BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

ENVEJECIMIENTO ASOCIADO A LA FUNCIÓN DEL CITOESQUELETO EN CÉLULAS EUCARIONTES

Tesis que para obtener el título de

LICENCIADO EN BIOLOGÍA

PRESENTA:

EDSON ANTONIO LÓPEZ CASTILLO

DIRECTORES:

DRA. NORA HILDA ROSAS MURRIETA

JUNIO 2023

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la doctora Nora Hilda Rosas Murrieta, por haberme dado su confianza y permitirme un lugar dentro del laboratorio para realizar esta tesis con ella. Agradezco cariñosamente a mi universidad BUAP y a la Facultad de Ciencias Biológicas por haberme proporcionado herramientas para mi formación académica, y sobre todo agradezco a mis padres porque me apoyaron y me permitieron continuar con mis estudios y crecer como persona. También agradezco a todos aquellos que me apoyaron durante mi formación universitaria porque su contribución para mí fue importante.

DEDICATORIA

Papá, mamá, gracias por todo lo que me han dado, por su apoyo y motivación, a mi hermana, a mis amigos, a la gente y a la vida. A quienes me hicieron crecer como persona y como profesional.

INDICE

RESUMEN 1

INTRODUCCIÓN 2

ANTECEDENTES 5

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN 6

JUSTIFICACIÓN 6

HIPÓTESIS 7

OBJETIVO GENERAL 7

MATERIAL Y MÉTODOS 9

RESULTADOS 11

CAPÍTULO I: Panorama global del envejecimiento 11

I.I Tamaño de la población mundial actual 11

I.II El envejecimiento en el mundo 12

I.III ¿Qué es el envejecimiento como proceso biológico? 13

I.IV Las marcas del envejecimiento 15

CAPÍTULO II: El citoesqueleto y sus generalidades 22

II.I Citoesqueleto 22

II. II Integridad tensional en el citoesqueleto 22

II. III Organización general del citoesqueleto 24

II. IV Filamentos intermedios 26

II. V Microtúbulos 28

II. VI Proteínas motoras: quinesina y dineína 29

II. VII Citoesqueleto en la dinámica celular 33

CAPÍTULO III: Envejecimiento en citoesqueleto de levaduras 35

III.I Citoesqueleto: filamentos de actina 35

III.II Despolimerización de actina 36
III. III El citoesqueleto ante el estrés: agregación de actina 37
III. IV Agregación de proteínas y formación de inclusiones..... 38
III. V División asimétrica y citoesqueleto 41
III. VI Mitocondria y citoesqueleto de actina..... 43
III. VII Microtúbulos y división asimétrica 45
III. VIII Restricción calórica..... 47
III. IX Vías de señalización TOR y Ras 48
III. X Las levaduras permiten estudiar enfermedades. 49
III. XI Formación de priones 52
III. XII Revisiones de marcas de envejecimiento y su relación con citoesqueleto 54
DISCUSIÓN 65
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS 69
REFERENCIAS: 70

RESUMEN

En el mundo, el envejecimiento representa un problema de salud, por lo que su estudio en modelos celulares es indispensable para combatir los mecanismos que lo producen y aminorar sus consecuencias. El envejecimiento es un proceso biológico caracterizado por la pérdida gradual de las funciones de un organismo a través del tiempo. Las marcas de envejecimiento son mecanismos que explican el origen y las consecuencias del envejecimiento en la esperanza de vida. Sin embargo, hace falta indagar sobre su efecto en componentes estructurales esenciales de la célula como el citoesqueleto. Mediante una revisión bibliográfica en esta tesis se responde a la interrogante de si existe una relación entre la función de proteínas del citoesqueleto y el envejecimiento en el modelo de levadura, ya que es de alta disponibilidad, manipulación sencilla y otorga beneficios de practicidad. Se encontró que, durante el envejecimiento los mecanismos que controlan la función del citoesqueleto y de sus proteínas asociadas resultan afectados, en consecuencia, alteran el transporte mitocondrial, la división asimétrica, la agregación de proteínas, y las vías de señalización. Se concluye que el envejecimiento afecta principalmente al citoesqueleto de actina y sus proteínas asociadas, porque altera mecanismos como: rejuvenecimiento replicativo, la agregación de proteínas, formación de priones. Como perspectivas, las oportunidades de estudio para el futuro se encuentran en indagar sobre genes participantes en las alteraciones de la dinámica de actina y en la dinámica del citoesqueleto para el estudio de enfermedades como Alzheimer, Parkinson, Cáncer y enfermedad de Cockayne.

Palabras clave: envejecimiento, citoesqueleto, actina, levaduras, división asimétrica, herencia asimétrica, agregación de proteínas.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad la tasa de envejecimiento aumenta, lo cual representa un problema para la población mundial puesto que las estadísticas indican que las poblaciones jóvenes disminuyen, es decir, quienes se encuentran dentro de los 15 a 24 años mientras que las de mayores aumentan, lo que significa que el grupo de personas que tiene más de 60 años incrementa. Lo anterior de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) pues consideran que el envejecimiento empieza a partir de aquella edad. Por este motivo se ha propuesto el programa de envejecimiento saludable para intentar aminorar sus efectos sobre la población (ONU, 2022). El envejecimiento es un proceso biológico caracterizado por la disminución gradual de las funciones biológicas de un organismo (López-Otín, 2013). Este es multifactorial donde intervienen varios procesos conocidos como marcas de envejecimiento: inestabilidad genómica, acortamiento de telómeros, alteraciones epigenéticas, pérdida de la proteostasis, detección desregulada de los nutrientes, disfunción mitocondrial, senescencia celular, agotamiento de células madre y comunicación intracelular alterada. Fueron propuestas después de un largo trabajo de investigación de López Otín y colaboradores en el año 2013.

El estudio del envejecimiento en la célula es fundamental para comprender su origen y sus efectos en el funcionamiento de la célula, de esta manera incrementa el conocimiento biológico y la aplicación práctica (Di Loreto, 2015). En la célula, la función de los organelos se puede ver comprometida por la intervención de agentes externos y procesos como el envejecimiento, impactando en la homeostasis celular (Bouska, 2019). El citoesqueleto es un organelo esencial que cumple con funciones estructurales, de transporte y desplazamiento celular. Tiene tres componentes principales: filamentos de actina (7nm) conformados por monómeros globulares de actina, los cuales se polimerizan y despolimerizan con la participación de moléculas de ATP, y se organizan principalmente en redes filamentosas, pero también en ases que participan en tareas como tráfico, contracción y movimiento celular. Los filamentos intermedios son polímeros conformados por una gran variedad de proteínas cuyo tamaño es intermedio entre filamentos de actina y microtúbulos (10nm) y principalmente tienen funciones

estructurales. Microtúbulos (25nm) conformados por dímeros de proteínas globulares alfa y beta tubulina (α, β) (figura 1) (Cooper, 2000). En la biología existen diversos modelos que permiten estudiar diversos procesos biológicos y cada uno es escogido debido a características adecuadas para cada investigación (Harline, 2021). Las levaduras son uno de ellos, estas son un microorganismo eucarionte unicelular que ha conservado gran cantidad de genes, funciones y estructuras celulares en comparación con otros eucariontes y que además es de fácil manejo y viabilidad, que otorga beneficios metodológicos, experimentales y prácticos (Botstein, 2011). En la presente investigación bibliográfica nos planteamos la pregunta de si existe una relación entre el envejecimiento y las proteínas que conforman el citoesqueleto y sus asociadas, además, cuáles son los mecanismos que participan en el envejecimiento del citoesqueleto y por ende de la célula, por lo tanto, el objetivo de esta revisión es determinar si existe una relación entre las proteínas que conforman el citoesqueleto, así como las asociadas en levaduras y el envejecimiento.

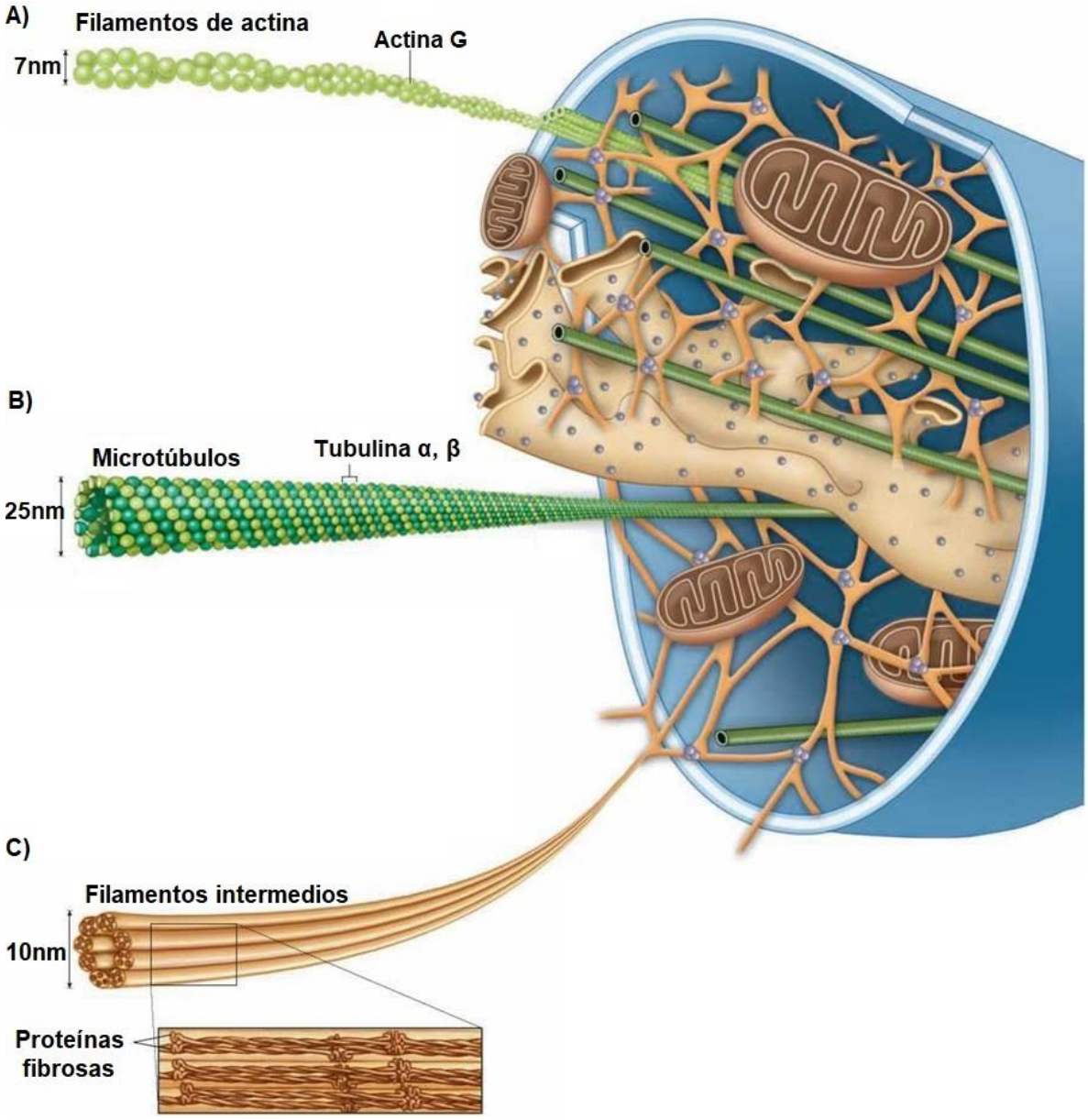

Figura 1. Tomado y modificado de: https://schoolbag.info/biology/living/31.html . Componentes del citoesqueleto en la célula. A) filamentos de actina compuestos por la proteína globular: actina G. B) microtúbulos compuestos por el dímero de α y β tubulina. C) filamentos intermedios y la unión de proteínas que conforman las fibras del filamento.

ANTECEDENTES

En 1984 Wang y colaboradores, publican el artículo llamado *Increased organization of cytoskeleton accompanying the aging of human fibroblasts in vitro,* donde investigan la causa del gran tamaño de células senescentes. Hasta aquel momento se sabía que en una célula senescente existían gran cantidad de filamentos cuyo origen era desconocido. Por ello se propusieron hallar la naturaleza fisiológica y molecular de la gran cantidad de filamentos del fenotipo senescente de fibroblastos provenientes de un embrión. Mediante el uso de los detectores moleculares nitrobenzoxidazol-faladina para actina y antiserum de conejo para tubulina, a través de microscopia de fluorescencia se detectaron numerosas fibras de actina, abundantes microtúbulos y centros de organización para microtúbulos. Concluyen que el aumento del tamaño celular se correlaciona con una mayor organización del citoesqueleto y que la rigidez excesiva proporcionada por el aumento en proteínas del citoesqueleto contribuye a la incapacidad de replicación de las células senescentes.

En 1990 Rao y colaboradores llevan a cabo una revisión en la cual proponen un mecanismo que explique la relación que existe entre los cambios producidos por la edad en células del sistema inmunológico, endócrino y neurológico, y los componentes del citoesqueleto: microfilamentos y microtúbulos. Ellos proponen que las alteraciones en las funciones del citoesqueleto asociadas con la edad pueden explicar los cambios en los mecanismos de secreción, quimiotaxis, fagocitosis y proliferación celular. Estos cambios tienen en común defectos en los mecanismos de transducción de señal. Sin embargo, concluyen que la transducción de señales es paralela a las alteraciones del citoesqueleto. De hecho, los cambios asociados a la edad que repercuten en la función del citoesqueleto son alteraciones en la función de proteínas G, de fosfatidilinositol, y en los estados de fosforilación tanto de proteína quinasa activada por mitógeno (MAPS) como de proteínas de unión a actina y tubulina.

En el año 2004 Gourlay y colaboradores llevan a cabo una investigación titulada '*A role for the actin cytoskeleton in cell death and aging in yeast* donde se aborda el

papel de la dinámica de la actina en la levadura *Saccharomyces cerevisiae* y su vínculo con la muerte celular y longevidad mediante la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). A través de la sobreexpresión de la proteína Scp1, la cual incide sobre la dinámica de la actina donde, concluyen que reducir la expresión de Scp1 disminuye la dinámica de la actina y produce ROS lo cual conduce a la muerte celular y disminución de la longevidad de la célula.

En 2005 Gourlay y Ayscough realizan una revisión llamada *The actin cytoskeleton in ageing and apoptosis* donde recaban información disponible sobre el citoesqueleto de actina y su relación con el envejecimiento y la apoptosis en *S. cerevisiae*, obteniendo información sobre las dos vías conocidas involucradas en el envejecimiento: la producción de ROS ocasionada por la agregación de actina que conduce a la muerte celular por activación de caspasas y apoptosis por la vía Ras-cAMP.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una relación entre el envejecimiento y la función del citoesqueleto?

JUSTIFICACIÓN

El envejecimiento es un proceso que ha sido estudiado través de los años. En el año 2013 López Otín y colaboradores publicaron un artículo titulado *The hallmarks of aging* donde describen nueve principales procesos que originan el envejecimiento. Desde entonces hasta la actualidad la investigación sobre los mecanismos que perjudican el funcionamiento de las células ha sido ampliamente abarcada. Estos mecanismos que afectan estructuras celulares durante el envejecimiento son diversos, por lo que resulta importante un análisis minucioso sobre la relación entre el envejecimiento y componentes celulares, entre los cuales se ha seleccionado el citoesqueleto, debido a sus características estructurales, y el papel tan importante que desempeña en las funciones cotidianas de la célula como transporte vesicular, movimiento de organelos, ciclo celular, desplazamiento, mantenimiento estructural, entre muchas otras. Por lo tanto, es prudente realizar

una revisión bibliográfica sobre lo que se ha investigado hasta el momento ya que esta misma podría dar un panorama general en cuanto la información de las investigaciones realizadas con las variables envejecimiento y citoesqueleto, además de exhibir información que se ha omitido en investigaciones anteriores y las brechas existentes todavía en cuanto a información generada, lo cual puede servir como un documento de apoyo que le ayudará a quien en el futuro desee investigar. Se espera que este trabajo tenga impacto en la sociedad, porque el envejecimiento es un problema con el potencial de ser considerado como de salud pública que, en la actualidad constituye un factor de riesgo que predispone a enfermedades degenerativas que disminuyen la calidad de vida de la población y que en conjunto aceleran la muerte de las personas. Se busca que este trabajo sea de valor teórico pues en este se realiza un contraste y comparación de información revisada que puede permitir conocer cuáles son las brechas que todavía existen en la investigación y por qué no se ha investigado en estas áreas. Asimismo, se usan levaduras como modelo de célula eucarionte porque de acuerdo con Botstein en 2011 ofrecen ventajas económicas, metodológicas y experimentales en comparación con otros modelos de células eucariontes, las cuales facilitan establecer relaciones entre genes y funciones de proteínas y permiten probar experimentalmente la función de proteínas, además, debido al alto grado de conservación en eucarionte permite el estudio de evolución mediante la divergencia genética, facilita el estudio de enfermedades humanas, contribuye a la construcción de librerías genéticas como la Saccharomyces Genome Database (SGD), contribuye mejorar las tecnologías empleadas y a la formación de sociedades como la Gene Ontology Consortium (GO).

HIPÓTESIS

El envejecimiento se asocia con la desregulación de las proteínas que conforman el citoesqueleto y de las asociadas a los diferentes tipos de filamentos de las células eucariontes y esta condición afecta el funcionamiento celular.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la relación existente entre el envejecimiento y la desregulación de las proteínas que conforman o se asocian a los filamentos que constituyen el citoesqueleto mediante una revisión bibliográfica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

I. Mostrar el panorama general del envejecimiento en el mundo.
II. Describir los principales componentes y funcionamiento del citoesqueleto en una célula eucarionte de mamífero.
III. Describir cuál es la relación entre el envejecimiento y el citoesqueleto en un modelo de levadura.
IV. Describir los mecanismos asociados a citoesqueleto del fenotipo envejecido de una levadura.
V. Evaluar la relación entre las marcas de envejecimiento de los mecanismos asociados a citoesqueleto del fenotipo envejecido de una levadura.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica en dos periodos del año 2022, durante febrero a abril y durante septiembre a octubre en las bases de datos de PubMed, Elsevier, Jstore, Nature, Google Académico, Science y Springer.

Cada búsqueda estuvo enfocada a la resolución de un objetivo específico, siendo en total tres búsquedas para los capítulos del I al III.

Se construyó una tabla de búsqueda con los términos utilizados para cada objetivo específico (tabla 1).

