marzo de 2011

Iñiguez Rábago Luis Pedro

"Bioinformatic analysis of RNAseq in *Phaseolus vulgaris*"

Licenciatura en Ciencias Genómicas, Universidad Nacional Autónoma de México

Director de tesis: Federico Sánchez Rodríguez

Fecha de examen: 01 de noviembre de 2011

Ortiz Gutiérrez Elizabeth

Licenciatura en Ciencias Genómicas, Universidad Nacional Autónoma de México

Director de tesis: Luis Covarrubias Robles

Fecha de examen: 01 de marzo de 2011

Priego Espinosa Daniel Alejandro

Licenciatura en Ciencias Genómicas, Universidad Nacional Autónoma de México

Director de tesis: Enrique Salas Vidal

Fecha de examen: 31 de agosto de 2011

Trejo Arellano Minerva Susana

"Análisis de los RNAs pequeños de *Phaseolus vulgaris* en respuesta a sequía mediante secuenciación masiva"

Licenciatura en Ciencias Genómicas, Universidad Nacional Autónoma de México

Director de tesis: José Luis Reyes Taboada

Fecha de examen: 01 de septiembre de 2011

Intercambio Académico

Entre las funciones de la Unidad está la difusión de las actividades del Instituto a diferentes instituciones de educación media superior y superior del país, así como con la industria y en eventos estatales.

En particular, la Unidad participa en:

1. Coordinar las visitas guiadas al instituto
2. Apoyo a la oficina de Intercambio Académico, UNAM.
3. Como representante del instituto, en eventos de divulgación de la ciencia en el estado de Morelos.

Participación del personal académico y estudiantes del instituto en las siguientes actividades de divulgación.

VISITAS GUIADAS AL IBt, UNAM:

Se organizaron 35 solicitudes de visita al Instituto, de grupos de alumnos y/o profesores de diferentes instituciones, que visitaron el IBt, UNAM en el 2011. Se entregaron más de 100 agradecimientos a Investigadores, Técnicos Académicos y Estudiantes por el apoyo otorgado en las conferencias impartidas y vistas a los labs. Firmados por el Director del Instituto Dr. Carlos Arias Ortiz

Se recibieron 16 Visitas al arcnario del Instituto por escuelas de educación de nivel básico, media superior o superior

Se entregaron a 8 Universidades que visitaron el Instituto, 8 libros de divulgación "*Una Ventana al Quehacer Científico*", firmados por el Dr. Agustín López Murguía

Se entregaron más de 70 reconocimientos a Investigadores invitados que impartieron una conferencia a la comunidad académica del Instituto, firmados por el Director Dr. Carlos Arias Ortiz.

Personal académico y estudiantes participaron como jurado calificador en los siguientes certámenes de ciencia y tecnología:

V Encuentro Estatal de Ciencias. IX Concurso de Investigación Científica y Construcción de Prototipos, Organizado por el Colegio Morelos de Cuernavaca AC., el 01 de marzo de 2011.

EXPOCIENCIA 2011, nivel Secundaria. Organizado por la Escuela de la Ciudad de Cuernavaca el 06 de mayo de 2011.

XXII Congreso de Investigación, CUAM- AcMor. Categoría Secundaria. Organizado por el Centro Universitario Anglo Mexicano, Morelos. 13 de Mayo de 2011

Organización de eventos académicos/divulgación:

VII Curso/Taller de Tratamiento Prehospitalario del Accidente Ofídico. Organizado por el Instituto de Biotecnología, UNAM del 11 al 15 de abril de 2011. Apoyo en la Organización.

Encuentro de Exalumnos de la UNAM 2011. Reunión de Evaluación y Perspectivas de las Asociaciones de Egresados. Del 9 al 11 de septiembre:

Reconocimiento a la participación en la organización y desarrollo del ENCUENTRO, otorgado por la Secretaría de Servicios a la Comunidad: Programa de Vinculación con los Exalumnos, UNAM.

Con la Asociación Morelense de Exalumnos de la UNAM, Solicitud, Organización y Seguimiento de las Letras de Oro de la UNAM en el Recinto Legislativo del Estado de Morelos. El 09 de septiembre de 2011.

Quinta Jornada Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación. en el Marco de la 18ª Semana Nacional de Ciencia y Tecnología del Estado de Morelos que se realizó del 24 al 28 de octubre de 2011, coordiné la programación de 45 conferencias que se impartieron en instituciones de educación media superior y superior en diferentes municipios del Estado de Morelos.

Reconocimiento por el apoyo en la 11ª Semana de Ciencia y la Tecnología que se llevó a cabo del 24 al 28 de octubre de 2011 en Chamilpa Morelos, otorgado por la Secretaría de Educación Pública, Subsecretaría de Educación media Superior, Dirección General del Bachillerato, Preparatoria Federal por Cooperación Andrés Quintana Roo. (Y Clausura del evento).