Tabla 1. Términos de búsqueda empleados para cada objetivo.

Objetivo específico	Términos de búsqueda
I. Mostrar el general panorama del envejecimiento en el mundo.	"World population aging", "aging", "Geoscheme United Nations", "Aging in Asia", "Aging in Europe" "Aging in Latin America and the Caribbean", "Envejecimiento en América Latina y el Caribe". "Aging predictions"
II. Describir los principales componentes y funcionamiento del citoesqueleto en una célula eucarionte de mamífero.	"Cytoskeleton", "Actin filaments" "Microtubules", "Intermediate filaments", "Dynamics of cytoskeleton", "Vesicular transport", "Vesicular trafficking", "Tensegrity", "Geodesic structures".
III. Describir cuál es la relación entre el envejecimiento y el citoesqueleto en un modelo de levadura.	"Aging" AND "Yeast" AND "Cytoskeleton". "Actin" "Microfilaments", "Microtubules", "Intermediate filaments". "Lifespan", "Cell death", "Apoptosis" "Stress", "Disease", "Senescence".
IV. Describir los mecanismos asociados a citoesqueleto del fenotipo envejecido de una levadura.	"Actin dynamics", "Actin depolymerization" "Cell polarization" "Asymmetric inheritance", "Protein aggregation", "Prion formation", "Mitochondrial disfunction", "Altered signaling pathway".
I. V. Evaluar la relación entre las marcas de envejecimiento los mecanismos asociados a citoesqueleto del fenotipo envejecido de una levadura.	"Hallmarks of aging" "Review of hallmarks of aging" "Revisiting hallmarks of aging". "New hallmarks of aging".

Para el capítulo I y II se consideraron artículos de investigación, revisión, capítulos de libros y demografías, mientras que para el capítulo III se consideraron únicamente los artículos de investigación y revisión publicados dentro del periodo que abarca 2011 a 2022. Se seleccionaron artículos de investigación que emplearan modelos de levaduras como *S. pombe y S. cerevisiae*, buscando las palabras clave en el título, posteriormente en el resumen y finalmente dentro del artículo.

En PubMed se seleccionaron 23, Elsevier 29, Jstore de 14. En Google Académico 20, Science 1, Springer se 19, resultando un total de 106 artículos. De los cuales se utilizaron un total de 75 artículos. Se descartaron revisiones metodológicas sobre estudio de imágenes para detección de agregados de proteínas contener información repetitiva y escasa. Se descartaron artículos de investigación o revisión cuyo modelo no fuesen levaduras.

RESULTADOS

CAPÍTULO I: Panorama global del envejecimiento

I.I Tamaño de la población mundial actual

En noviembre del año 2022 el tamaño la población mundial alcanzó los 8.000 millones de personas (ONU, 2022) (tabla 2). El crecimiento de la población está determinado por la disminución en los niveles de mortalidad y el aumento en los niveles de esperanza de vida. En algunos países el crecimiento acelerado de la población mayor se debe a las altas tasas de fertilidad sostenidas en el pasado y al creciente éxito en reducir la mortalidad prematura.

La tasa de natalidad en nacimientos por mujer actualmente alcanza los 2.3 por cada una y para el año 2050 será de 2 por cada mujer. Se pronostica una disminución en la tasa de crecimiento. La pandemia por la enfermedad COVID-19 ha cambiado el panorama en algunos países (ONU, 2022).

Tabla 2. Número de habitantes en millones, de acuerdo a las regiones del geoesquema de la Organización Mundial de las Naciones Unidas (ONU) en 2022 y las predicciones para el 2050.

Región	Millones de habitantes en la actualidad	Millones de habitantes para 2050
África subsahariana	1152	2094
África del Norte y Asia del Oeste	549	771
Asia Central y del Sur	2075	2575
Asia del Este y del Sureste	2342	2317
América Latina y el Caribe	658	749
Australia y Nueva Zelanda	31	38
Oeanía (sin Australia ni Nueva Zelanda)	15	20
Europa y Norte América (Estados Unidos y Canadá).	1120	1125
Total	7942	9687

I.II El envejecimiento en el mundo

En el año 2019 la esperanza de vida alcanzó los 72.8 años, esta seguirá en aumento, y, para el año 2050, será de 77.2 años (ONU, 2019). Este hecho, aunado a factores como la baja tasa de mortalidad y de natalidad, además de la migración (Rowland, 2009) indica que, en el futuro, el envejecimiento llegará a convertirse en un problema, ya que para el año 2030 aproximadamente 1400 millones de personas, es decir, un 34 % de la población mundial tendrá más de 60 años y para el 2050 esta cantidad se duplicará, lo que equivale a unos 2100 millones de personas (OMS, 2021). Esta edad es importante pues, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, inicia la vejez en los individuos de la mayoría de los países en el mundo y 65 en el caso de países desarrollados (OMS, 2021).

Actualmente la población en Japón es de 125 millones de personas; no obstante, para el año 2065 disminuirá a 88 millones de personas de las cuales un 38.4% (34 millones) será mayor a 60 años, y 42% de la población tendrá entre 20 y 64 años (IPSS, 2019). China envejece rápidamente, según datos oficiales, la población mayor a 65 años durante el año 2017 fue de 158 millones de personas (NBS, 2018; Han *et al.*, 2020) y a principios del 2020 de 172 millones (ONU, 2019). Se estima que para 2040 unos 402 millones de personas (28%) será mayor a 60 años (Pan, 2017; OMS, 2021). Se prevé un envejecimiento acelerado especialmente en Asia (ONU, 2019).

En otras regiones del mundo como Latinoamérica y el Caribe se envejece rápidamente. En el año 2030 al menos 122 millones de personas (17%) de la población latinoamericana y caribeña será mayor de 60 años, eso es muy cercano a la población actual mexicana de 126 millones de habitantes (INEGI, 2020). En el año 2050 se estima que la cifra será de 194 millones de personas, un incremento del 12 % en un período aproximado de 35 años. Cifra que a la población europea y algunos países de América del Norte les tomó alrededor de 60 a 75 años de alcanzar (ONU, 2017; BID, 2018).

En el año de 2019 la población mundial de 65 años estaba distribuida de esta forma: África subsahariana 31.9 millones (5%), África del norte y Asia occidental

29.4 millones (4%), Asia central y del sur 119.0 millones (17%), Asia del este y sureste 260.6 millones (37%), América Latina y el Caribe 56.4 millones (8%), Australia y Nueva Zelanda 4.8 millones (0.6), Oceanía sin Australia y Nueva Zelanda 0.5 millones (0%), Europa y Norte América (Estados Unidos y Canadá) 200.4 millones (28.5%), Asia central y del este junto con Europa y Estados Unidos y Canadá presentan los mayores porcentajes de población mayor de 65 años (OMS, 2019).

Para el caso particular de México se mantiene una tendencia similar de envejecimiento poblacional. En el año 2050, dos de cada diez mexicanos serán mayores de 60 años, es decir, un 22% de la población. La Ciudad de México posee el índice más alto de envejecimiento con un 61.7 % del país (CONAPO, 2015). La OMS ha declarado el período del 2020 al 2030 como la década del envejecimiento saludable, con el fin de promover estrategias que los países adopten para ayudar a que sus poblaciones sufran menos los estragos del envejecimiento puesto que este estado puede representar desventajas para el ser humano, dado que los adultos mayores se enfrentan a problemas de salud, estado de abandono, exclusión social, pobreza, lo que puede desencadenar graves problemas económicos en la sociedad (Christensen *et al*., 2009).

I.III ¿Qué es el envejecimiento como proceso biológico?

Definir el envejecimiento no es una tarea sencilla, al hacerlo, se debe tener en cuenta que una definición exacta es imposible sin excluir elementos y puntos de vista científicos, evolutivos y filosóficos (Fulop, 2021). Estas son diferencias que han dificultado una definición unificada entre los investigadores (Wensink, 2022), además, este proceso es complejo y multifactorial (Zhavoronkov, 2019). A pesar de esto, el envejecimiento es un proceso que ha sido ampliamente descrito y del cual se conocen características generales y comunes entre los diferentes organismos que se han estudiado; es decir, los distintos fenotipos expresados regulados por los genes y el ambiente (Gems, 2022; López- Otín, 2013).

Este proceso ha sido estudiado en diferentes organismos, que van desde bacterias hasta eucariontes como *Saccharomyces. cerevisiae,*

Schizossacharomyces pombe, Caenorhabditis. elegans, Drosophila. melanogaster, Mus. musculus (Longo, 2012; López-Otín, 2013).

El envejecimiento es un proceso ocasionado por el daño celular, entendido como cambio físico y estructural a nivel molecular (Wensink, 2022). Se conocen nueve marcas de envejecimiento, las cuales son: inestabilidad genómica, acortamiento de telómeros, alteraciones epigenéticas, pérdida de la proteostasis, detección desregulada de nutrientes, disfunción mitocondrial, senescencia celular, agotamiento de células madre y alteraciones en la comunicación celular intercelular (López Otín, 2013). Muchas de estas marcas se encuentran conservadas desde las levaduras hasta los humanos (Janssens, 2016; Singh, 2019) y, para el caso de estos últimos, ocasionan una disminución progresiva en las funciones fisiológicas, físicas, neuronales, cognitivas, emocionales y sociales, las cuales pueden ser moderadas o severas (Ferrucci, 2018; Zhavoronkov, 2019). Además, es un estado que favorece la aparición de cáncer, enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y la muerte (McCormick, 2017; Ferrucci, 2018). No obstante, estos efectos pueden atenuarse, pues las condiciones críticas son modificables mediante cambios en el estilo de vida, también conocido como envejecimiento saludable (Wahl, 2020).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define al envejecimiento desde un punto de vista biológico como "*el resultado de la acumulación de una gran variedad de daños moleculares y celulares a lo largo del tiempo, que lleva a un descenso gradual de las capacidades físicas y mentales, a un mayor riesgo de enfermedad y, en última instancia, a la muerte*". Y también dice que "*esos cambios no son lineales ni uniformes, y su vinculación con la edad de una persona en años es relativa. La diversidad que se aprecia en la vejez no es una cuestión de azar*".

En México, el Instituto Nacional de Geriatría (INGER) define al envejecimiento humano como "*un proceso gradual y adaptativo, caracterizado por una disminución relativa de la respuesta homeostática, debida a las modificaciones morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y psicológicas, propiciadas por los cambios*

inherentes a la edad y al desgaste acumulado ante los retos que enfrenta el organismo a lo largo de la historia del individuo en un ambiente determinado".

De acuerdo con el INGER *"el envejecimiento inicia temprano en la vida y que los cambios biológicos relacionados con este proceso aparecen de manera asincrónica en distintos aparatos y sistemas. En algunos organismos es posible detectar desde muy temprano los primeros indicios de envejecimiento. Ello puede traducirse en vulnerabilidad a la presencia de enfermedades crónico-degenerativas, cuya prevalencia se va acrecentando conforme aumenta la edad. Por otra parte, el proceso de envejecimiento no está condicionado únicamente por características biológicas, pues también existen patrones sociales, culturales y ambientales que claramente intervienen".*

López Otín y colaboradores definen el envejecimiento a grandes rasgos como una disminución funcional dependiente del tiempo que afecta a la mayoría de los organismos vivos.

Entonces, el envejecimiento es un proceso dependiente del tiempo (López- Otín, *et al.,* 2013), que conlleva a una disminución gradual de las funciones biológicas de un organismo provocando un estado de deterioro. Se produce por la acumulación de daño celular y está caracterizado por la presencia de nueve mecanismos moleculares específicos conocidos como marcas de envejecimiento. Estos son resultado de las condiciones externas o internas a las que se expone un organismo; actúan en diferentes niveles celulares y su aparición no ocurre de manera lineal (OMS, 2020) pero en conjunto presentan el fenotipo de envejecimiento (Guerville, 2020).

I.IV Las marcas del envejecimiento

Inestabilidad genómica: cada vez que una célula se replica el ADN es copiado con una alta fidelidad gracias a las ADN polimerasas (Chatterjee, 2017). En eucariontes existen principalmente cinco sistemas de reparación (Pierce, 2016; López-Camarillo, 2009): sistema de reparación por escisión de bases (BER), este se encarga de reparar las formas oxidativas, desaminadas, con alquilaciones, y

aquellas donde no hay base, mediante la acción de enzimas denominadas ADN glicosilasas, de las cuales se han registrado por lo menos 11 diferentes y fallas en estas, como la 8-oxoguanina ADN glicosilasa (OGG1) que está asociada con el envejecimiento, las enfermedades neurodegenerativas y el cáncer. La reparación por escisión de nucleótidos (NER) es un mecanismo encargado de corregir cambios en la estructura del ADN mediante la eliminación o reparación de bases, las cuales han sido ocasionadas por factores externos como la exposición a la radiación UV, y algunos productos químicos. Las deficiencias en este mecanismo están asociadas con enfermedades como xerodermia pigmentosa, a su vez asociada con algunos tipos de cáncer de piel. Reparación por mal apareamiento de las bases (MMR), como su nombre lo indica, este sistema se encarga de reparar daños ocasionados por errores en el apareamiento de bases, es decir, se puede aparear timina con guanina o citosina con adenina. En este mecanismo participan enzimas como las exonucleasas del complejo heterodimérico de homólogos de MutS (MSH), factores de replicación C (RFCs) y polimerasas HMGB1. En humanos las fallas en este sistema están asociadas con el síndrome de Lynch o poliposis colorrectal hereditaria (Chatterjee, 2017). Reparación por unión de extremos no homólogos (NHEJ), es un sistema que se encarga de reparar las moléculas de ADN que no se encuentran unidas en sus extremos, sin requerir un templado homólogo; dicho sistema funciona mediante reconocimiento y estabilización y ligadura de los extremos. Aquí participan principalmente enzimas del complejo ADN: proteínas cinasas C (PKCs), proteína XRCC4, ligasa IV, y proteínas del complejo de aprataxina polinucleótido quinasa-fosfatasa (APLF) (Davis, A., 2017). Reparación por recombinación homóloga (HRR), este mecanismo está presente en todas las formas de vida y en éste se utiliza la cadena homóloga del cromosoma para reparar la región dañada (Chatterjee, 2017).

Acortamiento de telómeros: Los cromosomas poseen regiones terminales conocidas como telómeros, los cuales consisten en una región repetitiva de TTAGGG protegidas por proteínas de protección de telómeros: POT1, TRF, TIN2 y RAP1, las cuales evitan que sean reconocidas como ADN dañado. Además, los

telómeros son replicados por una proteína llamada telomerasa cuyo funcionamiento es crucial para mantener la longitud del ADN cromosómico. La disminución en la actividad de esta proteína se asocia con condiciones como el envejecimiento, y deficiencias en la médula ósea (Bellon, 2006).

Alteraciones epigenéticas: son cambios estables que se heredan de una célula a otra e influyen en la expresión genética mediante diferentes mecanismos, por esta razón resultan fundamentales y la alteración en estas marcas epigenéticas podría ocasionar funcionamientos anómalos o enfermedades como cáncer (Pierce, 2016). La modificación de histonas tiene un efecto sobre la expresión de genes (Cheung, 2005). Estas modificaciones son: la metilación que consiste en la adición de grupos metilo en histonas por metiltransferasas y suele ocurrir en residuos de lisina o arginina. La adición de grupos metilo a la lisina 4 de la histona H3 es una modificación que servirá para cambiar la estructura de la cromatina y promover la transcripción. Las desmetilasas son las enzimas encargadas de retirar el grupo metilo (Cheung, 2005). La fosforilación es un proceso que ocurre en los aminoácidos serina, treonina y tirosina de las histonas H2, H3 y H4, en el cual las cinasas fosforilan los aminoácidos, mientras que la desfosforilación es realizada por fosfatasas. La fosforilación está relacionada con la regulación de la transcripción genética y con la reparación del daño al ADN (Rossetto, 2012). La acetilación tiene un papel fundamental en la expresión genética debido a que mediante la adición de un grupo acetilo en los residuos de lisina de las histonas, realizado por acetiltransferasas, las cuales, cambian la carga positiva de las histonas y permiten que el ADN tenga una conformación abierta para la expresión genética (Eberharter, 2002). La ubiquitinación de histonas H2A y H2B ocurre mediante un enlace entre la glicina de una molécula de ubiquitina y en un residuo de lisina de las histonas, lo cual se lleva a cabo mediante reacciones catalizadas por enzimas E1, E2 y E3, en reacciones sucesivas de activación, ligación y conjugación de ubiquitina. La ubiquitinación de la histona H2A ha sido relacionada con la represión de la transcripción, mientras que H2B, se relaciona tanto con represión como con activación. Esta es una reacción reversible realizada por desubiquitinasas (Hosseini, 2018).

La metilación del ADN: en eucariontes superiores la metilación del ADN ocurre en las citosinas de regiones conocidas como islas CpG y consiste en la adición de un grupo metilo al carbono número 5 de la citosina, esta acción es realizada por enzimas conocidas como metiltranferasas o DNMTS. Este proceso es distinto a la metilación que ocurre en las histonas (Pierce, 2016).

Remodelación de la cromatina: este proceso funciona mediante proteínas denominadas complejos de remodelación de cromatina, las cuales funcionan por medio de la hidrólisis de ATP, uniéndose al ADN y provocando que los nucleosomas se desplacen y dejen expuestos los segmentos cercanos a sitios de unión para factores de transcripción de las regiones reguladoras de los genes (Pierce, 2016). Los complejos pueden pertenecer a las siguientes familias SWI/SNF, ISWI, CHD, INO80 (Tyagi, 2016).

La pérdida de la proteostasis: la homeostasis proteica también conocida como proteostasis es proceso que se desarrolla en cada una de las células eucariontes que comprende una serie de mecanismos conocidos como vía autofagia-lisosoma, sistema de ubiquitin-proteosoma y el acompañamiento mediado por chaperonas encargados de la síntesis, procesamiento postraduccional, plegamiento, funcionamiento y degradación de las proteínas (Dissmeyer, 2019; Ulloa-Aguirre, 2020). La proteólisis desempeña un papel crucial en mantener la homeostasis proteica. Si existen fallas en los mecanismos previamente mencionados, las proteínas resultarán dañadas, y en conjunto con las que han cumplido su vida media se acumularán en el citoplasma o en organelos como el retículo endoplásmico (RE), ocasionando una gran cantidad de ROS, lo que puede conducir a la muerte celular. Estas fallas también están asociadas a enfermedades cardiovasculares, metabólicas (Ulloa-Aguirre,2020), y la acumulación de proteínas con enfermedades neurodegenerativas (Labbadia, 2015).

Detección desregulada de nutrientes: Los nutrientes como carbohidratos, aminoácidos y lípidos, tienen un papel importante en el funcionamiento de un organismo, pues participan en la producción de energía, biomasa y en la nutrición celular (Efeyan, 2015). La detección de los niveles de nutrientes ocurre mediante

vías de señalización hormonal. Para cada grupo de nutrientes existe una señal específica. Los ácidos grasos son percibidos por los receptores celulares GPR40 y GPR120 (en humanos con obesidad existen mutaciones reportadas), el colesterol es percibido por el receptor SCAP. La proteína GCN2 participa en la detección de bajos niveles de aminoácidos dentro de la célula, mientras que, con altos niveles de aminoácidos en el medio intracelular, participa la proteína mTORC1, que es reclutada en la superficie del lisosoma y este mecanismo es mediado por Rac GTPasa, carbohidratos, GLUT2, AMPK y ATP, mTORC1 (Efeyan, 2015; Pignatti, 2020).

La disfunción mitocondrial: la mitocondria es un organelo que se encarga de la producción de energía química dentro de la célula en forma de la molécula de ATP, mediante la oxidación de carbohidratos, lípidos y proteínas (Ryan, 2007). La fosforilación oxidativa (OXPHOS) es el proceso de síntesis de ATP a través del transporte de electrones mediante los complejos de la cadena transportadora de electrones (complejos ETC), los cuales están dispuestos en la membrana mitocondrial interna. La síntesis de ATP por la ATP sintasa tiene lugar a través del gradiente electroquímico producido por el bombeo de protones desde la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembranal cuando se transportan electrones (Davis, 2012). Este gradiente es esencial en la fisiología de la mitocondria porque ayuda a funciones como síntesis de fosfolípidos, homeostasis de calcio, activación de la apoptosis y muerte celular (Susin, 1998; Duchen, 2000). Durante el envejecimiento es característica la disfunción mitocondrial, que consiste en una pérdida de eficiencia de la cadena transportadora de electrones, y la reducción en la síntesis de moléculas como ATP (Nicolson, 2014). La disfunción proviene de una serie de procesos que deterioran las funciones mitocondriales, entre ellos se encuentran: disminución en la cantidad de mitocondrias, la incapacidad de proveer sustratos necesarios para la mitocondria o fallas en la maquinaria de la cadena transportadora de electrones (Nicolson, 2014).

Senescencia celular: Las células se replican y a través una serie de eventos permiten su crecimiento y división por un proceso conocido como ciclo celular. Los

defectos en estos eventos pueden traer consecuencias devastadoras para la célula (Alberts, 2021). El ciclo celular consiste en fases denominadas interfase (G1, S, G2) y mitosis, estas fases están controladas por complejos de proteínas llamadas cinasas dependientes de ciclinas (CDKs) y ciclinas. Las primeras son reguladas por la fosforilación de residuos de treonina y tirosina, y su unión a ciclinas (Schafer, 1998). Los principales inhibidores de los complejos CDKs-ciclinas en las subetapas G1 y S de la interfase son las proteínas p16 y p21, que pertenecen a las familias de los inhibidores de CDKs: INK4 y Cip/Kip, respectivamente. En la subetapa G1 actúa p16 que se encarga de inhibir las proteínas CDKS e impiden que éstas se unan a las ciclinas, mientras que las proteínas p21 se unen a las ciclinas. Normalmente el factor de transcripción p53 induce la expresión de p21 (Schafer, 1998). p53 revisa constantemente la integridad del genoma de la célula y cuando detecta daño, interrumpe el ciclo celular para que este sea corregido (Israels, 2000). La senescencia celular es una característica del envejecimiento (López Otín, 2013), esta se presenta como un estado de arresto celular permanente como resultado de daños al ADN, disfuncionalidad en los telómeros, y alteraciones en la cromatina. Estos factores ocasionan una respuesta persistente de daño al ADN, ocasionando una actividad sostenida por p53, que también es el supresor de tumores. En consecuencia, se inhibe el ciclo celular y se mantiene el estado de arresto celular (Campisi, 2011). La enzima β-galactosidasa es usada como un marcador de senescencia. Actualmente se conocen dos mecanismos principales que inducen la senescencia celular: el envejecimiento de célula madre y el fenotipo secretor asociado al envejecimiento (SASP) (Campisi, 2011).

Agotamiento de células madre: las células madre le permiten a un organismo regenerar tejidos (Bongso, 2004) debido a su capacidad de diferenciación se renuevan a sí mismas y producen nuevas células hijas. Estas células regulan la capacidad proliferativa y la quiescencia, lo cual es un proceso fundamental para mantener las respuestas fisiológicas regenerativas y la supervivencia (Oh, 2014). Existen tres tipos de células en mamíferos: células de la línea germinal, células madre y células somáticas (Bongso, 2004). La división asimétrica es una

característica de las células madre somáticas (Post, 2019). Este tipo de división permite a las células proliferar y está controlada por señales intrínsecas y extrínsecas (Lin, 2008). Durante el envejecimiento diversos factores afectan el funcionamiento de las células madre, entre ellos se encuentran la acumulación de metabolitos tóxicos, especies reactivas de oxígeno el daño en el ADN y alteraciones en las vías de respuesta al daño del ADN, los cuales interrumpen la quiescencia de las células madre hematopoyéticas (HSC), y les ocasionan defectos en la capacidad de replicación, además de inducir senescencia o apoptosis. Además, defectos en la proteostasis puede traer consecuencias negativas para mecanismos como autofagia, por mutaciones en el gen ATG7 y la pluripotencialidad de las células madre hematopoyéticas; la senescencia celular también afecta el funcionamiento de las células madre, pues expresa citocinas proinflamatorias y proteínas como p53, p21 y p16INK4a. Debido a que las células madre residen en microambientes llamados nichos, las fallas en la comunicación celular producidas por el envejecimiento pueden ocasionar disfunciones en los nichos celulares (Oh, 2014).

Pérdida de la comunicación intercelular: la comunicación celular coordina el desarrollo, promueve la adaptación al ambiente y permite las funciones celulares de un organismo (Mittelbrunn, 2013). Durante el envejecimiento existen alteraciones en la comunicación celular que repercuten en el funcionamiento de procesos fundamentales de los organismos (Tan, 2021). La asociación del envejecimiento con la alteración de la comunicación intercelular se conoce como envejecimiento inflamatorio, este proceso es el resultado de la acumulación de tejido proinflamatorio dañado, un sistema inmune disfuncional y la propensión de las células a secretar citosinas proinflamatorias (López-Otín, 2013). Las células senescentes secretan factores SASP que puede afectar el microambiente celular e inclusive células lejanas vía paracrina. Los factores SASP consisten en componentes solubles como citosinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-8, IL-13, IL-18, TNF (Fator de Necrosis Tumoral); factores de crecimiento, quimiocinas y proteínas de matriz extracelular, las cuales inducen un estado crónico de inflamación (Tan, 2021). SASP es regulado principalmente por los factores NF-κB,

(factor nuclear κB regulado por el factor GATA4) y C/EBPβ y por el factor p38MAPK y por fragmentos de cromatina citoplasmáticos (CCFs) (Fafián-Labora, 2020).

CAPÍTULO II: El citoesqueleto y sus generalidades

II.I Citoesqueleto

La célula animal posee una red de proteínas filamentosas que forman una estructura conocida como citoesqueleto el cual proporciona el sostén a la célula y participa en el movimiento y división celular, además, permite la endocitosis y exocitosis (Blanchoin, 2013). El citoesqueleto está constituido por tres componentes: microtúbulos, filamentos intermedios y filamentos de actina. Los componentes del citoesqueleto tienen diversas funciones**,** forman redes dendríticas de actina del lamelipodio que genera la fuerza necesaria para el movimiento celular, participan en la formación de microtúbulos independientes que funcionan como estructuras de transporte, formación de filamentos intermedios capaces de promover o inhibir el movimiento celular y estabilizan a la célula cuando hay tensión (Hohmann, 2019). Entonces, debido a que el citoesqueleto participa en procesos regulatorios de las células, que involucran el cambio en la forma y adaptación de las células según diferentes comportamientos se le considera como una estructura dinámica (Alberts, 2002).

II. II Integridad tensional en el citoesqueleto

En 1998 Donald Ingber, mediante un modelo tridimensional, describió cómo cambia la forma de la célula según diferentes superficies, dado que, cuando el modelo era colocado sobre una superficie rígida, este se aplanaba y se expandía, en cambio, sobre una superficie elástica, se volvía más esférico. Ingber relacionó esta capacidad de las células con las estructuras de integridad tensional (Ingber, 1998; Sandoval, 2006). Debido a que éstas tienen la capacidad de ser mecánicamente estables por la forma en la que se distribuye el estrés mecánico y a la tensión existente (Ingber, 1998). El citoesqueleto tiene propiedades similares a las estructuras de integridad tensional ya que actúa como una red que transporta fuerzas mediante los microtúbulos, pues tienen la capacidad de soportar la

compresión (Sandoval, 2006). Fuller en 1961, definió que las estructuras de integridad tensional estabilizan su forma por tensión continua o integridad tensional (Ingber, 2003). Para explicar este proceso se ha propuesto el modelo de tensegridad celular que propone lo siguiente: el aparato contráctil de actomiosina genera tensión en conjunto con fuerzas que actúan sobre la membrana celular y fuerzas ocasionadas por la polimerización de filamentos de actina. Las estructuras de integridad tensional son mecánicamente estables dada la forma en la que se distribuye y balancea el estrés mecánico (Ingber, 1998). Existen dos categorías de estas estructuras, las Buckminster Fuller que son marcos hechos de amortiguadores rígidos los cuales soportan tensión o compresión, (figura 2), y están aquellas estructuras que se estabilizan mediante estrés, en las cuales los miembros que soportan la tensión son diferentes a los que soportan la compresión (figura 3). Por lo tanto, la célula es una estructura pretensada donde la tensión es soportada por los microfilamentos de actina y filamentos intermedios. Las fuerzas ejercidas sobre la célula son balanceadas por los microtúbulos y adherencias a la matriz extracelular (ECM), dado que ambas estructuras resisten la compresión (Ingber, 2003).

Figura 2. Domo geodésico Buckminster Fuller

Figura 3. Estructura de tensegridad.

II. III Organización general del citoesqueleto
Filamentos de actina

Los filamentos de actina también llamados microfilamentos de actina son especialmente relevantes porque permiten los cambios de forma en la célula. Estos se forman mediante la polimerización de monómeros globulares de actina que se organizan para formar estructuras como lamelipodios, filopodios, fibras de estrés, podosomas y adherencias fibrilares (Blanchoin, 2014). La unidad proteica que forma el filamento es un monómero globular de actina que pesa aproximadamente 42 kilodaltons (kDa) (Blanchoin, 2014). Esta proteína es la isoforma-γ de las 6 existentes en vertebrados (Blanco, 2002). Existen dos hendiduras en la estructura globular de la proteína la superior e inferior donde ambos dominios contactan. La hendidura superior está asociada a la unión de nucleótidos por la acción de los cationes Mg^{2+} y Ca^{2+} lo que afecta la dinámica de la polimerización, mientras que la hendidura inferior representa el principal sitio de acople de las proteínas de unión de actina. Los monómeros de actina se polimerizan en dímeros y trímeros mediante un proceso conocido como

nucleación, seguido de la hidrólisis de ATP que permite su unión a las subunidades (Domínguez, 2011; Blanchoin, 2014). El ATP se une a una velocidad constante de 6 μM^{-1} sec^{-1}. Después ocurre la formación de un oligómero, mediante la adición de una cuarta subunidad. Los oligómeros son más estables que las estructuras previas y, estos continúan alargándose a la misma velocidad que se alargan los filamentos (Pollard, 2016). Posteriormente ocurre la elongación que da paso a la formación de la actina F o el filamento de actina, el cual es una doble hélice (Domínguez, 2011) que posee dos extremos, uno positivo donde principalmente ocurre la polimerización y otro negativo donde ocurre la despolimerización (Megías, 2019), (figura 4). El extremo positivo es más activo pues se polimeriza a una tasa de 11.6 μM^{-1} s^{-1}. Esto quiere decir que puede ensamblar alrededor de 3000 subunidades por segundo llegando a una longitud de 10 µm en menos de 2 segundos (Blanchoin, 2014). Experimentos *in vitro* indican que los filamentos de actina son semiflexibles (Blanchoin, 2014). Existen más de 100 tipos de proteínas accesorias que ayudan a los filamentos a realizar acciones diversas y complementan su versatilidad (Megías, 2019).

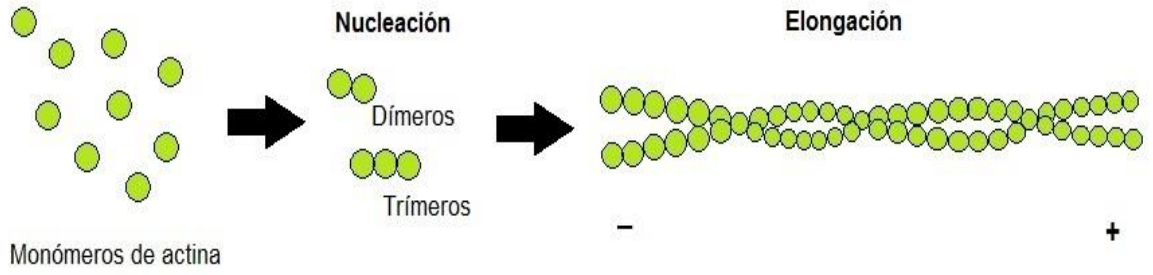

Figura 4. Polimerización de los filamentos de actina (Tomado y modificado de Janmey, 1999, y Cooper, 2000).

Las proteínas accesorias se pueden clasificar de acuerdo con su función de la siguiente manera: a) afectan la polimerización como profilina que favorece la unión de actina a filamentos preexistentes o timosina que evita la polimerización, b) afectan a la organización tridimensional proteínas como fimbrina o α-actinina que establecen puentes de filamentos de actina, c) provocan rotura y remodelación de los filamentos de actina, aquí se encuentran proteínas como cofilina, severina o gelsolina, d) mediadoras como tropomiosina, e) de anclaje (Megías, 2019).

Las proteínas que se desplazan a través de los microfilamentos de actina son las conocidas miosinas, cuya estructura consiste en dos cadenas pesadas con un dominio motor que se une con el filamento de actina y mediante la hidrólisis de ATP, mediante un cuello se encuentran unidas a dos cadenas ligeras que posteriormente forman una cola helicoidal. Estas proteínas se dividen típicamente en dos grupos: miosinas convencionales y no convencionales (Chantler, 2010).

II. IV Filamentos intermedios

Son componentes estructurales del citoesqueleto de las células eucariontes y, a diferencia de los microtúbulos y filamentos de actina, estos están conformados de diferentes tipos de proteínas, son de un tamaño intermedio, de un diámetro aproximado de 8 a 15 nm (Margiotta, 2016). Las subunidades proteicas que conforman a los filamentos intermedios son codificadas por al menos 70 genes (Hohmann, 2019).

La estructura básica de una proteína de filamento intermedio posee tres segmentos: una cabeza flexible con un dominio N-terminal, una parte central en espiral y un dominio C-terminal (Eldirany, 2020). Los filamentos intermedios se forman a partir de monómeros. La primera etapa es la formación de dímeros en donde dos cadenas polipeptídicas monoméricas se enlazan entre sí, originando un helicoide superenrrollado, posteriormente se organizan de manera antiparalela y forman un tetrámero y conformar un protofilamento, este, a su vez se une a otro tetrámero para formar un octámero (Cooper, 2000). Con la unión de cuatro octámeros se forma un filamento unitario largo (ULF) con un diámetro aproximado de 60 nm, en un proceso que es independiente de ATP o GTP (Hohmann, 2019) y la adición continua de estos filamentos unitarios forma a los filamentos intermedios (figura 5), (Goldman, 2008). Estos se clasifican en 6 grupos según su estructura, los cuales son I y II de queratinas ácidas y queratinas básicas, respectivamente que forman heteropolímeros pues están conformadas por más de 50 tipos de proteínas, estos grupos de filamentos se encuentran en células epiteliales, algunas queratinas se denominan rígidas y están involucradas en la producción de

estructuras como pelo, uñas y cuernos, por otra parte, existen queratinas blandas, las cuales son abundantes en el citoplasma de las células epiteliales, el grupo III que se subdivide en vimentina, desminas, proteína fibrilar glial ácida (GFAP) y periferina. Las primeras se expresan principalmente en fibroblastos, células de músculo blando, linfocitos (Cooper, 2000). Las desminas se expresan en células musculares y se asocia con los discos Z, la proteína fibrilar glial está formada por un sólo tipo de polipéptido y se expresa principalmente en astrocitos y células gliales (Megías, 2019), la periferina se expresa en neuronas del sistema nervioso periférico. En el grupo IV se encuentran tres diferentes proteínas de neurofilamentos: NF-L, NF-M y NF-H, conocidas cono ligeras, medias y pesadas, las cuales se encuentran principalmente soportando los largos axones de las motoneuronas, el grupo V se denomina de láminas nucleares pues se encuentran en el núcleo de la célula, en este grupo VI se encuentran los filamentos de nestina, los cuales se expresan durante el desarrollo neuronal y en células madre del sistema nervioso central (Cooper, 2000).

A pesar de que parece no estar involucrado en el movimiento celular, ya que sus principales aportes son a nivel estructural, provee de la fuerza mecánica a la célula (Cooper, 2000). Los filamentos intermedios siguen siendo estructuras dinámicas con funciones que intervienen en la apoptosis, migración, adhesión, e interacción con otros componentes del citoesqueleto (Hohmann, 2019), y transporte vesicular (Margiotta, 2016).