Biblioteca virtual de biotecnología para las Americas

La Biblioteca Virtual de Biotecnología para las Américas es un proyecto que se creó en 1999 bajo el auspicio del Instituto de Biotecnología de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y en colaboración con la Biblioteca "Marcel Roche" del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) en Caracas, Venezuela, como parte del intento por restablecer el equilibrio en cuanto a la desigualdad en el acceso a la información científica, lo cual es una de las barreras principales que afecta a la investigación competitiva en los países en vías de desarrollo, donde América Latina no es excepción.

Entre los servicios que ofrece este sitio, el más importante y singular es el suministro de artículos gratuitos en formato electrónico escaneados de la extensa colección de la Biblioteca Marcel Roche del IVIC y de la Biblioteca del Centro de Ciencias Genómicas/Instituto de Biotecnología de la UNAM, los cuales de otra manera serían de difícil adquisición debido a los limitados recursos con los que cuentan los centros de investigaciones y lo costoso de las suscripciones a las revistas electrónicas de mayor impacto.

El servicio en estos momentos beneficia alrededor de 5,500 usuarios de más de 20 países latinoamericanos, los cuales están atendidos por un mínimo de personal. Durante 2010 se atendió a más de 2,000 solicitudes de artículos.

Profesores visitantes que impartieron conferencias en el Instituto en el 2011.

Dr. Roberto A. Gaxiola
Dr. C. Robert Matthews
Dr. David Braun
Dr. Vincent Martin
Dr. Bernard Dujon
Dr. Horacio Favio Cantiello
Dr. Bernard Henrissat
Dra. Leigh Knodler
Dra. Jane Dyson
Dr. Gustavo Caetano-Anollés

Seminarios institucionales del IBT 2011

Enero 17

Dr. Alexander de Luna Fors

CINVESTAV, Irapuato

¿Cómo usamos levaduras, computadoras y robots para entender la redundancia genética?

Febrero 14

Dr. Roberto A. Gaxiola

School of Life Sciences

Arizona State University

"Bulking Up: Making Plants Bigger and Better"

Marzo 7

Dra Yolanda López Vidal

Departamento de Microbiología y Parasitología, Fac. de Medicina, UNAM

"Diferentes niveles de estudio para El Bacilo de Calmette y Guérin, la vacuna contra la tuberculosis"

Marzo 14

Dr. Agustín Guerrero Hernández

Departamento de Bioquímica, CINVESTAV-IPN.

"Cómo el retículo aporta calcio sin estresarse"

Marzo 24

C. Robert Matthews,

Massachusetts Medical Center

"Topology and Sequence in Protein Folding"

Abril 4

Dr. David Braun

Biological Sciences, University of Missouri

"Genetic control of carbohydrate partitioning in maize"

Abril 11

Dr. Miguel Costas Basin

Fac. Química, UNAM

"Estabilidad cinética de proteínas"

Abril 25

Dr. Luis Vaca

Instituto de Fisiología Celular-UNAM

"Desarrollo de sistemas de óptica avanzada con utilidad en investigación básica y diagnóstico molecular"

Mayo 9

Dr. Cei Abreu

Laboratorio Nacional de Genómica para la Biodiversidad (Langebio), CINVESTAV

"Estudio de la función y evolución de microRNAs mediante el análisis masivo de perfiles de expresión de mRNA"

Mayo 23

Dr. Vincent Martin

Concordia University

"Rapid evolution of complex phenotypes in *Saccharomyces cerevisiae* by recursive breeding"

Mayo 27

Dr. Bernard Dujon

Institut Pasteur

Paris, FRANCE

Mayo 30

Dr. Horacio Favio Cantiello

Massachusetts General Hospital

"Role of TRPP2 (polycystin-2) in calcium transport and cilia function"

Junio 6

Dr. Jesus Salazar

Department of Medicine, University of Alabama

"VIH: decodificación del virus transmitido y su evolución en quasispecies"

Junio 13

Dr. Bernard Henrissat

Universidad de Marsella, Francia

"Exploration of carbohydrate-active enzymes in fungal genomes"

Junio 20

Dr. Adolfo García Sáinz

Departamento de Biología Celular

Instituto de Fisiología Celular, UNAM

"Participación de mediadores paracrinos en la fosforilación/ desensibilización del receptor alfa-1B-

adrenérgico"

Junio 27

Dra. Argelia Lorence

Arkansas Biosciences Institute. Arkansas State University.

"Vitamina C en Plantas: Metabolismo y Funciones de una Molécula Polifacética"

Agosto 8

Dr. Rafael Moreno Sánchez

Instituto Nacional de Cardiología

Titulo: El metabolismo energético en el cáncer

Agosto 15

Dra. Leigh Knodler

Laboratory of Intracellular Parasites. Rocky Mountain Laboratories, NIAID, NIH. Hamilton, MT. USA.