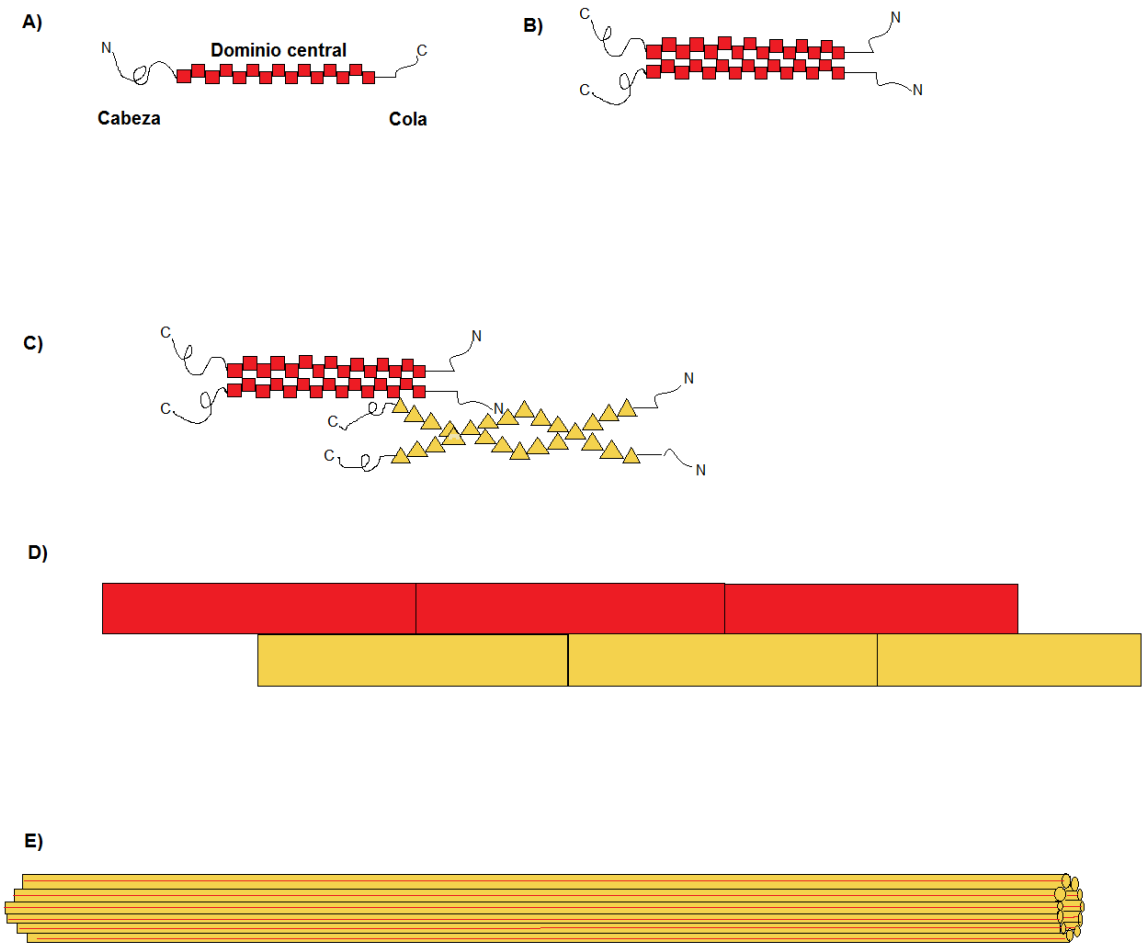

Figura 5. Polimerización de filamentos intermedios. A) Monómero con cabeza, dominio central y cola. B) Formación de dímeros superenrollado. C) Formación de heterotetrámeros a partir dos dímeros de polipéptidos que conforman un protofilamento. D) y E) filamento unitario largo conformado por diversas subunidades (ULF) con un diámetro aproximado de 60 nm y dependiente de ATP. (Tomado y modificado de Cooper, 2000).

II. V Microtúbulos

Los microtúbulos son una parte fundamental del citoesqueleto pues participan en tareas como la movilidad, así como la arquitectura y división celular (Chakraborty, 2020). Están conformados por una proteína llamada tubulina. Son los componentes más rígidos del citoesqueleto, que miden aproximadamente 25 nm de diámetro y están compuestos de una proteína llamada tubulina (Sacanelles, 2016). Su formación se da partir de la polimerización de monómeros de proteínas

conocidas como tubulina-α y β, que se alinean mediante enlaces no covalentes en protofilamentos, los cuales siguen una orientación, dado que un extremo llamado positivo pertenece a la tubulina-β y el otro extremo, conocido como negativo a la tubulina α donde predomina la despolimerización, por lo tanto el microtúbulo es una estructura polarizada y dinámica pues está constantemente polimerizando y despolimerizando en un proceso conocido como inestabilidad dinámica (Megías, 2019). Cada dímero de tubulina está unido a dos moléculas de GTP, cuando el dímero se une a un microtúbulo el GTP se hidroliza a GDP (Sacanelles, 2016). Cuando la velocidad de unión de los dímeros a la tubulina es mayor a la hidrólisis de GTP, se forma un conjunto de dímeros en el extremo más conocido como "caperuza de GTPs", por lo tanto, el microtúbulo crecerá en favor de ese extremo (Megías, 2019). La unión de GTP a la tubulina-α afecta la estructura de la proteína, mientras que la unión o hidrólisis de GTP a la tubulina-β regula la dinámica de los microtúbulos (Kristensson, 2021). Los microtúbulos se encuentran organizados por el centro organizador de microtúbulos (MTOC) (Hohmann, 2019).

II. VI Proteínas motoras: quinesina y dineína

Las proteínas motoras se mueven por pasos en una sola dirección y se encargan de transportar cargamentos celulares. A medida que las proteínas avanzan experimentan una serie de cambios conformacionales que constituyen un ciclo mecánico y que se conjugan con un ciclo catalítico. El ciclo mecánico da la energía que impulsa la actividad del motor y en el ciclo catalítico se une una molécula de ATP con el motor, se hidroliza el ATP y se libera ADP y Pi, estos dos ciclos en conjunto, mueven el motor unos 8 nm sobre el microtúbulo (Karp, 2011). En los microtúbulos se conocen dos principales familias de proteínas motoras (Sharp, 2000).

Quinesina

La quinesina es una proteína motora, mide aproximadamente 380 kDa (figura 6)**,** que consiste en un tetrámero que posee un dominio motor de aproximadamente 350 aminoácidos (Ali, 2020), donde se hidroliza ATP. Esta región se conecta mediante un cuello a dos cadenas pesadas que se entrelazan y forman un

helicoide, conocido como tallo, éste se une con la región de la cola conformada por dos cadenas ligeras y es aquí donde se unen los cargamentos celulares. El movimiento de la quinesina a través de los microtúbulos ocurre por un mecanismo conocido como “mano sobre mano” donde cada paso, de unos 16 nm, requiere de la hidrólisis de ATP, por lo que el movimiento de esta proteína es proporcional a la concentración de ATP. La quinesina está dirigida hacia el extremo positivo y tiende a mover vesículas y organelos hacia el exterior de la célula (Karp, 2011). Las quinesinas en células eucariontes participan en algunas actividades como movimiento de los cuerpos provenientes del aparato de Golgi, movimiento de mitocondrias, separación de los cromosomas, posicionamiento del núcleo, agrupamiento de los centrosomas y transporte de señales neuronales (Ali, 2020).

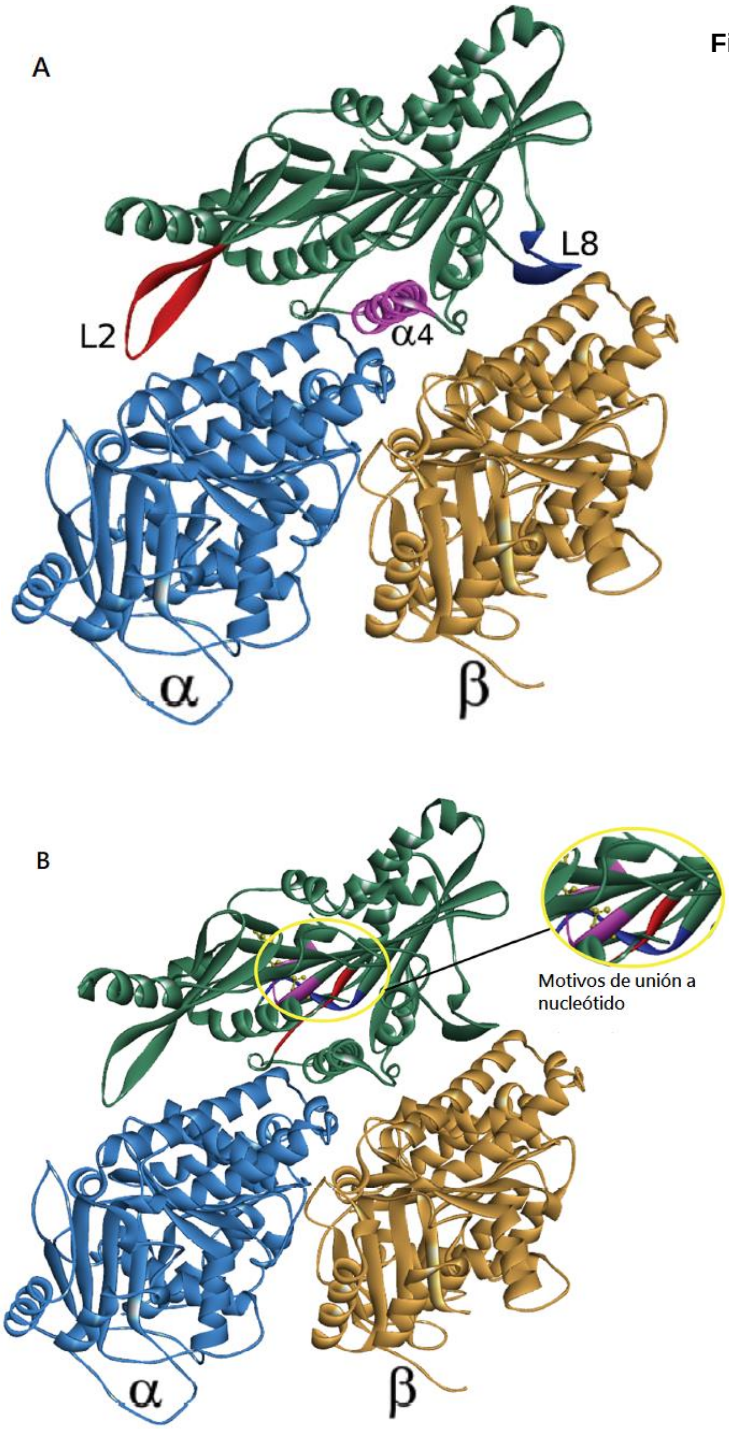

Figura 6. Estructura tridimensional de la proteína quinesina A) interfaz de unión a microtúbulos resaltada L2 (rojo), hélice α4 (rosa), L8 (azul). La interfaz está adaptada a la conformación curva de la α y β tubulina PDB: 5MIO (tomado y modificado de Claire et al., 2018). B) la ubicación del sitio de unión a nucleótidos se muestra dentro del óvalo amarillo.

Dineína

Se trata de una proteína de gran tamaño, pues mide aproximadamente, 1000 kDa, cuya estructura consiste en dos cadenas pesadas que conforman el dominio motor con proyecciones denominadas tallos, estos últimos, poseen un sitio de unión al microtúbulo. Mediante una estructura conocida como pedúnculo las cadenas pesadas se unen a las cadenas ligeras e intermedias. Las dineínas son proteínas motoras que se encargan principalmente de la generación de fuerza, posicionamiento del huso y movimiento de cromosomas durante la mitosis, además sitúan el aparato de Golgi y mueven organelos a través del citoplasma. Los cargamentos celulares se unen a las dineínas (figura 7) mediante un complejo proteico llamado dinactina y estos se mueven hacia el extremo menos del microtúbulo dirigidos hacia el interior de la célula (Karp, 2011).

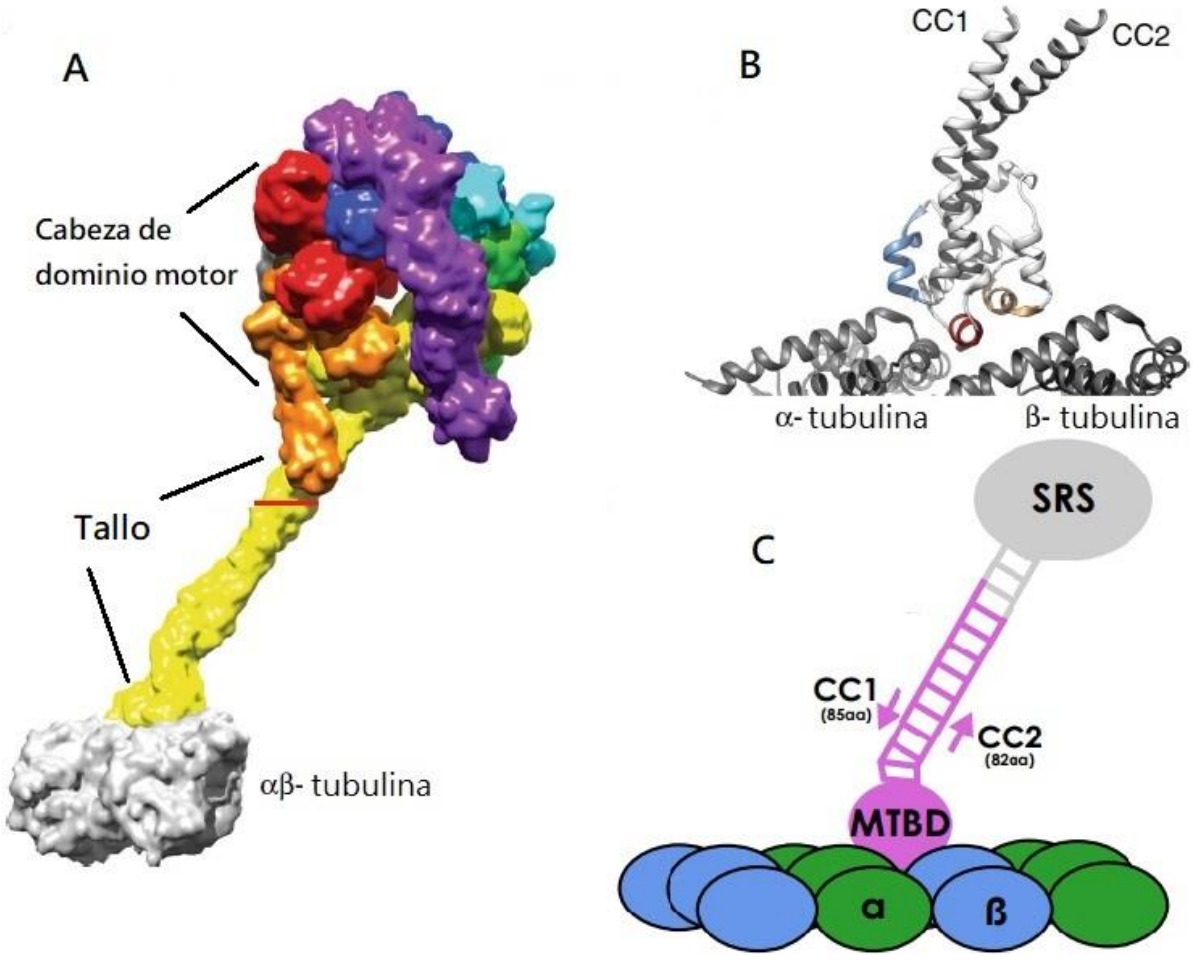

Figura 7. A) Estructura tridimensional de la dineína PDB: 3VKG. Con cabeza de dominio motor, tallo conformado por cadenas de aminoácidos unido a α y β tubulina (tomado y modificado de Rao, et al., 2019). B) Estructura tridimensional de la dineína PDB: 3J1U. Señalando H6, H1, H3, que es el dominio motor (tomado y modificado de Rao, et al., 2019). C) Esquema del sitio de unión a la dineína (tomado y modificado de Lacey, 2019).

II. VII Citoesqueleto en la dinámica celular

Los microtúbulos y la actina tienen un papel fundamental en el transporte intracelular mediante vesículas y la movilidad de organelos. Los microtúbulos son estructuras que funcionan como vías para el desplazamiento de vesículas, con la participación de dineínas y quinesinas. La actina contribuye a la movilidad de vesículas, pues sirve como una vía para proteínas motoras como miosina y la polimerización de actina impulsa las vesículas. Existe una fuerte actividad de polimerización de la actina mediada por la activación de los complejos Arp2/3 en los sitios de ensamblaje de vesículas donde participa la clatrina, cubierta de las vesículas. La polimerización de actina también recluta a las proteínas accesorias Sla2p y Pan1p, las cuales, también reclutan a clatrina. La proteína Hip1R une a la clatrina al dominio C-terminal presente en la actina (Hehnly, 2007). Los microtúbulos son necesarios para el posicionamiento del aparato de Golgi y el transporte vesicular, pues mediante las proteínas motoras dineína (presente en el extremo menos) y quinesina (presente en el extremo más) participa en el transporte retrogrado y anterógrado, respectivamente. También, ARF1 impulsa la polimerización de actina cuando se encuentra cerca de la membrana del aparato de Golgi, la activación de ARF1 recluta a la proteína Cdc42 que interactúa mediante la unión a la subunidad γ-COP del complejo COPI y permite la formación de vesículas de las membranas del aparato de Golgi, a su vez, Cdc42 tiene actividad regulatoria sobre ARF1 (Hehnly, 2007). Las proteínas de los filamentos intermedios también desarrollan una tarea dentro del transporte vesicular, como es el caso de queratina 8 que participa en la formación de autofagosomas, vimentina que participa en la inhibición de la fusión de vesículas endocíticas durante la mitosis, posicionamiento de los compartimentos lisosoma-endosoma, y también participa en el transporte interno de glucolípidos, La proteína GFAP da dirección al movimiento de las vacuolas y participa en la movilidad dependiente de endosoma-

lisosoma, periferina y NF-L que participan en el transporte lisosomal, desmina participa en la distribución lisosomal (Margiotta, 2016).

El citoesqueleto, recibe, integra y transmite señales intracelulares y extracelulares y hay una constante interacción entre este y la membrana plasmática. Existen dos mecanismos principales de regulación de la actividad de actina en la membrana plasmática, que son: 1) los lípidos fosfoinosítidos que estimulan o inhiben la actividad de los monómeros de actina y (2) la modulación de la polimerización de actina mediante proteínas asociadas a la membrana, GTPasas, y por la unión de factores de ensamblaje a la membrana (Benzanilla, 2015).

El mecanismo de la fostafitilinositol 4,5-bifostato (PI [4,5] P_2) regula la actividad de las proteínas de unión a actina (ABP), e inhibe las proteínas que catalizan la despomilerización: gelsolinas, cofilinas o factor de despolimerización de actina (ADF) (Senju, 2017). La regulación de la actividad de la actina por los fosfoinositidos ocurre mediante tres mecanismos que controlan la nucleación en el extremo (+) de los filamentos de actina, estos son:

- PIP_2 activa proteínas de la familia WASP que conllevan al complejo Arp2/3 a permitir la nucleación y ramificación de los filamentos de actina.
- Los fosfoinositidos disocian las proteínas CapZ del extremo (+) lo que permite la polimerización de los filamentos de actina.
- Las proteínas de corte como las pertenecientes a la familia de la gelsolina y cofilina son inhibidas por los fosfoinositidos para favorecer la polimerización (Yin, 2003).

Y fostatidilinositol 3, 4, 5-trifosfato (PI [3, 4, 5] P_3) que regula la actividad de Rho GTPasas (Senju, 2017).

CAPÍTULO III: Envejecimiento en citoesqueleto de levaduras

III.I Citoesqueleto: filamentos de actina

El citoesqueleto de actina en levaduras conforma principalmente tres estructuras los parches corticales, las fibras de actina y el anillo contráctil. Las dos primeras participan en tareas que están relacionadas con el envejecimiento. La polimerización de los parches corticales es necesaria para funciones celulares como endocitosis, vías de señalización en respuestas al ambiente y respuestas al estrés oxidativo. Por otro lado, la polimerización de fibras de actina está vinculada con tareas como herencia mitocondrial y de factores antienvejecimiento, retención de proteínas dañadas, fisión y función mitocondrial (Amberg, *et. al,* 2011). Finalmente, el anillo contráctil de actina participa durante la división celular y, en conjunto con las proteínas motoras de miosina interactúan con el *septum* donde se forma la barrera de difusión para separar los componentes de célula madre e hija (Smethrust, *et al.*, 2014). El estrés y el agotamiento de nutrientes en la célula produce la despolimerización de los parches de actina y la disminución de la prominencia de las fibras de actina (Amberg, *et. al,* 2011).

Las proteínas motoras del anillo contráctil de actina interactúan con las septinas que forman parte del anillo de septina. Cuando la célula se enfrenta a condiciones de estrés ocurren deficiencias en la colocación del anillo contráctil de actina, lo cual demora la citocinesis. También se produce el desplazamiento del anillo de septina del cuello de la célula hija, hacia otro sitio, a una cicatriz de división. Eso se conoce como una respuesta de la célula para asegurar la herencia del retículo endoplasmático (RE). Este mecanismo mediado por septinas transfiere los remanentes citocinéticos al sitio de división previa y asegura que la célula hija herede el RE y sus componentes. El desplazamiento del anillo de septinas involucra proteínas como Slt2 que es una quinasa ligada a la actividad de actina, la cual ayuda a polarizar al citoesqueleto hacia la cicatriz de replicación previa y asegura la herencia de los componentes celulares, además participan otras proteínas de polarización del citoesqueleto como Bni1 (Chao, *et al.*, 2019). Este último proceso ocurre durante la división celular y es conocido como polarización del citoesqueleto (Bi y Park, 2012).

III.II Despolimerización de actina

La función del citoesqueleto decae con la edad y con ello la polimerización de filamentos y la cantidad de actina (Sing, 2022). Los filamentos de actina son ensamblados por el complejo Arp2/3 con ADP se disocian a mayor rapidez mientras más envejecen, estos también son más sensibles a la presión mecánica y se disocian (Pandit, 2019). La despolimerización del citoesqueleto de actina es realizada por las proteínas ADF/cofilinas cuyo dominio ADF-H está presente en diversas células eucariontes. En las levaduras *S. cerevisiae* y *S. pombe* sólo existe una isoforma. Las ADF/cofilinas promueven desensamble de la actina-F, a su vez que la cofilina recorta la actina envejecida de los extremos de polarización (Pokkula, 2011). Este proceso también depende de modificaciones postraduccionales como la acetilación de la molécula por N-acetiltransferasas. La ausencia de esta modificación postraduccional ocasiona errores en la polarización del citoesqueleto y despolarización de los filamentos de actina. Su sobreexpresión también conduce a un engrosamiento de los filamentos y una disfunción de estos (Drazic, 2018). Las células renuevan los filamentos de actina a través de mecanismos que desensamblan redes envejecidas. La organización estructural de actina regula la actividad de ADF/cofilina que marca a los filamentos y los mantiene en un estado de pre-desensamble. La regulación es dependiente de la cantidad de ADF/cofilina unida al filamento de actina. Cuando el filamento presenta N<23 se mantiene una condición de pre desensamble, N=23 produce estrés mecánico y corta los filamentos por sí sola, con N>23 la acción conjunta de ADF/cofilina con proteínas como Aip1 desensamblan los filamentos viejos (Gressin, *et al.,* 2015).

Asimismo, mediante un análisis de transcriptómica desarrollado por Sing y colaboradores, se identificaron 18 genes vinculados con el funcionamiento de actina, de entre los cuales se reconoció uno nuevo llamado YKL075 que codifica para la proteína moduladora de actina, envejecimiento y nutrientes (AAN1). Con su expresión disminuye la función de la actina y con la deleción de este incrementa la estabilidad y abundancia de los filamentos de actina, la función mitocondrial, asimismo, la esperanza de vida de la célula. La proteína regula el

metabolismo de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) esto promueve la función del cable de actina y el control de calidad mitocondrial (Sing, 2022). Las mutaciones en genes de proteínas que conforman el citoesqueleto de actina activan mecanismos de señalización de caspasas (Sukhanova, 2012). Mediante experimentación, la expresión de proteínas de la familia p53 en levaduras incrementa la expresión de actina y la despolarización del citoesqueleto, también las alteraciones en las vías relacionadas con la función citoesqueleto de actina requieren de la expresión del gen MCA1. Esto ha demostrado provocar la muerte celular (Falcone, 2016).

La exposición a radiación ionizante en células produce daños en el citoesqueleto de actina y mutaciones en el ADN. En estas condiciones de estrés se forman ROS en la célula, lo que produce agregados de cuerpos de actina y despolimerización de filamentos. Si las células de *S. cerevisiae* se encuentran en meiosis y son expuestas a radiación ionizante el movimiento de los cromosomas se detiene debido a que este es dependiente de la actividad de los filamentos de actina. Asimismo, disminuye la esporulación producto de los errores en el citoesqueleto de actina. Estos efectos causados por las ROS pueden ser tratados con agentes antioxidantes (Illner, 2013).

III. III El citoesqueleto ante el estrés: agregación de actina

La célula forma cuerpos de actina que funcionan como reservorios. Sin embargo, cuando esta envejece, los reservorios pueden inducir espontáneamente la apoptosis (Amberg, *et. al,* 2011). Las células de *S. cerevisiae* en fase estacionaria, requieren de un citoesqueleto dinámico para el funcionamiento mitocondrial y de mecanismos como la autofagia. Las células con agregados de actina muestran una reducción en la esperanza de vida, disfunción mitocondrial y en autofagia y endocitosis (Vasicova, *et al.*, 2015). Mutantes que han sido modificados con la deleción del gen *GUP1*, que es importante para la dinámica del citoesqueleto de actina, han mostrado que conduce a la reducción de la esperanza de vida celular, la falla de procesos apoptóticos de la célula y a la muerte por necrosis (Tulha, 2012).

III. IV Agregación de proteínas y formación de inclusiones

Un signo característico del envejecimiento es la acumulación de agregados proteicos dentro de la célula, provocando que se interrumpan procesos dependientes de actina como la activación de vías de señalización en respuesta a estrés e inducción de apoptosis (Amberg, *et. al,* 2011). Los agregados de proteínas relacionados la proteína de choque términico, Hsp104, no fueron efectivos como marcadores de envejecimiento tanto en condiciones favorables como de estrés, pues se forman en células envejecidas y jóvenes (Nakaoka, *et al.*, 2017). Hsp104p es una disgregasa que se une a las proteínas mal plegadas y promueve su plegamiento, cuando esto no ocurre los agregados son dirigidos hacia los depósitos de proteínas insolubles (IPOD). La deleción de esta produce defectos en la división asimétrica de proteínas durante el estrés. La desestabilización del citoesqueleto resulta en la agregación de Hsp104p y de agregados de la enfermedad de Huntington. La carencia de Sir2p, que es una proteína necesaria para la polarización y elongación de los filamentos de actina se relaciona con agregados de proteínas. La deleción en el gen de la proteína Sir2p produce la formación prematura de ADN circular extracromosómico (ERCs) lo que incrementa las tasas de recombinación y disminuye la esperanza de vida (Higuchi-Sanabria, 2014). Sir2p y la proteína Hsp104, se relacionan con la herencia asimétrica de proteínas oxidadas de la célula madre a la célula hija. Sir2p está asociado con la polimerización del citoesqueleto de actina, por lo que parece que existen genes que regulan la herencia asimétrica de agregados de proteínas oxidadas. Existe una red de interacción genética de Sir2p que es esencial para la segregación de proteína materna. Los productos de estos genes se vinculan con componentes del citoesqueleto de actina como Myo2 y Cdm1 y también participan en el tráfico de ER a Golgi (Song, *et al.*, 2014). La proteína Htt103 está asociada a la enfermedad de Huntington forma proteínas que requieren de un mecanismo que está ligado a las fibras de actina, mediante las proteínas Myo2 y Cdm1 también interactúa con los microtúbulos, así como el tráfico de ER al aparato de Golgi. Sin embargo, son distintas las rutas vías para la formación de agregados de Hsp104 y de Htt103Q (Song, *et al.*, 2014). La segregación asimétrica de proteínas requiere

de la expresión del gen Sir2p, que es esencial para la longevidad de las células. La interrupción en la expresión de este gen reduce la segregación de proteínas, disminuye la vida útil de las células hijas e incrementa la cantidad de ROS (Soares, 2014).

Las proteínas mal plegadas son colectadas y procesadas por vías celulares y depositadas en estructuras conocidas como cuerpos Q. La formación de estos incrementa durante el estrés proteotóxico (Escusa-Toret, *et al.*, 2013). La proteína sHsps regula la agregación de proteínas dentro de la célula, interactúa con sustratos tempranos de proteínas mal plegados y los regresa a su estado principal para volver a ser utilizados. Su actividad es posible gracias a las chaperonas dependientes de ATP Hsp70 y Hsp100. La primera deposita las proteínas mal plegadas en vesículas llamadas CytoQs, ambas se encargan de llevar proteínas mal plegadas y sustratos de proteínas a estas vesículas durante la inducción de estrés por calor. Con la participación de la proteína Vac17, las vesículas CytoQs se unen a las proteínas motoras Myo2 y son transportadas a través de los filamentos de actina, pero durante el estrés por calor, tanto Myo2 como Vac17 sufren afectaciones por lo que el tráfico vesicular se ve alterado y en consecuencia se ocurre la agregación de proteínas (Mogk, 2017). Las familias de proteínas de choque térmico Hsp60, y de chaperonas Tcp-1 del complejo T, tienen un papel importante en funcionamiento de filamentos de actina y microtúbulos. En mutantes de Tcp-1 sensibles al frío se presentaron estructuras defectuosas del citoesqueleto, debido a que existen afectaciones en la polimerización de actina y tubulina (Sarkar, 2011). Asimismo, existe evidencia de que el factor de iniciación de la traducción eIF3a/Rpg1 forma agregados bajo condiciones de estrés (Senohrabkova, et al., 2019).

La formación de estas vesículas permite que sólo se concentren los agregados en una célula hija en vez de dos. Los agregados de proteínas se depositan en vesículas de control de calidad juxtanucleares (JUNQ) e IPOD, los cuales no se difunden libremente dentro del citosol (Paoletti, 2016). Las proteínas que serán reutilizadas se dirigen hacia lo que se conoce como focos de estrés (SFs) llegan

ahí desde el IPOD. Se han descubierto vías de formación de inclusiones de proteínas en las levaduras *S. cerevisiae.* Y que poseen un "código" similar al de los organelos, lo que puede representar que estas, en vez de tener un efecto nocivo, poseen una función determinada dentro de la célula que ayuda en tareas como control de calidad de ARN, respuestas antiestrés y rejuvenecimiento celular. Las proteínas mal plegadas viajan a los compartimentos JUNQ y IPOD a través del citoesqueleto de actina y microtúbulos. Durante la división asimétrica estas inclusiones también se quedan en la célula madre debido a la acción del citoesqueleto JUNQ se queda en la membrana nuclear y IPOD en la membrana vacuolar. Las proteínas que pertenecen a los gránulos acumulados son objeto de mutaciones que propician el envejecimiento. Cuando la célula se expone al estrés la capacidad dinámica y de degradación de estas inclusiones decae, lo que representa la acumulación de proteínas mal plegadas y de la chaperona Hsp104, por lo tanto, de su capacidad degradadora (Amen, 2014). En mamíferos la herencia asimétrica de las inclusiones JUNQ y la herencia de los cuerpos de estrés es mediada por la vimentina de los filamentos intermedios (Ogrodnik, *et al.*, 2014).

Los peroxisomas en levaduras son transportados a través de las fibras de actina por la proteína motora Myo2. La proteína de membrana peroxisomal Inp2 interactúa con las proteínas motoras Myo2, durante el transporte de peroxisomas. Las deficiencias de Inp2 en la célula reducen el transporte de peroxisomas de la célula madre a la célula hija, mientras que la sobreexpresión ocasiona la herencia total de peroxisomas. El mismo efecto ocurre con la ausencia y sobreexpresión de la proteína Inp1 de unión al RE (Neuhaus, *et al.*, 2016). La acumulación de proteínas mal plegadas en el RE ocasiona estrés en este organelo y una condición denominada estrés del retículo endoplasmático. Esto repercute directamente en la función del citoesqueleto de actina. IRE1α es una serina/treonina proteína-quinasa y endoribonucleasa capaz de iniciar programas de adaptación. IRE1α en conjunto con la proteína filamina A que es un factor de reticulación de actina implicado en la función del citoesqueleto. Son capaces de regresar y controlar la dinámica del

citoesqueleto producido por el estrés por acumulación de proteínas en el RE (Urra, 2018).

Algo importante es que durante la herencia asimétrica de agregados existe un componente físico. La cantidad de agregados transmitidos a la célula hija depende de la diferencia entre el tamaño del brote de la célula madre. El reducido tamaño del brote en comparación con la célula madre alberga pocos agregados, cuando la célula crece estarán en menor concentración. A través de las generaciones se da el rejuvenecimiento replicativo (Paoletti, 2016). En trabajos previos se ha dicho que la herencia asimétrica de agregados de proteínas es un fenómeno de difusión pasiva, y que este proceso es realizado en el citoesqueleto de actina mediante transporte retrógrado y controlado por Bni1p. Sin embargo, la investigación de Zhou en 2011 mediante marcaje de la chaperona Hsp104 con GFP (proteína verde fluorescente), y videomicroscopía demostraron que los agregados experimentan una “caminata” aleatoria (Zhou, 2011). A pesar de este trabajo, se continúan estudiando la agregación de proteínas, por lo que es probable que los mecanismos de agregación pasivos sean insuficientes para indicar la actividad de agregación de proteínas, por lo que es muy probable que exista un mecanismo de control activo durante la segregación de agregados (Andrade-Restrepo, 2017).

III. V División asimétrica y citoesqueleto

La división celular asimétrica es un proceso que diferencia la expectativa de vida de las células donde los componentes celulares son heredados de forma diferencial de célula madre a célula hija. El proceso inicia con el establecimiento de la polaridad celular y el sitio de gemación (Higuchi-Sanabria, 2014). Durante este proceso, ocurren tres eventos principales: rotura de la simetría celular, establecimiento de polaridad y generación de un polo anterior y un posterior por lo que la división celular es polarizada (Yang, *et al*., 2022). La célula madre se divide y retiene componentes celulares envejecidos: agregados de proteínas, ADN extracromosómico reciclado, mitocondrias con bajo potencial de membrana, vacuolas con pH incrementado, mientras que hereda los recién sintetizados a la célula hija (Klecker, 2020). Las proteínas relacionadas con actina Sir2p y Hsp014

influyen en la vida útil de la célula. El citoesqueleto de actina es un regulador de la división asimétrica y del rejuvenecimiento replicativo. Sir2p regula la polimerización de actina, por lo tanto, el transporte anterógrado de factores del envejecimiento como mitocondrias, vacuolas y agregados de proteínas. Sin embargo, estos no se quedan exclusivamente en las células madre, sino también se transfieren a las células hijas. Las células pierden la capacidad de herencia asimétrica debido a fallas en las funciones de la proteína motora Myo2 del citoesqueleto de actina, por lo que los agregados de proteínas se reportan tanto en las células madre como en las hijas. La herencia asimétrica en levaduras es realizada por proteínas que mueven agregados de proteínas a través de los filamentos de actina mediante proteínas chaperonas Hsp104p (Soares, 2014). La agregación está potenciada por la disponibilidad limitada de las proteínas Hps70 y Hps140 (Senohrabkova *et a*l., 2019). La deleción de Sir2p produce la disminución de actina, y la tasa de transporte anterógrado de agregados proteicos, vacuolas y mitocondrias, por lo que la célula hija hereda los componentes que propician el envejecimiento en consecuencia, disminuye la esperanza de vida replicativa de la célula (Pattabiraman, 2014). Una célula es capaz de dividirse de 20 a 30 veces antes de morir y cuanto más longeva disminuye su capacidad de dividirse asimétricamente. Las mutaciones en el gen ATP2 produce la pérdida de edad asimétrica entre célula madre e hija, por lo que se acumulan mitocondrias disfuncionales y senescencia (Klecker, 2020).

De los 413 genes asociados al envejecimiento en levaduras 138, es decir, el 33% de ellos se relacionan con procesos de polarización. Cuando en la división celular se forma el anillo de proteínas de unión GTP septinas en el cuello del brote, este impide la entrada a la célula hija de factores de envejecimiento. Las células que carecen de la proteína BUD6 septina, y que tienen mutaciones en el polarisoma en proteínas como formina BNI1, BEM1, RVS161, la proteína de multiresistencia a drogas (MDR) permiten la entrada de agentes proenvejecimiento, lo que reduce la esperanza de vida replicativa de la célula hija (Budovsky, 2011).