"Getting in and getting out: the infectious cycle of Salmonella"

Agosto 22

Marina Gavilanez Ruiz

Facultad de Química, UNAM

"Luz en la vía de muerte celular programada por esfingolípidos"

Agosto 29

Dra. Jane Dyson

Scripps Research Institute, CA, USA

"Structural and Dynamic Studies on Functional Disordered and Partly Folded Proteins"

Septiembre 5 (Takuya)

Dra. Soledad Funes

Instituto de Fisiología Celular UNAM

"Inserción co-traduccional de proteínas en la membrana interna mitocondrial"

Septiembre 12

Dr. Gustavo Caetano-Anollés

University of Illinois, IL, USA

"The phylogenomic roots of modern biochemistry"

Septiembre 19

Dr. Stefano Marullo

Institut Cochin, Paris, France

"Roles of beta-arrestin-mediated scaffolds in host-pathogen interaction and in the control of cell proliferation".

Septiembre 26

Dr. Martin Heil

CINVESTAV Irapuato

"Defensive anti-plant mutualisms are stabilized at the phenotypic level"

Octubre 3

Dr. Jim Kirby

University of California, Berkeley

"Engineering Isoprenoid Production in *Saccharomyces cerevisiae*"

Octubre 10

Dr. Shenyuan Zhang

Assistant Professor of Systems Biology & Translational Medicine

Texas A&M Health Science Center, USA

"The Molecular Mechanism of STIM1-Operated Orai1 Current"

Octubre 17

Dr. Cory Teuscher

Departments of Medicine and Pathology

University of Vermont, USA

"The Yin-Yang of Histamine H1 receptor alleles in susceptibility to experimental allergic encephalomyelitis"

Octubre 24

Dr. Feng Zhang

Department of Brain and Cognitive Sciences

Massachusetts Institute of Technology, MA, USA

"Neuroengineering: Molecular and Optical Axis of Control"

Octubre 31

Dr. Antonio Peña

Instituto de Fisiología Celular, UNAM

"*Cándida albicans* y *Saccharomyces cerevisiae*, diferencias en el metabolismo energético y transporte de iones"

Noviembre 7

Dr. Genaro Pimienta

Yale University, New Haven, CT, USA

"A systems-wide proteomic and transcriptomic study of B cells expressing the Epstein-Barr virus-encoded RNAs"

Noviembre 14

Prof. Katsuhiko Konno

University of Toyama, Toyama, Japan

"Inside venom peptides from rattlesnakes, sea anemones and solitary wasps: Are they Potential Drugs?"

Noviembre 28

Dra. Maria A. Prieto Jiménez

Centro de Investigaciones Biológicas (CIB), del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, España "Los polihidroxicanoatos y *Pseudomonas putida*: Bases moleculares y aplicaciones biotecnológicas"

Eventos académicos organizados o coorganizados por el Instituto

Curso de Microscopía Teórico-Práctico, con periodicidad Anual, Sede Instituto de Biotecnología, Actividad Se organizaron 5 cursos durante el 2011 en donde los alumnos aprenden el manejo, cuidado y mantenimiento del microscopio, Participantes 60.

Seminarios Institucionales, con periodicidad Semanal, Sede IBT, Actividad Organización de los seminarios institucionales los cuales se llevan a cabo cada lunes en el auditorio del instituto. Esta actividad consiste en coordinar un comité formado por cinco integrantes, selección de los ponentes, preparación de carteles así como la difusión de esta actividad., Participantes 30.

Course and Workshop "Embryonic stem cells as a model system for embryonic development", con periodicidad Bi-Anual, Sede Cuernavaca, Morelos, México, Actividad El objetivo principal de estos talleres es fomentar la actualización de técnicas para abordar preguntas de Biología del Desarrollo por investigadores de células troncales en Latinoamérica, con los siguientes objetivos específicos:

1. Introducir a estudiantes latinoamericanos en el concepto de explotación de las células ES y tecnología de células ES para comprender los mecanismos de desarrollo y la diferenciación.
2. Mejorar la calidad de la investigación de las células ES, estimulando la incorporación de los conceptos clave del desarrollo y paradigmas.
3. Proporcionar tecnologías ES (tanto protocolos como líneas celulares) a los laboratorios en Latinoamérica.
4. Forjar un grupo de investigadores jóvenes con una cultura de cooperación y apoyo mutuo internacional.
5. Proporcionarle una oportunidad a los investigadores latinoamericanos para intercambiar ideas con sus homólogos Europeos, del Reino Unido y Norteamericanos., Participantes 25.

Distinciones

Premio Nacional de Ciencias y Artes (Gobierno Federal)

Dr. Francisco Bolívar	(Ciencias Físico-matemáticas y Naturales)	1992
Dr. Lourival Possani	(Ciencias Físico-matemáticas y Naturales)	1995
Dr. Agustín López-Munguía	(Tecnología y Diseño Industrial)	2003
Dr. Alejandro Alagón	(Tecnología y Diseño Industrial)	2005
Dr. Alberto Darszon	(Ciencias Físico-matemáticas y Naturales)	2009