III. VI Mitocondria y citoesqueleto de actina

El transporte de mitocondrias es realizado por el citoesqueleto a través de los filamentos de actina. La unión de la mitocondria al filamento ocurre por la acción de un complejo de unión conformado por tres proteínas de membrana mitocondriales (Mdm10p, Mdm12p y Mmm1p), estas, además participan en la estabilidad del ADN mitocondrial (ADNmt). La pérdida este complejo elimina el transporte antero-retrogrado, además, compromete la estabilidad del ADNmt en respuesta al estrés térmico. Los productos de los genes de autofagia de mitocondrias ATG9 y ATG11 de levaduras requieren del funcionamiento del citoesqueleto, ya la ausencia de estos conlleva a la disminución de la vía de señalización de las vacuolas. El complejo Arp2/3 encargado de la polimerización de actina participa en la regulación de ATG9 y de la autofagia. Este complejo polimeriza filamentos de actina y mediante las proteínas accesorias Puf3p y Jsn1p se une al complejo mitocondrial de Mdm10p, Mdm12p y Mmm1p. La pérdida de los genes de Puf3p y Jsn1p repercute en la morfología, y movimiento mitocondrial. También, la pérdida de las proteínas motoras Myo2p y de McL1p conlleva a la pérdida del movimiento anterógrado y la reducción de la herencia del ADNmt (Amberg, *et. al,* 2011). La disminución de la actividad de actina durante el envejecimiento está relacionada con la despolarización de la membrana mitocondrial y la producción de ROS por vía apoptótica, lo cual conduce a la muerte celular. Sin embargo, el incremento en la actividad de la actina por la deleción del gen codificante para la proteína Scp1 altera el potencial de membrana mitocondrial mediante apertura y cierre de canales, esto reduce la generación de ROS, a su vez que extiende la vida y la esperanza replicativa (Banerjee, *et al.,* 2019). También, el tamaño de las mitocondrias disminuye en las células madre a medida que envejecen. La maquinaria de división mitocondrial es esencial para la división celular asimétrica, y sus afectaciones como la deleción de genes MFB1, *MMR1* (también sobreexpresión) o YTP11 y mutantes de Myo2 alteran la maquinaria y disminuyen el potencial replicativo y esperanza de vida celular (Klecker, 2020). Los errores en la vía Ras repercuten en la expresión de proteínas que protegen a la célula del estrés oxidativo, en consecuencia, ocurre la disfunción

mitocondrial por aumento de ROS en la célula. Existe relación entre reguladores del envejecimiento como Ras, Tor1 y Sch9 y la actividad de actina. Asimismo, la disminución de la proteína de ensamblaje de citoesqueleto Sla1 reduce el tiempo de vida de la célula (Banerjee, *et al.,* 2019).

En levaduras la selección del sitio de gemación lleva a la activación de las proteínas Bud1p/Rsr1p, las cuales promueven la polarización del citoesqueleto hacia el sitio seleccionado para la gemación. Esta acción recluta a Cdc42p al sitio de selección y comienza la polimerización del citoesqueleto de actina en el sitio, con ello el anclaje de todos los componentes celulares necesarios al sitio de gemación. Los filamentos de actina permiten la segregación mitocondrial de las células en división, mediante dos procesos: 1) transporte preferencial de mitocondrias con alto funcionamiento de la célula madre a la hija, 2) transporte del factor Mmr1p que ancla y retiene las mitocondrias de mayor funcionamiento en la yema. La capacidad del citoesqueleto de transportar estos cargos celulares hacia el sitio de gemación, y su potencial de polarizarse decae con el envejecimiento (Yang, *et al*., 2022).

Las mitocondrias tienen un papel importante en la retención de agregados de proteínas mitocondriales y del citosol mediante el compartimento intramitocondrial de control de calidad de proteínas (IMiQ) localizado cerca del núcleo celular. Estos compartimentos se activan durante la exposición a estrés proteotóxico y se quedan en la célula madre durante la división celular. Por otra parte, las proteínas mal plegadas del citosol pasan del RE a la superficie mitocondrial. Las mitocondrias se unen a la corteza celular de las células madre y evitan la herencia de agregados de proteínas. La sobreexpresión de Myo2 mutante evita que los agregados de proteínas lleguen a la membrana mitocondrial (Klecker, 2020). Durante la división celular se heredan las mitocondrias con menor cantidad de ROS y mayor potencial de membrana de células madre a células hijas, esto ocurre a través del citoesqueleto de actina (Yang, *et al*., 2022). La nicotiamida-adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa de levaduras (Yno1p) es una proteína que participa en la generación de ROS extramitocondriales, apoptosis y en la

formación de los filamentos de actina. La sobreexpresión lleva a la producción de ROS ocasionando apoptosis dependiente de caspasas (Yca1). La deleción de Yno1p produce la resistencia a estímulos apopóticos y, por su relación con el citoesqueleto hipersensibilidad a wiskostatina y latrunculina B (Rinnerthaler, *et al.*, 2012). El mecanismo de eliminación de ROS de las células hijas utiliza el citoesqueleto de actina y la proteína Sir2p para regular el envejecimiento. La actina está involucrada en la segregación de mitocondrias y mecanismos de desintoxicación de ROS en células recién formadas. La acumulación de mitocondrias dañadas y la imposibilidad de eliminarlas está ligada a alteraciones en la integridad del citoesqueleto ya que la actina está directamente influenciada por la carga oxidativa de la célula (Amberg, *et al.* 2011). La desregulación en el proceso de óxido-reducción durante la determinación de polaridad celular tiene un papel principal en el envejecimiento y la senescencia celular, especialmente si está vinculado con el citoesqueleto (Soares, 2014). El envejecimiento está asociado con la desorganización del citoesqueleto de actina debido a la acumulación de ROS, la activación de la vía de señalización Ras/cAMP (Martin, *et al.,* 2013). Isc1p cataliza la hidrólisis de esfingolípidos, tiene funciones importantes en el mantenimiento de función mitocondrial, la esperanza de vida y la resistencia al estrés oxidativo, osmótico y por calor. La activación de las ceramidas y la pérdida de Isc1p conducen a la activación de Hog1p (cuya función se asocia a p38 y a JNK en mamíferos), este disminuye la sensibilidad al estrés oxidativo además compromete la integridad de la pared celular, además, se asocia con la disfunción mitocondrial y al aumento en la producción de ROS, daño por estrés oxidativo (Barbosa, 2012).

III. VII Microtúbulos y división asimétrica

Lo que en eucariontes superiores se conoce como centros organizadores de microtúbulos (MTOC), en levaduras recibe el nombre de cuerpos polares del huso (SPBs). Estos son heredados de forma asimétrica de la célula madre a la hija. Las estructuras jóvenes se quedan en las células madre, mientras que las estructuras viejas se transmiten a las células hijas manteniendo su funcionamiento y rejuvenecimiento. La inversión experimental de este proceso ha demostrado

acelerar el envejecimiento celular. Los SPB transmitidos varían en cuanto a composición de proteínas, tamaño y función. La herencia asimétrica de microtúbulos mantiene los niveles de Sir2p y del factor de distribución mitocondrial Mfb1, coadyuvando a la integridad celular. Los fallos acumulados ocasionan la retención de los agregados proteicos y mitocondriales (Manzano-López, *et al.,* 2020). La herencia asimétrica de los SPB requiere de la actividad de la proteína de ciclo celular Cdc5 mediante la interacción con las proteínas Spc27 durante la metafase y Kar9. La primera es fosforilada por Cdc5 y participa en la nucleación de microtúbulos, además, asegura la herencia de los SPB. La segunda es transportada por los microtúbulos hasta unirse a Myo2, la cual viaja también a través de los filamentos de actina y ancla los microtúbulos de los viejos SPB a la corteza de la célula hija, asegurando que los viejos SPB puedan ser heredados a la célula hija. La función de Kar9 también depende de las modificaciones postraduccionales que realiza Cdc5. La deleción de Cdc5 inhibe la función de Spc27 y Kar9 y produce una herencia aleatoria de los SPB (Matellán, 2020). Cdc7 es otra proteína reclutada durante la herencia asimétrica de los SPB y aparece en un 65% de las células viejas (Anda, 2021).

Existen mecanismos moleculares que le permiten a la célula reconocer y diferenciar los SPB envejecidos de los jóvenes, con el fin de heredarlos diferencialmente. Este proceso es regulado por proteínas de la red de herencia del huso (SPIN) y por la red de salida mitótica (MEN), las cuales requieren de la actividad de cinasas. El primero marca los SPB preexistentes como viejos mientras que MEN identifica estas marcas y modifica la orientación de los SPB. Durante la mitosis cada SPB se divide en dos y el joven es retenido en la célula madre y viejo es heredado a la célula hija. MEN regula la segregación de Kar9 a la célula madre (Lengefeld, *et al.*, 2018).

Durante la división celular, el huso mitótico posee dos polos que permiten la división del material genético en ambas células. La mutación del gen Cut7, codificante para una quinesina, propicia la formación de un solo polo del huso mitótico durante la división celular, lo que conduce a la muerte celular. Sin

embargo, la deleción del gen dri1 que codifica para una proteína de unión a microtúbulos, desarrolla un papel regulatorio en el ensamble del huso mitótico y la respuesta al estrés debido a su capacidad de regulación postranscripcional por sus distintos sitios de unión a ARN e interactúa con los transcriptos de la heterocromatina, además, promueve la unión de la proteína Klp2 en microtúbulos, regularizando su actividad y propiciando la formación de husos bipolares (Yukawa, 2021).

III. VIII Restricción calórica

En levaduras que no se dividen, la restricción calórica extrema permite que la célula sobreviva en fase G1 prolongada, esto se sabe por la distribución que tiene la actina F dentro de la célula. Su actividad está ligada al ciclo celular y esta tiene una disminución en la polarización del 27% al 2 % cuando se induce la restricción calórica extrema (Bisschops, 2016).

La restricción calórica ayuda a prevenir el envejecimiento promoviendo la segregación de factores de envejecimiento (Anda, 2021). En *S. cerevisiae* la inanición o escases de fósforo produce una disminución en las funciones de citoesqueleto: organización de los organelos, transporte intracelular (proteínas, vesículas, vacuolas, endosomas) y el SPB. Además, de una disminución en la organización mitocondrial, y en el ensamble del complejo de la cadena respiratoria, la señalización de proteínas. También en la modificación y organización de la cromatina. La inanición por leucina produce una disminución en el tiempo de vida de *S. cerevisiae* pues de los 6 a 15 días que vive en promedio la reducción de su esperanza de vida llega hasta sólo 27.7 horas, además de una disminución en las funciones de citoesqueleto transporte de vacuolas, y crecimiento de filamentos, y en la reproducción celular (Gresham, et al, 2011; Parrella, 2008).

La restricción calórica ha sido investigada como un mecanismo externo capaz de extender la vida útil de las células, tiene una duración limitada antes de que la célula entre en fase estacionaria. Existe una correlación negativa mientras más tiempo transcurre disminuye la expresión de genes involucrados con la

organización del citoesqueleto y genes asociados a proteínas motoras de citoesqueleto de actina y microtúbulos, regulación del ciclo celular, establecimiento de la polaridad celular y la herencia mitocondrial (Choi, 2013).

III. IX Vías de señalización TOR y Ras

El citoesqueleto de actina funciona como un sensor de estímulos externos como la oxidación, además tiene una relación estrecha con las vías de señalización. Conocido como mTOR es la diana de rapamicina en mamíferos que también está presente en levaduras en dos complejos multiproteína TORC1 y TORC2 y actúa en respuesta a las condiciones extra e intracelulares. TORC1 controla la transcripción, síntesis de lípidos y proteínas, producción ribosomal, transporte de nutrientes y autofagia y regulan el crecimiento celular asociado al citoesqueleto de actina (de la Torre-Ruíz, 2015; Madrid, 2016). TORC2 está implicado en tareas como polarización del citoesqueleto de actina, progresión del ciclo celular, endocitosis, síntesis de esfingolípidos y homeostasis de la membrana (Madrid, 2016). En levaduras están los ortólogos TOR1P y TOR2P, de TORC1, TORC2 en mamíferos. Estos regulan al citoesqueleto de actina mediante interacciones con Rho GTPasas. La agregación de actina produce hiperactividad de la vía de señalización Ras/cAMP/PKA lo que ocasiona disfunción mitocondrial, acumulación de ROS y como respuesta la muerte celular (Smethurst, 2013). La participación de las proteínas Rho GTPasas es importante en la transducción de señales de estímulos externos. Entre estas se encuentran Cdc42p y Rho1p, ambas participan en la polarización de la célula durante la división celular. La reducción de TORC1, puede potenciar la capacidad respiratoria mitocondrial, los niveles elevados de ROS producidos por la mitocondria pueden extender la esperanza de vida de la célula (Pan, *et al.*,2011).

Las levaduras cuentan con vías de señalización que actúan en respuesta al estrés oxidativo el cual está asociado al envejecimiento celular. La vía de integridad de la pared celular (CWI) como su nombre lo dice, regula la función de la pared celular, y posee componentes como la proteína quinasa C (Pkc1n) la cual, durante el estrés oxidativo, señaliza la baja en la regulación de la expresión genética de

ribosomas, producida por el bloqueo en la secreción dependiente de la polimerización del citoesqueleto de actina que se fosforila por la proteína de choque térmico HS25 que a su vez es fosforilada mediante la vía de las proteínas-cinasas activadas por mitógenos (MAPK). La oxidación del citoesqueleto de actina está relacionada con la muerte celular. Los altos niveles de oxidación celular conducen a la estabilización de actina e impiden su polimerización. Este suceso activa la vía de señalización RAS/PKA, la cual incide sobre las mitocondrias y aumenta la producción de ROS en consecuencia se tiene la muerte celular. Por este motivo se considera que la producción de ROS afecta la organización de los filamentos de actina (de la Torre-Ruíz, 2015).

III. X Las levaduras permiten estudiar enfermedades. Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es un padecimiento neurodegenerativo producido por la alteración en los sistemas colinérgico y amiloide de las neuronas en el cerebro (Ferreira-Vieira, 2016). Aparece en la parte final de la vida de los humanos y es uno de los padecimientos mayormente asociados con la demencia, por ello, afecta las capacidades mentales y funcionales de un individuo, produciendo pérdida de la memoria de corto y mediano plazo, sensación de extravío, e incapacidad de realizar tareas cotidianas por sí mismo como comer, hablar, conversar, cocinar, pagar, etc., (CDC, 2022). La enfermedad de Alzheimer tiene un origen multifactorial, el envejecimiento, factores genéticos, enfermedades mentales, vasculares e infecciosas y factores ambientales pueden contribuir a su aparición (Breijyeh y Karaman, 2020). Esta enfermedad ha sido ampliamente estudiada desde que fue descrita por primera vez en 1906 (Yang, 2016). Para ello se han empleado diversos modelos animales, y no animales (Castillo-Rangel, 2022). Los factores genéticos de esta enfermedad pueden ser estudiados en células de levaduras ya que son modelos que permiten estudiar las enfermedades de humanos, debido a la gran cantidad de genes ortólogos que poseen. El péptido beta amiloide (Aβ) contribuye al desarrollo de Alzheimer en humanos. Existen genes que pueden modificar la toxicidad de Aβ, algunos potenciarla y otros suprimirla. En el estudio de Treusch, 2011, mediante una identificación de genes

en mosaico se descubrieron 12 genes capaces de potenciar la actividad de Aβ que tiene ortólogos en humanos y en *C. elegans*. Los potenciadores (gen *KEM*) tienen relación con la actividad del citoesqueleto mediante tráfico celular de vesículas de la endocitosis y favorece el desarrollo de Alzheimer (Treusch, 2011). *S. cerevisiae* es un modelo que permite estudiar mecanismos celulares de enfermedades neurodegenerativas de humanos: enfermedad de Parkinson, de Huntington y Alzmheimer y se caracterizan por la agregación de proteínas. La enfermedad de Parkinson ha sido investigada en levaduras debido a que existen genes ortólogos que permiten estudiar sus procesos celulares. La proteína α-sinucleína forma agregados amorfos y cuerpos de Lewy, cuya toxicidad se vincula con el metabolismo de lípidos y tráfico vesicular del ER al aparato de Golgi. La enfermedad de Huntington también está relacionada con agregados de proteínas y disfunción de la chaperona Cdc48 (Jackson, 2016). Las levaduras permiten la expresión heteróloga de proteínas de unión a microtúbulos como Tau que posee una función estabilizadora. En enfermedades como Alzheimer, la agregación de Tau produce filamentos y ocasiona la pérdida de su papel estabilizador de microtúbulos. La expresión de los ortólogos genes Mds1 y Pho85 codificantes para cinasas regresan la función de Tau (Jackson, 2016). En modelos de levaduras modificados con isoformas de la proteína Tau estos presentan hiperfosforilación, cambios de conformación y agregación parcial, mismos que en neuronas de pacientes con Alzheimer. La hiperfosforilación de Tau tiene efectos patogénicos. El estrés oxidativo parece tener un efecto de desfosforilación en Tau (De Vos, *et al.*, 2011). La acetilación es una modificación postraduccional que regula la función de las proteínas, entre ellas, la proteína Tau que está relacionada con la dinámica de los microtúbulos. En la enfermedad de Alzheimer esta proteína se encuentra hiperacetilada (Blasl, 2021).

Enfermedad de Parkinson

Es una enfermedad neurodegenerativa que afecta principalmente los sistemas de segregación de dopamina y la cubierta de la vaina de mielina de las neuronas del cerebro. Comienza afectando un hemisferio cerebral pero gradualmente afecta los dos y aparece principalmente en la vejez, después de los 60. En humanos ocasiona diversas dificultades para caminar, moverse, hablar, comer, en el sistema digestivo. También pueden padecer otros síntomas como depresión, ansiedad, insomnio, anosmia, problemas de equilibrio y de la memoria. La enfermedad de Parkinson tiene un origen multifactorial, la edad es, sin duda, un factor altamente asociado a esta, los contaminantes del ambiente, como pesticidas, solventes industriales (OMS, 2022).

La disrupción del citoesqueleto de actina está relacionada con el desarrollo de cáncer por defectos en la movilidad y crecimiento celular. En células envejecidas de levaduras las poblaciones poseen cuerpos estáticos de actina, y la polimerización de filamentos decae durante el envejecimiento. Existen toxinas que causan la despolimerización del citoesqueleto como latrunculina B y citocalasina D (Lai, 2020). La Sinfilina es una proteína relacionada con la enfermedad de Parkinson, la cual es transportada a través de los filamentos de actina con la participación de Sir2p y el agresoma es transportado a través de los microtúbulos para evitar sus efectos citotóxicos. La disfunción mitocondrial es un marcador de la enfermedad de Parkinson (Franssens, *et al.*, 2013).

Síndrome de Cockayne

Es una afección genética que se caracteriza por el envejecimiento prematuro, la baja estatura de los individuos, sensibilidad, sordera y retraso mental. Es ocasionada por y se clasifica en por lo menos 3 tipos, que corresponden la forma clásica, severa y moderada. Es ocasionado por la mutación del gen ERCC6 que ocurre por fallas en el sistema NER de reparación del ADN (Hafsi y Badri, 2022).