Premio de la Academia Mexicana de Ciencias

Dr. Francisco Bolívar	(Ciencias Naturales)	1982
Dr. Alberto Darszon	(Ciencias Naturales)	1985
Dr. Agustín López-Munguía	(Investigación Tecnológica)	1990
Dr. Jean Louis Charli	(Ciencias Naturales)	1990
Drs. Susana López/Carlos Arias	(Ciencias Naturales)	1993
Dr. Enrique Galindo	(Investigación Tecnológica)	1994
Dra. Alejandra Bravo	(Ciencias Naturales)	1998
Dr. Tonatiuh Ramírez	(Investigación Tecnológica)	1998
Dr. José Luis Puente	(Ciencias Naturales)	2001

Premio Universidad Nacional-UNAM

Dr. Francisco Bolívar	(Investigación en Ciencias Naturales)	1990
Dr. Lourival Possani	(Investigación en Ciencias Naturales)	1993
Dr. Rodolfo Quintero	(Innovación Tecnológica y Diseño Industrial)	1994
Dr. Agustín López-Munguía	(Innovación Tecnológica y Diseño Industrial)	2000
Dr. Alberto Darszon	(Investigación en Ciencias Naturales)	2000
Dr. Alejandro Alagón	(Innovación Tecnológica y Diseño Industrial)	2004
Dr. Octavio T. Ramirez Reivich	(Innovación Tecnológica y Diseño Industrial)	2010

Distinción Universidad Nacional para Jóvenes Académicos-UNAM

Dr. Enrique Galindo	(Innovación Tecnol. y Diseño Industrial)	1989
Dr. Tonatiuh Ramírez	(Innovación Tecnol. y Diseño Industrial)	2000
Dra. Alejandra Bravo	(Investigación en Ciencias Naturales)	2000
Dr. José Luis Puente	(Investigación en Ciencias Naturales)	2001
Dra. Laura Palomares	(Innovación Tecnol. y Diseño Industrial)	2007

Premios Weizmann a las mejores tesis de Doctorado, otorgado por la Academia Mexicana de Ciencias

Dr. Luis Covarrubias	(Ciencias Naturales)	1990
Dr. Ricardo Grande	(Ciencias Naturales)	2001
Dra. Laura Alicia Palomares	(Ingeniería y Diseño)	2001
Dra. Selene Zárate	(Ciencias Naturales)	2002

Dra. Isabel Gómez (Ciencias Naturales) 2003

Dr. Carlos Alberto Merino (Ingeniería y Diseño) 2004

Dra. Ana Lilia Arroyo (Ciencias Naturales) 2004

Dr. Gabriel Gazque (Ciencias Naturales) 2006

Internacionales

International Research Scholar Award Howard Hughes Medical Institute

Dr. Carlos Arias 1991-2006

Dr. Edmundo Calva 1991-1996

Dr. Alberto Darszon 1991-1996

Dra. Patricia León 2001-2006

Dr. Paul Lizardi 1991-1996

Dra. Susana López 2000-2005

Dr. Lourival Possani 1991-2001

Dr. José Luis Puente 2000-2005

Dr. Mario Zurita 2002-2006

Dra. Susana López 2005-2010

Premio TWAS-Academia de Ciencias del Tercer Mundo

Dr. Francisco Bolívar 1997

Drs. Susana López/Carlos Arias 2008

Premio Carlos J. Finlay-UNESCO

Drs. Susana López/Carlos Arias 2001

Premio Príncipe de Asturias-OEA

Dr. Francisco Bolívar 1991

Participación en comisiones y comités editoriales

Lic. Shirley Ainsworth

- Cuerpo Colegiado. Miembro de la Comisión de Recursos Electrónicos de la Dirección General de Bibliotecas, UNAM. 2002-2009
- Comisión Evaluadora. Arbitro externo de proyectos de la DGAPA. 2008-2009

Dr. Alejandro Alagón

- Comisión Evaluadora. PRIDE del Instituto de Neurobiología de la UNAM.
- Comisión Evaluadora. Comisión Evaluadora de la Dirección General de Divulgación de la Ciencia de la UNAM.
- Comisión Evaluadora. Invitado como experto para participar en la Reunión 95th del Blood Products Advisory Committee de la Food and Drug Administration, en el Tópico: "Scientific Basis for Demonstration of Coral Snake Antivenom Efficacy". 2009
- Comisión Evaluadora. Comisión Dictaminadora del Instituto de Neurobiología de la UNAM.
- Comisión Evaluadora. Miembro del Jurado para el área de Innovación Tecnológica y Diseño Industrial del Premio Universidad Nacional y del Reconocimiento Universidad Nacional para Jóvenes Académicos, en la edición. 2009
- Comisión Evaluadora. Evaluador del "Programa para el Fomento de Patentamiento y la Innovación" (PROFOPI) de la Coordinación de Innovación y Desarrollo de la UNAM.
- Comisión Evaluadora. Subcomité de Tecnología del Sistema Nacional de Investigadores

Dr. Carlos F. Arias

- Cuerpo Colegiado. Miembro del comité Universitario para control de la emergencia (influenza) UNAM.
- Comité Editorial. Comité editorial del Journal of Virology 2004, 2006, 2007, 2009, 2010, 2012
- Comité Editorial. Comité Editorial Virology. 2006- a la fecha.
- Cuerpo Colegiado. Miembro del Comité de expertos de influenza- Gobierno del Distrito Federal.
- Comisión Evaluadora. Miembro del jurado del Premio Nacional de Ciencias y Artes 2009. área Química, Biología, Física y Matemáticas.
- Cuerpo Colegiado. Miembro del Comité de expertos en influenza CONACyT-SS.

Dra. Alejandra Bravo

- Comité Editorial. Editor de Journal Invertebrate Pathology. Agosto 1999 a la fecha.
- Comité Editorial. Editor de World Journal of Biological Chemistry. Agosto 2009 a la fecha.
- Comité Editorial. Participación como editor en la revista Bioengineered Bugs. Septiembre 2008 a la fecha.
- Cuerpo Colegiado. Presidente del comité de Bioética del Instituto de Biotecnología UNAM. Julio 2006 a la fecha.
- Comisión Evaluadora. Miembro del jurado en el Premio AgroBio Mexico Octubre 2009.

Dr. Edmundo Calva

- Cuerpo Colegiado. Presidente del Comité de la Membresía Internacional de la American Society for Microbiology (ASM) 2005-2011.
- Cuerpo Colegiado. Miembro del Comité de Nominaciones, American Academy of Microbiology, Washington DC. 2006-2009.

Dr. Francisco Campos

Comisión Evaluadora. Evaluador de los trabajos del concurso PREMIO INVESTIGACION UANL.

Dra. Alejandra Covarrubias

- Comité Editorial. Miembro del Consejo Científico Consultivo CIBIOGEM.
- Comisión Evaluadora. CONACyT Proyectos Convocatoria SEP.
- CONACyT Ciencia Básica. CONACyT Proyectos Convocatoria Laboratorios Nacionales.

Dr. Gerardo Corzo

- Comité Editorial. Miembro del comité editorial de la revista World Journal of Biological Chemistry. 2009.
- Comité Editorial. Miembro del comité editorial de la revista Letters in Organic Chemistry. 2007.

Dra. Claudia Díaz

- Cuerpo Colegiado. Comité Editorial del XIII National Congress of Biochemistry and Plant Molecular Biology & 6th Symposium MEXICO-USA. 2009.

Dr. Joseph Dubrovsky

Comisión Evaluadora. Participación como miembro externo de la Comisión Evaluadora de Estímulos al Desempeño Docente de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Cuerpo Colegiado. Miembro del Board of Directors de la International Society of Molecular Plant-Microbe Interactions.

Dra. Guadalupe Espín

- Comisión Evaluadora. Miembro del jurado Premio Silanes al mejor artículo científico y la mejor Tesis de Doctorado del Instituto de Investigaciones Biomédicas. 2008-2009.

Dr. Enrique Galindo

- Comité Editorial. Coordinador del Comité Editorial de la Academia de Ciencias de Morelos. 2009 a la fecha.
- Comité Editorial. Miembro del Jurado Calificador del Reconocimiento al Mérito Estatal de Investigación, Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Morelos. 2009
- Comité Editorial. Integrante del Comité Técnico-Académico de la Red "Alimentos, Agricultura y Biotecnología, del CONACyT. 2008-a la fecha.
- Comité Editorial. Investigador Invitado en el Comité Técnico y de Administración del Fondo Sectorial de Investigación para la Educación SEP.
- CONACyT. 2009

Dr. Guillermo Gosset

- Cuerpo Colegiado. Miembro del Consejo Académico del área de Ciencias Biológicas y de la Salud.

Mtra. Josefina Guzmán

- Cuerpo Colegiado. Representante de los Técnicos Académicos de la Coordinación de la Investigación Científica y de Humanidades en la Junta que coordina los trabajos del CAEPA (Junta de Coordinación).
- Cuerpo Colegiado. Representante de Técnicos Académicos (Institutos) de la Coordinación de la Investigación Científica en el Claustro Académico para la Reforma del Estatuto del Personal Académico (CAEPA) de la UNAM.

Dra. Patricia León

- Comité Editorial. Editor Plant Cell.
- Cuerpo Colegiado. Representante ante el comité académico de posgrado en Ciencias Biomédicas.

Dra. Susana López

- Cuerpo Colegiado. Comisión Dictaminadora de Biomédicas Comisión del PRIDE de Biomédicas.
- Comité Editorial. Evaluador de donativos de DGAPA, CONACyT, ICyT, NIH, Netropica, Colciencias.

MVZ. Elizabeth Mata

Cuerpo Colegiado. Miembro del Comité de Bioética del IBt.

Dr. Enrique Merino

- Comisión Evaluadora. Comisión Evaluadora para Becas Posdoctorales PEW (The Pew Latin American Fellows Program in the Biomedical Sciences).
- Comité Editorial. Miembro del Comité Editorial Revista Mexicana de Micología.

- Comisión Evaluadora. Integrante del Jurado del Premio Chihuahua 2009 otorgado por el Instituto Chihuahuense de la Cultura del Gobierno del Estado.