En la investigación realizada por Yu y Lee en 2017 la exposición de células normales y sanas a la radiación UV provocó células mutantes que demostraron cambios en el gen Rad2p, el cual está asociado a la función del citoesqueleto de actina y a su vez, los cambios específicos de este gen están relacionados con síntomas del síndrome de Cockayne y con el acortamiento de vida de las células.

Disfunción en otros órganos

La presencia de ROS produce disfunción de los filamentos de actina durante la herencia asimétrica. Las enfermedades del corazón asociadas al envejecimiento están relacionadas con la disfunción de la herencia mitocondrial de productos mitocondriales: ATP sintetasas, NADH deshidrogenasas, y ARNm de citocromo oxidasas, además de la actividad de RAS están asociadas al envejecimiento del corazón (Dimitrakopoulou, 2015). En mamíferos existe la proteína p49/STRAP, que es un cofactor de transcripción que regula la actividad de genes asociados al citoesqueleto de actina en células de tejidos del corazón, cerebro, músculo esquelético, hígado y riñón, y cuya disfunción se asocia con cardiomiopatías. En levaduras existe el homólogo BUD22 que regula la selección de sitio de gemación, el tamaño y la polaridad celulares. Sin embargo, la sobreexpresión de p49/STRAP, BUD22 altera el tamaño y la polaridad celular mediante la modificación de la molécula de actina (Zhang, 2014). BubR1 es otra proteína asociada a disfunción en órganos que ha sido estudiada en levaduras. La deficiencia de esta compromete el ensamblaje del huso. Además, es crucial en la respuesta al daño del ADN, el cáncer, la infertilidad y el envejecimiento temprano (Chen, et al, 2011).

III. XI Formación de priones

Los priones han sido descritos como proteínas mal plegadas con potencial patógeno, que afectan especialmente al cerebro en humanos (Li, 2014). En levaduras los priones son heredados a través del citoplasma (Chernova, 2017). También se ha descrito que en levaduras los priones tienen un papel importante dentro de evolución porque han sido encontrados en fenotipos salvajes y se relacionan con el aporte de diversidad genética además un prion puede contribuir ayudando a sobrevivir a la célula ante el estrés por calor y drogas antihongos

(Halfmann, 2012). Por ejemplo [PSI^{+}] es un factor de terminación de proteínas reconocido como un prion capaz de modular la toxicidad de agregados de proteínas, este prion es una isoforma de la proteína Sup35. El hecho de que la célula propague durante generaciones a [PSI^{+}] tiene produce variación fenotípica pues este parece influir en la selección del marco de lectura de aproximadamente 100 genes (Lyke, 2019).

La herencia de gránulos de estrés en células hijas se produce en aquellas cuyo citoesqueleto de actina de la célula madre y anclaje a la yema está desfasado, en consecuencia, un envejecimiento prematuro de la célula (Amen, 2014). En levaduras existe el ortólogo Pub1 (Tia1 en humanos), que es un gránulo de estrés capaz de atraer un dominio priónico poliglutamina y asparagina (Q/N), este interacciona con otro gránulo de estrés: eRF3 para establecer un estado de autopropagación. En condiciones normales, Pub1 se puede observar a lo largo de la tubulina del citoesqueleto como un complejo que ayuda a mantener la integridad de la tubulina. Esto porque Pub1 regula el procesamiento de ARNm y se asocia a la síntesis de proteínas, además, puede estar ligado al intercambio de genes (Li, 2014).Existen varios mecanismos que controlan la propagación de los priones en levaduras donde participan chaperonas de estrés como Hsp104, depósitos de calidad de control de proteínas, vías de degradación de proteínas y el citoesqueleto. Esto incrementa la síntesis *de novo* de priones, así como si fuesen agregados de proteínas. La proteína asociada al citoesqueleto Lsb2 (que aumenta conforme los niveles de estrés de la célula) también puede inducir la formación de priones, así como los agregados de proteínas ricas en dominios Q/N. La inhibición del sistema ubiquitinproteosoma (UPS) por proteínas polyQ, la presencia de la región rica en huntingtina y otros agregados forman el agresoma que con ayuda del SPB forma agregados de proteínas y propician la formación *de novo* de priones. Algunos priones pueden ser citotóxicos cuando interaccionan con agregados de proteínas. [PSI^{+}] interactúa con varios componentes del citoesqueleto de actina y son parte de la red del factor Las17 homólogo de WASP. La disrupción prolongada del citoesqueleto de actina desestabiliza a [PSI^{+}], así como las modificaciones o mutaciones en las proteínas de ensamblaje de actina.

Los priones ayudan a la formación de estructuras filamentosas de actina. Los controles de calidad de proteínas dentro de vesículas pueden actuar como centros de producción de priones y disminuyen la toxicidad de los agregados de proteína, por lo que la formación de priones actúa como mecanismo de reducción de citotoxicidad. El estrés aumenta los niveles de Lsb2. Una proteína que participa en la función del citoesqueleto y la formación de priones durante el estrés. Su ausencia ocasiona la disminución del prion [PSI^+], sin embargo, el aumento masivo de Lsb2 por estrés calórico induce la pérdida de [PSI^+] ya que altera el nivel de chaperonas requeridas para la propagación de priones. Por otra parte, la pérdida de priones inestables es un mecanismo para controlar la toxicidad de los agregados de proteínas. El estrés por calor conduce a la pérdida de priones de la célula madre durante la división asimétrica. La generación del prion [PSI^+] en la célula ocurre a una tasa muy baja de 10^{-7} por generación y permite que la proteína Sup35 se ensamble en agregados estables por lo tanto se requiere un nivel basal de Sup35 y un equilibrio entre [PSI^+], Sup35 y Sup45 para mantener los procesos esenciales de la traducción. Sin embargo, las células envejecidas acumulan una gran cantidad de agregados de Sup35, estos producen el secuestro de la proteína Sup45 la cual es necesaria para las mantener las funciones de traducción (Lyke, 2019). Eliminar la proteína de ensamblaje Lsb2 durante el estrés por calor desestabiliza a [PSI^+] (Chernova, 2017). Lsb1 es una proteína de ensamblaje de actina que ayuda al mantenimiento de priones durante el estrés térmico y a la regulación de la agregación de proteínas (Ali, *et al.*, 2014).

III. XII Revisiones de marcas de envejecimiento y su relación con el citoesqueleto

Las revisiones encontradas abordan las marcas de envejecimiento (tabla 3), ninguna considera levaduras como modelo experimental y la información que abarcan no está relacionada con el citoesqueleto, tampoco con los resultados que se obtuvieron sobre mecanismos de envejecimiento y citoesqueleto: errores en la división asimétrica, fallas del citoesqueleto de actina en transporte y errores en la polimerización de actina y de microtúbulos, deleción o supresión de genes por estrés, errores. Principalmente se encontró el daño al ADN es una de las marcas

donde más información se tiene. También se halló correspondencia en fallas en la proteostasis con los agregados de proteínas y en la alteración de la comunicación celular con las vías de señalización mediadas por TOR.

Tabla 3. Información que contienen las revisiones que abordan marcas del envejecimiento.

	The Hallmarks of aging (López-Otín, 2013).	Hallmarks of aging: an autophagic perspective (Barbosa, M., *et al.,* 2019).	Biological and Functional Biomarkers of Aging: Definition, Characteristics, and How They Can Impact Everyday Cancer Treatment (Colloca, G., *et al*., 2020).	Revisiting the Hallmarks of Aging to Identify Markers of Biological Age (Guerville, F., *et al*., 2020).	Molecular and phenotypic biomarkers of aging (Xia, X., *et al.*, 2017).	Ranking Biomarkers of Aging by Citation Profiling and Effort Scoring (Hartmann, A., *et al.,*2021).	Biohorology and biomarkers of aging: Current state-of-the-art, challenges and opportunities (Galkin, F., *et al*., 2020).	Envejecimiento: algunas teorías y consideraciones genéticas, epigenéticas y ambientales (Rico-Rosillo, M., 2017)
Inestabilidad genómica	Daño acumulado a través de la vida que compromete la integridad y estabilidad del ADN. Producido por agentes exógenos y endógenos lo cual produce mutaciones puntuales, translocaciones, pérdidas o ganancias en el cromosoma y acortamiento de telómeros.	Daño que ocasiona alteraciones en el ADN y es producido por factores como estrés oxidativo. Puede regularse por autofagia de manera directa e indirecta.	La integridad del ADN está constantemente comprometida por agentes exógenos y endógenos. Las mutaciones desregulan la expresión genética, alteran la producción de proteínas y generan daño celular. La acumulación de mutaciones somáticas se relaciona con el envejecimiento y se ha descrito en células musculoesqueléticas, neuronas y linfocitos B.	Daño genético que se acumula conforme se envejece. Debido a factores extrínsecos o intrínsecos por un desequilibrio entre los mecanismos de reparación y el daño al ADN.	Existe relación entre el envejecimiento y el daño al ADN, además de la acumulación de células senescentes y reordenamiento genómico	El daño en el ADN se acumula en el envejecimiento propiciando el desarrollo de patologías asociadas con la edad como células cancerígenas, senescencia e inflamación.	Datos no encontrados	Acumulación de daño genético a lo largo de la vida. Ocasionado por radicales libres que producen mutaciones, la acumulación de bases dañadas en el ADN se ha relacionado con enfermedades asociadas a la edad

Acortamiento de telómeros	Los telómeros son susceptibles al daño asociado con la edad porque disminuye su longitud, ya que la telomerasa pierde capacidad de replicación. La mayoría de las células somáticas de mamíferos no expresan telomerasa. El agotamiento de los telómeros influye en el potencial de replicación celular (límite de Hayflick).	Los telómeros se vuelven cada vez más cortos lo que hace vulnerables a las regiones terminales de los cromosomas. Este proceso es el acortamiento de telómeros y se considera una marca de envejecimiento que causa inestabilidad genómica.	Los telómeros son secuencias de ADN que se ubican al final de la cadena del ADN y protegen las regiones terminales del cromosoma del daño. En cada ciclo celular los telómeros no se replican completamente. Con el envejecimiento se hacen cada vez más cortos y contribuyen a la senescencia celular.	Los telómeros se acortan con cada división celular. El daño está relacionado con la disfunción mitocondrial y la senescencia celular.	Los telómeros se acortan después de cada división celular. La telomerasa no se expresa en células somáticas. La longitud de los telómeros en leucocitos se asocia con el envejecimiento.	Los telómeros se acortan en cada replicación celular debido al estrés. Este acortamiento conduce a la senescencia celular y funciona como un biomarcador del envejecimiento, específicamente en leucocitos, indica agotamiento o estrés celular.	Los telómeros se acortan en cada división célula. Es indispensable ya que la longitud de los cromosomas es un factor limitante del número de replicaciones (límite de Hayflick) y el potencial regenerativo de un organismo.	Durante cada ciclo de replicación del ADN, los telómeros experimentan un acortamiento y determinan así el número de divisiones que una célula tiene antes de entrar en senescencia.

Alteraciones epigenéticas	Alteraciones epigenéticas afectan células y tejidos a lo largo de la vida. Estas incluyen cambios en los patrones de metilación, modificación postraduccional de histonas (hiperacetilación de H4K16, trimetilación de H4K20 o H3K4, e hipometilación H3K9) y remodelaje de la cromatina y son una marca de envejecimiento.	Los cambios en las marcas epigenéticas son ocasionados por factores externos o internos y generan procesos entre los cuales están el desarrollo y el envejecimiento.	La epigenética se refiere a los mecanismos externos al ADN que modulan la expresión genética en las células. Los principales mecanismos epigenéticos son: metilación del ADN, modificaciones en colas de histonas y de ARN no codificante. Los altos niveles de metilación participan en la mortalidad prematura.	Las alteraciones epigenéticas como metilación del ADN, modificación en histonas y remodelado de la cromatina, son características del envejecimiento.	Los cambios en los patrones de metilación del ADN a través de la edad son los marcadores del envejecimiento más estudiados, con ellos también se estudian enfermedades relacionadas a la edad.	La metilación del ADN y las modificaciones en histonas, aseguran una expresión genética correcta. Se relacionan con el remodelado de la cromatina y cambian durante el envejecimiento que se relaciona con hipometilación global e hipermetilación local.	Los genes son regulados mediante marcas presentes en el ADN. La metilación del ADN es el más biomarcador más estudiado del envejecimiento.	Los cambios epigenéticos que ocurren a lo largo de la vida son de una a dos órdenes mayores que la tasa de mutaciones somáticas. Estas modificaciones se reproducen durante la replicación del ADN y se heredan en forma estable a las células hijas.

Pérdida de la proteostasis	Los mecanismos proteostáticos permiten un plegamiento adecuado de proteínas y su degradación por proteosoma o lisosoma. Así se evita la acumulación intracelular de componentes dañinos. El envejecimiento y algunas enfermedades asociadas a este se relacionan con la pérdida de la proteostasis.	Envejecimiento produce agregación, y acumulación de proteínas mal plegadas y, disfunción celular. La carboxilación por estrés oxidativo lleva a la pérdida de la proteostasis. Para evitarla se activan mecanismos autofagia y el sistema de ubiquitin-proteosoma (UPS).	La proteostasis decae con el envejecimiento y contribuye a la inmunosenescencia.	El estrés celular incrementa las proteínas mal plegadas y fallas en los mecanismos de control y calidad. La agregación y proteínas mal plegadas son características del envejecimiento y conducen a enfermedades relacionadas con la edad.	Datos no encontrados	Datos no encontrados	Datos no encontrados	Datos no encontrados

Detección desregulada de nutrientes	La vía de IIS es el mecanismo de control de envejecimiento más conservado en la evolución. Los factores FOXO y los complejos mTOR son algunos de sus objetivos. bajos niveles se relacionan el envejecimiento.	La detección de nutrientes es un mecanismo altamente conservado en eucariontes. Algunas de las vías de señalización encargadas de la percepción de nutrientes tienen en común a mTORC1, que activa la respuesta a factores de crecimiento, energía o cambios en niveles de glucosa o aminoácidos.	Mutaciones en la hormona GH y en el factor IGF-1 están relacionadas con el envejecimiento. La restricción de dieta está relacionada con la esperanza de vida. La detección desregulada de nutrientes como una marca de envejecimiento.	El eje somatotrófico de los mamíferos comprende la hormona de crecimiento y el factor IGF-1 ambos presentes en la vía de la insulina que indican la abundancia de nutrientes y el anabolismo. La disminución de este eje es una característica del envejecimiento metabólico.	El factor IGF-1 y la vía de señalización IIS que participan en la vía de señalización que percibe la glucosa tienen un papel antagonista en la longevidad y son utilizados como biomarcadores del envejecimiento.	Datos no encontrados	Datos no encontrados	Datos no encontrados

Disfunción mitocondrial	La eficiencia en la cadena respiratoria decae con el tiempo, con lo que incrementa la fuga de electrones y se reduce la generación de ATP. El incremento en la permeabilidad de la mitocondria afecta la señalización de apoptosis y promueve respuestas inflamatorias mediadas por ROS.	La autofagia que produce la degradación de mitocondrias cuando hay altas concentraciones de ROS. La disminución se observa en animales envejecidos. La disfunción mitocondrial produce ROS, estrés oxidativo, pérdida del potencial de membrana y envejecimiento.	La disfunción mitocondrial es un buen biomarcador del envejecimiento. Ocasiona la apoptosis y muerte celular programada mediante la producción de ROS.	El envejecimiento humano está asociado con una disfunción mitocondrial progresiva. En el envejecimiento disminuye la eficacia de la cadena respiratoria debido al incremento de ROS, defectos en la biogénesis e integridad mitocondrial.	La disfunción mitocondrial contribuye al envejecimiento Los productos de estrés oxidativo en proteínas y ácidos nucleicos son considerados como un biomarcador del envejecimiento.	La disfunción mitocondrial se relaciona con el envejecimiento y se produce por daño en su ADN.Las fallas metabólicas y respiratorias en la mitocondria, aunadas al estrés exógeno, producen exceso de ROS.	Datos no encontrados	Las mutaciones en el ADN mitocondrial pueden ocasionar enfermedades como demencia, diabetes, desórdenes del movimiento, y falla cardiaca, entre otras. La senescencia es el resultado del daño que las ROS causan al genoma mitocondrial.

Senescencia celular	Arresto estable del ciclo celular aunado a un fenotipo estereotipado, ocasionado por acortamiento de telómeros, daño en el ADN y desrepresión del locus INK4/ARF. Estos procesos aumentan durante el envejecimiento.	La senescencia celular se considera como una marca de envejecimiento y puede ser inducida por daño en el ADN, acortamiento de telómeros, u otras señales de estrés, teniendo como consecuencia el arresto del ciclo celular.	La senescencia celular ocurre cuando factores endógenos y exógenos inducen apoptosis celular, y se caracteriza por cambios estructurales y funcionales en la célula. Las células senescentes producen citocinas y quimiocinas proinflamatorias, factores de crecimiento además de matrices de proteasas esto se conoce como “fenotipo secretor asociado a senescencia” (SASP).	Es un estado de arresto del ciclo celular estable vinculado a cambios fenotípicos que incluyen la producción de matrices de metaloproteasas y citocinas proinflamatorias, en conjunto conocidas como: fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP).	La acumulación gradual de células senescentes es una causa de envejecimiento. Los marcadores usados: β-galactosidasa y p16, evidencian daño y arresto celular, respuesta persistente de daño al ADN, acortamiento de los telómeros y el fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP).	La senescencia celular es un estado donde se cesa la división celular. Hay acortamiento de telómeros, estrés oxidativo y oncogénico. También es inducido por vías de señalización en del daño al ADN, con la participación de ATM y ATR como sensores.	Datos no encontrados	Todas las células tienen un tiempo de vida limitado. Este proceso se relaciona con la senescencia celular, ocasionado por acortamiento de telómeros, daño al ADN, oncogenes y actividad mitocondrial excesiva.