Dr. Ernesto Ortiz

- Comisión Evaluadora. Miembro de la Comisión Evaluadora del PRIDE Instituto de Ciencias Físicas. 2009-2011

Dra. Laura Palomares

- Comité Editorial. Miembro de Comité Editorial de la revista *Microbial Cell Factories*.
- Comisión Evaluadora. Miembro de la Comisión Evaluadora del Sistema Estatal de Investigadores, Estado de Morelos.

Dr. Lourival Possani

- Comisión Evaluadora. Comisión dictaminadora del Instituto de Física en Cuernavaca Morelos de la UNAM.
- Comité Editorial. Comité Editorial de la revista *Toxicon*.

Dr. José Luis Puente

- Cuerpo Colegiado. Miembro del Consejo Interno como Jefe del Departamento de Microbiología Molecular.
- Cuerpo Colegiado. Miembro del Consejo Técnico de la Investigación Científica de la UNAM como representante electo del Instituto de Biotecnología. 2006-2009
- Comisión Evaluadora. Miembro de la Comisión Dictaminadora del PRIDE del Instituto de Ecología por un segundo periodo.
- Cuerpo Colegiado. Miembro del Subcomité Académico del Programa de Ciencias Bioquímicas, IBT, UNAM. 2006 a la fecha.
- Cuerpo Colegiado. Presidente de la Comisión Permanente de Ingreso y Egreso del Posgrado (CPIEP) en Ciencias Bioquímicas. 2005 a la fecha.

Dr. Tonatiuh Ramírez

- Cuerpo Colegiado. Miembro de la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos en el Comité de Productos Biotecnológicos. 2009
- Comisión Evaluadora. Jurado del XX Congreso de Investigación CUAM- AC Morelos. 2009

Dr. José Luis Reyes

- Comité Editorial. Revista: *BMC Plant Biology* Editor Asociad. 2009-2011.

Dr. Mario Rocha

- Comisión Evaluadora. Miembro de la Comisión para la evaluación de propuestas de la Convocatoria de Apoyo Complementario a Investigadores en Proceso de Consolidación (SNI I) en la Comisión de Biología y Química, área II. 2009
- Comisión Evaluadora. Miembro de la Comisión de Biotecnología y Ciencias Agropecuarias, área VI para la evaluación de proyectos de Ciencia Básica en la convocatoria. 2008

Dra. Yvonne Rosenstein

- Comisión Evaluadora. Comisión evaluadora de proyectos de PAPIIT (presidente de comité), Ciencias Biológicas, de la salud y ciencias bioquímicas.

Dr. Enrique Rudiño

- Cuerpo Colegiado. Miembro del Consejo Interno del IBT, de la Comisión Permanente de Ingreso y Egreso del posgrado (CPIEP) del Instituto de Biotecnología, del Comité y del Subcomité Académico del Posgrado de Maestría y Doctorado en Ciencias Bioquímicas de la UNAM.

Dr. Federico Sánchez

- Cuerpo Colegiado. Comité Académico de la Licenciatura en Ciencias Genómicas. Representante propietario del IBT.
- Comisión Evaluadora. Comisión dictaminadora del PRIDE. Instituto de Ciencias Físicas UNAM. 2009-2011.
- Comité Editorial. XIII National Congress of Biochemistry and Plant Molecular Biology and 4th Symposium México-USA.

Dr. Leobardo Serrano

Comisión Evaluadora. Miembro de la Comisión de Premios de la Academia de Ciencias de Morelos, A.C. 2009-2010

Dr. Mario Soberón

- Comité Editorial. Board Insect Biochemistry and Molecular Biology 2007-2012.
- Comisión Evaluadora. Comentarista sobre el reporte anual del uso de cultivos modificados genéticamente generado por el International Service of Agrobiotech Applications (ISAAA). Febrero 2008.
- Comisión Evaluadora. Miembro de la comisión del PRIDE del Centro de Ciencias Genómicas. 2007-2009.
- Comité Editorial. Editorial Adviser, Biochemical Journal. 2006-2009
- Comisión Evaluadora. Miembro de la comisión dictaminadora del Centro de Ciencias Genómicas. 2007-2009.

Dra. Claudia Treviño

- Cuerpo Colegiado. Examen de Admisión del Posgrado en Ciencias Biomédicas, UNAM.
- Cuerpo Colegiado. Consejo Académico de la Licenciatura en Ciencias Genómicas. Representante propietario del IBT.

Dra. Brenda Valderrama

- Comisión Evaluadora. Miembro de las comisiones evaluadoras del desempeño del personal Académico. Universidad Autónoma del Estado de Morelos.
- Cuerpo Colegiado. Miembro del Consejo Interno del Instituto de Biotecnología de la UNAM como representante electo.

- Cuerpo Colegiado. Miembro del panel de elaboración del Plan Indicativo para el Desarrollo Competitivo y Sustentable de la Región Transfronteriza México-Estados Unidos por invitación del Colegio de la Frontera Norte.

Dr. Rafael Vázquez

- Comité Editorial. Member of the Editorial Board Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology (Suiza).
- Comisión Evaluadora. Comisión Dictaminadora área Ciencias Biológicas Universidad Autónoma del Estado de Morelos.
- Comité Editorial. Member of the Editorial Board Journal of Applied Biochemistry and Biotechnology (USA).
- Cuerpo Colegiado. Comité de Acreditación de Evaluadores del área de Biotecnología y Agropecuarias. Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.
- Comité Editorial. Comisión Evaluadora ECOSUR A.C.
- Comité Editorial. Comisión Dictaminadora Centro de Investigaciones en Energía UNAM.
- Comité Editorial. Comisión Dictaminadora Externa Centro de Investigaciones Científicas y de Educación Superior de Ensenada.

Dr. Mario Zurita

- Comité Editoria. *I Genesis: The Journal of Genetics and Development*.
- Cuerpo Colegiado. Presidente: Sociedad Latinoamericana de Biología del Desarrollo.

Distinciones en 2011

PREMIOS

INVESTIGADORES

Susana López-Charretón

For woman in Science 2012 L'oreal-UNESCO Francia [08/11/2011]

Marcela Ayala

Distinción Universidad Nacional para Jóvenes Académicos, en el área de Innovación Tecnológica Universidad Nacional Autónoma de México México [31/10/2011]

Federico Sánchez

Fellow de la American Association for the Advancement of Science (AAAS) AAAS USA [10/12/2011]

Enrique Galindo

PREMIO UNIVERSIDAD NACIONAL, en la categoría de Innovación Tecnológica y Diseño Industrial UNAM México [31/10/2011]

Rafael Vázquez-Duhalt

Premio Scopus 2011 al investigador mexicano más citado en el área de Ciencias Agropecuarias y Biotecnología. Elsevier Holanda [13/10/2011]

Isabel Gómez

Beca para las mujeres en la ciencia L'Oréal-UNESCO-AMC 2011 L'ORéal-UNESCO-AMC MEXICO [22/01/2011]

Josefina Guzmán

SOR JUANA INÉS DE LA CRUZ UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO México. D.F. [08/03/2011]

Baltazar Becerril

Premio CANIFARMA 2010 en Investigación Tecnológica Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica MEXICO [30/06/2011]

ESTUDIANTES

Octavio Ramírez

Tutor del Dr. Germán Plascencia Villa quien obtuvo el "Premio Weizmann 2010" en el área de Ingeniería y Tecnología por su tesis "Desarrollo de Nanopartículas mediante la Funcionalización de ProteínasVirales de Rotavirus" AMC y Instituto Weizmann de Ciencias México [17/06/2011]

Octavio Ramírez

Tutor del Dr. Germán Plascencia Villa quien obtuvo el "Premio Alfredo Sánchez Marroquín- Yakult 2011" por el trabajo de doctorado "Desarrollo de Nanopartículas mediante la Funcionalización de ProteínasVirales de Rotavirus" SMBB México [22/06/2011]

Enrique Salas

Premio al mejor póster del X Congreso de la Sociedad Mexicana de Biología del Desarrollo. Trabajo: Mendieta-Serrano, M.A., Medel-Medel, J., Priego-Espinosa, D. A., Schnabel-Peraza, D., Lomelí H., Meijer, A. H. y Spaink H. P., Salas-Vidal, E. Análisis del efecto de la pérdida de función de Rac1 en la expresión de selenoproteínas y el desarrollo de los miotomos en el pez cebra. Sociedad Mexicana de Biología del Desarrollo México [05/10/2011]

Alfredo Martínez

Primer Lugar por presentación de Cartel otorgado el 23 de Junio de 2011 a Graciela Mitsue León Saiky, en reconocimiento al trabajo "Efecto del suministro de CO₂ sobre el crecimiento de *Neochloris oleoabundans* y su potencial aplicación en la producción de biodiesel" Graciela Mitsue León Saiki, Adriana Garibay Hernández, Alfredo Martínez Jiménez. XIV Congreso Nacional Sociedad Mexicana de Biotecnología y Bioingeniería. Juriquilla, Querétaro. 19 a 24 de Junio de 2011. Sociedad Mexicana de Biotecnología y Bio México [23/06/2011]

Octavio Ramírez

Ganador al Premio al Segundo Mejor Cartel; M. Rodríguez, C. Word, R. Sánchez, O.T. Ramírez y L.A. Palomares; "Estudio de la Internización de los Nanotubos Formados por la Proteína VP6 de Rotavirus en Células de Mamífero", SMBB México [23/06/2011]

Otras Distinciones

TRABAJOS

Laura Palomares

Premio Canifarma Veterinaria 2010, 1er lugar con el trabajo Desarrollo de una vacuna contra influenza aviar expresando la hemaglutinina H5 en el sistema baculovirus/células de insecto. Canifarma Veterinaria México [30/04/2011]

Lourival D. Possani

Premio CANIFARMA 2010, trabajo del alumno de doctorado Juan Carlos Canul Tec, realizado en colaboración con los Drs. Baltazar Becerril Luján, Lidia Riaño Umbarila y Enrique Rudiño del IBT-UNAM y Dr. Alfredo Torres Larios del Instituto de Fisiología Celular-UNAM, entregado el 30 Junio de 2011 CANIFARMA México [30/06/2011]

Zoila Hernández

Reconocimiento como colaboradora en el trabajo: "Desarrollo de una vacuna contra influenza aviar expresando la hemaglutinina H5 en el sistema baculovirus/células de insecto" y realizado en colaboración con Boehringer Ingelheim Vetmedica". Trabajo ganador del Premio Canifarma Veterinaria 2010. Dr. Alfredo Téllez Girón Rode en el área de Desarrollo Tecnológico. Canifarma Veterinaria México [14/04/2011]

Guillermo Gosset

Premio Alfredo Sánchez Marroquín - Yakult a las mejores tesis en Biotecnología y Bioingeniería en la categoría de Maestría otorgado por la Sociedad Mexicana de Biotecnología y Bioingeniería al trabajo de tesis de la alumna Andrea Sabido Ramos: "Construcción y caracterización de un sistema para la expresión cromosomal de genes en *Escherichia coli*", Querétaro, Qro. Sociedad Mexicana de Biotecnología y Bio México [21/06/2011]

Georgina Estrada

Mención Especial de Premios AgroBio en la categoría Tesis de Licenciatura en Biología del alumno Neftaly de Jesús Cruz Mireles de la Universidad Veracruzana, Facultad de Biología-Xalapa. Dirección de Tesis, MB. Georgina Estrada N AgroBio 2011 México [07/01/2011]

Arturo Guevara

Mejor Poster del IV Simposio de Espectrometría de Masas - Proteómica Celular y Molecular Sociedad Mexicana de Proteómica México [11/11/2011]

SOCIEDADES**Enrique Galindo**

"MIEMBRO DE HONOR", Sociedad Mexicana de Biotecnología y Bioingeniería, A.C. SMBB México [25/06/2011]

Claudia Díaz

Colaborador de AgroBio, Mexico AgroBio Mexico [01/01/2010]

Alfredo Martínez

Presidente de la Sociedad Mexicana de Biotecnología y Bioingeniería, A.C. 2010-2012 Soc Mex Biotecnología y Bioingeniería AC Mexico [10/09/2010]

Leobardo Serrano

Nombramiento como Miembro del Consejo Directivo del Programa Adopte un Talento (-PAUTA-) PAUTA A.C. Mexico [01/01/2011]

Irma Vichido

RECONOCIMIENTO AL MÉRITO PROFESIONAL DE LA ASOCIACIÓN DE EX ALUMNOS DE LA UNAM, POR SU DESTACADO EMPEÑO PROFESIONAL Y COMPROMETIDA ACTIVIDAD GREMIAL A FAVOR DE LA SOCIEDAD MORELENSE. OTORGADO POR LA FEDERACIÓN DE COLEGIOS Y ASOCIACIONES DE PROFESIONALES DEL ESTADO DE MORELOS, A.C., Diciembre 2011. Firmado por: el Dr. Marco Adame Castillo, Gobernador del Estado de Morelos, Dr Alejandro Montalvo Pérez Presidente de la Asociación Morelense de Ex Alumnos de la UNAM Ing. Manuel Ocampo Rodríguez, Presidente de la FECAP

Susana López-Charretón

Nombrada miembro regular del Virology-A Study section del NIH, Julio 1 2010, al 30 de Junio del 2016

Elena Arriaga

Miembro del Subcomité encargado de elaborar el "Anteproyecto de Norma Oficial Mexicana, "Por la que se establecen los requisitos y características que deberán contener los estudios sobre los posibles riesgos que la liberación experimental de los organismos genéticamente modificados pudieran ocasionar al medio ambiente y a la diversidad biológica y a la sanidad animal, vegetal y acuícola". Trabajo coordinado por la SAGARPA

Elena Arriaga

Participación en el Grupo de Trabajo del Anteproyecto de NORMA OFICIAL MEXICANA que establece las características y contenido del reporte de resultados de la o las liberaciones realizadas de organismos genéticamente modificados, en relación con los riesgos para el medio ambiente y la diversidad biológica, desarrollado por la SEMARNAT

Elena Arriaga

Nombramiento como miembro de la Comisión Interna de Bioseguridad del IBT

Elena Arriaga

Miembro de la Academia Nacional Mexicana de Bioética, A.C.

Lourival D. Possani

Admitido como miembro honorario del Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Morelos

Guadalupe Zavala

Colaboración con el Instituto Nacional de Ecología en los estudios sobre indicadores biológicos de efectos de sustancias químicas en poblaciones de producción primaria para ambientes costeros del Golfo de México que serán realizados sobre sustancias químicas y riesgos ecotoxicológicos, coordinados por la Dra. Leonor Alicia Cedillo Becerril (Directora de Investigación).

CONGRESOS**Edmundo Calva**

2011, Invited Speaker, 4th Congress of European Microbiologists, FEMS 2011, Geneva, Switzerland, 29 June. 2011, Keynote Speaker, International Congress of the Malaysian Society for Microbiology, 10 December/11.