Agotamiento de células madre	La disminución del potencial regenerativo de las células es uno de los elementos básicos del envejecimiento. Se relaciona con procesos como el acortamiento de telómeros, la acumulación de daño en el ADN, el incremento de la señalización FGF2 y la sobreexpresión de proteínas inhibidoras del ciclo celular ($p16^{INK4a}$).	El agotamiento de células madre lleva a una disminución en el potencial de regeneración tisular. Está altamente regulado por estímulos externos y se asocia con el envejecimiento.	La disminución del potencial regenerativo de las células es uno de los elementos básicos del envejecimiento.	El potencial regenerativo de los tejidos decae durante el envejecimiento debido al desgaste del potencial de células madre. Es resultado de daño al ADN, alteraciones epigenéticas, acortamiento de telómeros, senescencia celular y disfunción mitocondrial.	Datos no encontrados	Datos no encontrados	Datos no encontrados	Datos no encontrados

Pérdida de la comunicación intercelular	Los cambios en la comunicación intracelular endocrina, neuroendocrina o neuronal están relacionados con el envejecimiento. Estos cambios incrementan las reacciones inflamatorias, y la disminución de inmunovigilancia ante patógenos y células malignas.	Es una marca de envejecimiento en el cual las placas Aβ extracelulares secretadas por autofagosomas interrumpen la comunicación intercelular.	En el envejecimiento se observan cambios en la comunicación intercelular: las reacciones inflamatorias incrementan, las vías endócrinas, neuronal, y del sistema inmune se hacen disfuncionales. Esto se relaciona con el desarrollo de enfermedades.	El envejecimiento está asociado con cambios en la comunicación celular. Es promovido por la vía del inflamasoma. Se produce por la acción conjunta de senescencia celular, pérdida de la proteostasis, y se relaciona con enfermedades, pérdida de las funciones y fragilidad.	Los componentes de SASP, como interleucinas, quimiocinas y factores de crecimiento están asociados al envejecimiento.	Datos no encontrados	Datos no encontrados	Datos no encontrados

DISCUSIÓN

Con esta investigación bibliográfica se abordó la relación del citoesqueleto con el envejecimiento y las proteínas que lo conforman y asociadas. Gracias a ello se aporta información valiosa disponible al momento puntualizando en levaduras que nos habla de los principales procesos descritos en esta relación lo que puede ser una brecha abierta al a investigación experimental en el futuro. En este estudio se destacan cuatro puntos que pueden ser importantes áreas I) la investigación de genes participantes en las alteraciones en la dinámica de la actina como herramienta para estudio, II) la investigación de la división asimétrica mecanismo inherente de la célula para el rejuvenecimiento replicativo, III) la agregación de proteínas y formación de priones como mecanismos reguladores de envejecimiento y IV) la participación de agregados de proteínas y priones en la homeostasis celular.

Observamos que los resultados obtenidos en el capítulo III y que se abordan en el apartado el citoesqueleto de actina, se relación con la mayoría de las actividades asociadas al envejecimiento, esto debido a que en levaduras el citoesqueleto de actina disminuye su función conforme la célula envejece, con ello su polimerización y, aumenta su agregación, debido a alteraciones en su dinámica. Las demostraciones experimentales mediante deleción o sobreexpresión de genes como represor de la transcripción Sum1p de Sir2p, han demostrado que incrementan la esperanza de vida de la célula al restablecer la dinámica del citoesqueleto de actina (Higuchi-Sanabria, *et al.*, 2016). Las investigaciones que están enfocadas en deleción o sobreexpresión de genes son fundamentales para investigar el papel que ciertos genes tienen dentro de la actividad del citoesqueleto. Al igual que con lo anterior, la agregación de proteínas (también pérdida de la proteostasis) y formación de inclusiones de proteínas mal plegadas en conjunto con la disfunción mitocondrial llevan a la muerte celular por aumento de ROS (Maisonneuve, 2008). Estos mecanismos están ampliamente documentados, sin embargo, la vastedad disminuye cuando se incluye al citoesqueleto como una variable más. En la presente investigación se ha

encontrado información sobre inclusiones de proteínas mal plegadas, que son devueltas a sus sustratos como el caso de IPOD y JUNQ, las cuales, representan un mecanismo inherente de las células para para combatir los efectos dañinos de los agregados, en el cual valdría la pena indagar por sus efectos antienvejecimiento e incluso de mantenimiento de las funciones celulares, pues se han descubierto vías de formación de inclusiones de proteínas en células de *S. cerevisiae,* las cuales poseen un "código" similar al de los organelos, lo que puede representar que estas, en vez de tener un efecto nocivo, poseen una función determinada dentro de la célula que ayuda en tareas como control de calidad de ARN, repuestas antiestrés y rejuvenecimiento celular, además, se ha propuesto que la herencia de agregados de proteínas mal plegadas dentro de gránulos de estrés a las células hijas funcionan como mecanismo para la conservación de sustratos proteicos, ya que estas siguen conservando su potencial de plegamiento, y una vez que desaparecen las condiciones de estrés estas pueden ser utilizadas por la célula (Amen, 2014). Asimismo, la formación de priones regula funciones celulares (Chernova, 2014), y está documentada su participación dentro en el funcionamiento celular y el aporte de diversidad mediante el intercambio de material genético; lo cual abre una brecha de investigación que sería de importancia para demostrar en otros modelos biológicos.

De la misma forma, el estudio de la división asimétrica es una ventana de oportunidades de investigación, pues en levaduras representa un mecanismo inherente de las células para evitar la transmisión de factores antienvejecimiento y continuar con el proceso de envejecimiento replicativo (Hawkins, 1998; Higuchi-Sanabria, 2016). Sería importante conocer a profundidad el mecanismo y enfatizar en genes participantes mediante la experimentación. Esto con el fin de: I) la búsqueda de genes importantes en el proceso, y posibles ortólogos en otras células eucariontes, II) para la búsqueda de procesos similares en otras células que puedan ser aprovechados y potenciados como mecanismo antienvejecimiento. Tomando en cuenta que la división asimétrica es un componente evolutivo de las células procariontes y eucariontes en el

envejecimiento (Sunchu, 2020). Además, los mecanismos de envejecimiento permiten dilucidar los mecanismos a lo largo de la evolución (Moskalev, 2009).

Asimismo, las levaduras han demostrado ser un modelo importante para el estudio de enfermedades en humanos, sobre todo, considerando al citoesqueleto y su relación con enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer y Parkinson. Pero también con otras enfermedades pues el estudio de mecanismos de regulación como la cascada de la proteína dependiente de Ras/cAMP, la cual está involucrada en tareas como la regulación de la supervivencia celular y la organización del citoesqueleto, en humanos, las mutaciones de Ras se asocian cáncer de tiroides, colon y ovario (Rudzinska, *et al.*, 2020). A pesar de todo, la información que existe vinculada a su estudio en relación con el citoesqueleto es escasa si se toma en cuenta de las 8 revisiones de envejecimiento ninguna informa nada respecto al tema. Esto podría deberse a que las levaduras son un modelo que carecen de estructuras de células de mamíferos (Howes, 2018), a pesar de esto, es posible la expresión de genes homólogos (Lui, 2017). Por lo que el estudio del genoma podría dar respuestas.

Con respecto a los artículos de revisión a las marcas de envejecimiento que se analizaron en este trabajo, contienen información repetitiva y en ellos sólo se han manejado pocas variables nuevas, como autofagia y en células de linfocitos, y modelos como *C. elegans* y *D. melanogaster.* El trabajo en levaduras como modelo experimental fue escaso y no se encontró información vinculada con citoesqueleto. Esto podría deberse a que las marcas de envejecimiento como paradigma tienen 10 años de haberse formado y es necesaria una consolidación que contemple más ejes o que unifique los existentes (Gems y Magalhaes, 2021). No obstante, los artículos de investigación de citoesqueleto y levaduras sí abarcan alteraciones en el genoma y epigenéticas, pérdida de proteostasis, detección desregulada de nutrientes y disfunción mitocondrial.

Cuando se concibió esta revisión no se había realizado la convención de envejecimiento en Copenhague donde se estableció la alteración de propiedades

mecánicas como una nueva marca del envejecimiento, así como otras cuatro marcas: autofagia comprometida, alteraciones del microbioma, alteraciones del empalme e inflamación (Schmauck-Medina, *et al.*, 2022). Al momento de realizar la búsqueda para el capítulo III no tenía conocimiento de que la alteración de las propiedades mecánicas había sido propuesta como una marca de envejecimiento, sin embargo, fue algo necesario, puesto que en este trabajo da indicios de que las propiedades mecánicas de la célula, por considerar de una forma muy reducida al citoesqueleto, tienen una participación importante dentro del envejecimiento.

Se retoma en el inciso I tanto las marcas de envejecimiento propuestas por López Otín como las alteraciones en las proteínas del citoesqueleto, las asociadas a este y en su dinámica son reguladas a nivel genético. Los estudios de genes codificantes para proteínas implicadas en el desarrollo de envejecimiento descritos en este trabajo pueden ser fundamentales pues probablemente exista una serie de genes reguladores maestros que controlen la aparición de estos mecanismos, asimismo, se podría determinar si existe algún gen altamente conservado en eucariontes. De esta forma se podría colaborar en el desarrollo de intervenciones antienvejecimiento que permitan preparar a la célula para las condiciones que propician el envejecimiento (tabla 4).

Tabla 4. Funcionamiento de la intervención del antienvejecimiento. Se expone a la célula a la durante los primeros instantes de su vida y con ello se consigue prevenirla del envejecimiento por lo que al transcurrir el tiempo una célula con edad temporal real de 6 días, pero biológica de 2 días.

Días transcurridos reales	1	2	3	4	5	6
Supuesta edad biológica de célula en días posterior a la intervención.	1			2		

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

El envejecimiento es un proceso multifactorial. Los mecanismos moleculares hallados en esta investigación han sido poco estudiados. Estos relacionan el envejecimiento (y sus marcas) con citoesqueleto en levaduras, e indican que existe una brecha importante donde en el futuro se puede investigar y que podría repercutir en llenar vacíos de información. Con sustento en la información obtenida se propone que: las alteraciones en las proteínas que conforman el citoesqueleto, sus proteínas asociadas y en su dinámica producidas a través del tiempo podría ser tomado en cuenta como una marca de envejecimiento adicional a las existentes. Su investigación experimental para la demostración de esta propuesta sería demasiado interesante y podría dar nuevas ideas sobre cómo ocurre el envejecimiento. Quiero destacar que esta es una investigación hecha previamente a la reunión de expertos en envejecimiento de Copenhague llevada a cabo en 2022, donde se propuso a las alteraciones de las propiedades mecánicas, sin embargo, la coincidencia de añadir los daños al citoesqueleto como una nueva marca de envejecimiento resalta la importancia la investigación en esta área. La investigación en levaduras como modelos para el estudio de enfermedades abre una buena posibilidad donde se conjunten muchos factores y comience a mirarse más hacia el envejecimiento como un problema necesario de resolver. Sobre todo, considerando campañas internacionales como la de envejecimiento saludable donde con la aplicación a desarrollarse estrategias mejorar la calidad vida de la población. Finalmente, es importante comprender los mecanismos de envejecimiento porque nos permite ampliar la información sobre este proceso dentro de la evolución y su repercusión biológica.

REFERENCIAS:

Alberts B, Johnson A, Lewis J, A., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2002). Molecular Biology of the Cell. 4th edition. New York: Garland Science; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/

Ali, I., & Yang, W. C. (2020). The functions of kinesin and kinesin-related proteins in eukaryotes. Cell adhesion & migration, 14(1), 139–152. https://doi.org/10.1080/19336918.2020.1810939

Ali, M., Chernova, T. A., Newnam, G. P., Yin, L., Shanks, J., Karpova, T. S., Lee, A., Laur, O., Subramanian, S., Kim, D., McNally, J. G., Seyfried, N. T., Chernoff, Y. O., & Wilkinson, K. D. (2014). Stress-dependent proteolytic processing of the actin assembly protein Lsb1 modulates a yeast prion. The Journal of biological chemistry, 289(40), 27625–27639. https://doi.org/10.1074/jbc.M114.582429

Amberg, D., Leadsham, J. E., Kotiadis, V., & Gourlay, C. W. (2012). Cellular ageing and the actin cytoskeleton. *Sub-cellular biochemistry*, *57*, 331–352. https://doi.org/10.1007/978-94-007-2561-4_15

Amen, T., & Kaganovich, D. (2015). Dynamic droplets: the role of cytoplasmic inclusions in stress, function, and disease. Cellular and molecular life sciences : CMLS, 72(3), 401–415. https://doi.org/10.1007/s00018-014-1740-y

Anda, S., Boye, E., Schink, K. O., & Grallert, B. (2021). Cosegregation of asymmetric features during cell division. Open biology, 11(8), 210116. https://doi.org/10.1098/rsob.210116

Andrade-Restrepo M. (2017). Is Aggregate-Dependent Yeast Aging Fortuitous? A Model of Damage Segregation and Aggregate Dynamics. Biophysical journal, 113(11), 2464–2476. https://doi.org/10.1016/j.bpj.2017.09.033

Asian Development Bank, (2018). Population and aging in Asia: The growing elderly population. Recuperado de: https://data.adb.org/story/population-and-aging-asia-growing-elderly-population

Banerjee, R., Joshi, N., & Nagotu, S. (2020). Cell organelles and yeast longevity: an intertwined regulation. Current genetics, 66(1), 15–41. https://doi.org/10.1007/s00294-019-01035-0

Barbosa, A. D., Graça, J., Mendes, V., Chaves, S. R., Amorim, M. A., Mendes, M. V., Moradas-Ferreira, P., Côrte-Real, M., & Costa, V. (2012). Activation of the Hog1p kinase in Isc1p-deficient yeast cells is associated with mitochondrial dysfunction, oxidative stress sensitivity and premature aging. Mechanisms of ageing and development, 133(5), 317–330. https://doi.org/10.1016/j.mad.2012.03.007

BBC. (2023) The story of Buckminster Fuller's radical geodesic dome. Recuperado de: https://www.bbc.com/culture/article/20140613-spaceship-earth-a-game-of-domes

Bellon M, Datta A, Brown M, Pouliquen JF, Couppie P, Kazanji M, Nicot C. 2006. Increased expression of telomere length regulating factors TRF1, TRF2 and TIN2 in patients with adult T-cell leukemia. Int J Cancer. Nov 1;119(9):2090-7. doi: 10.1002/ijc.22026. PMID: 16786598.

Bezanilla, M., Gladfelter, A. S., Kovar, D. R., & Lee, W. L. (2015). Cytoskeletal dynamics: a view from the membrane. The Journal of cell biology, 209(3), 329–337. https://doi.org/10.1083/jcb.201502062

Bi, E., & Park, H. O. (2012). Cell polarization and cytokinesis in budding yeast. Genetics, 191(2), 347–387. https://doi.org/10.1534/genetics.111.132886

Bisschops, M. M., Luttik, M. A., Doerr, A., Verheijen, P. J., Bruggeman, F., Pronk, J. T., & Daran-Lapujade, P. (2017). Extreme calorie restriction in yeast retentostats induces uniform non-quiescent growth arrest. Biochimica et biophysica acta. Molecular cell research, 1864(1), 231–242. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.11.002

Blanchoin, L., Boujemaa-Paterski, R., Sykes, C., & Plastino, J. (2014). Actin dynamics, architecture, and mechanics in cell motility. Physiological reviews, 94(1), 235–263. https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2013

Blasl, A. T., Schulze, S., Qin, C., Graf, L. G., Vogt, R., & Lammers, M. (2021). Post-translational lysine ac(et)ylation in health, ageing and disease. Biological chemistry, 403(2), 151–194. https://doi.org/10.1515/hsz-2021-0139

Bongso, A., & Richards, M. (2004). History and perspective of stem cell research. Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology, 18(6), 827–842. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2004.09.002

Botstein, D., & Fink, G. R. (2011). Yeast: an experimental organism for 21st Century biology. Genetics, 189(3), 695–704. https://doi.org/10.1534/genetics.111.130765

Bouska, M., Huang, K., Kang, P., & Bai, H. (2019). Organelle aging: Lessons from model organisms. Journal of genetics and genomics = Yi chuan xue bao, 46(4), 171–185. https://doi.org/10.1016/j.jgg.2019.03.011

Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. Molecules (Basel, Switzerland), 25(24), 5789. https://doi.org/10.3390/molecules25245789

Budovsky, A., Fraifeld, V. E., & Aronov, S. (2011). Linking cell polarity, aging and rejuvenation. Biogerontology, 12(2), 167–175. https://doi.org/10.1007/s10522-010-9305-4

Campisi J. (2011). Cellular senescence: putting the paradoxes in perspective. Current opinion in genetics & development, 21(1), 107–112. https://doi.org/10.1016/j.gde.2010.10.005

Castillo-Rangel, C. (2023). Animal models in Alzheimer's disease: Biological plausibility and mood disorders. Neurology Perspectives. doi: 10.1016/j.neurop.2023.100110

Centers for Disease, Controls and Prevention (CDC)., (2023). Alzheimer's Disease and Correlated Dementias. Recuperado de: https://www.cdc.gov/aging/aginginfo/alzheimers.htm#:~:text=Alzheimer's%20disease%20is%20the%20most,thought%2C%20memory%2C%20and%20language.

Chakraborty, S., Jasnin, M., & Baumeister, W. (2020). Three-dimensional organization of the cytoskeleton: A cryo-electron tomography perspective. Protein science: a publication of the Protein Society, 29(6), 1302–1320. https://doi.org/10.1002/pro.3858

Chantler, P. D., Wylie, S. R., Wheeler-Jones, C. P., & McGonnell, I. M. (2010). Conventional myosins - unconventional functions. Biophysical reviews, 2(2), 67–82. https://doi.org/10.1007/s12551-010-0030-7

Chao, J. T., Piña, F., Onishi, M., Cohen, Y., Lai, Y. S., Schuldiner, M., & Niwa, M. (2019). Transfer of the Septin Ring to Cytokinetic Remnants in ER Stress Directs Age-Sensitive Cell-Cycle Re-entry. Developmental cell, 51(2), 173–191.e5. https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.08.017

Chatterjee, N., & Walker, G. C. (2017). Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. Environmental and molecular mutagenesis, 58(5), 235–263. https://doi.org/10.1002/em.22087

Chen, Z. J., Li, F., & Yang, J. (2011). Zhejiang da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Zhejiang University. Medical sciences, 40(4), 446–450. https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2011.04.018

Chernova, T. A., Wilkinson, K. D., & Chernoff, Y. O. (2014). Physiological and environmental control of yeast prions. FEMS microbiology reviews, 38(2), 326–344. https://doi.org/10.1111/1574-6976.12053

Chernova, T. A., Wilkinson, K. D., & Chernoff, Y. O. (2017). Prions, Chaperones, and Proteostasis in Yeast. Cold Spring Harbor perspectives in biology, 9(2), a023663. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a023663

Cheung, P., & Lau, P. (2005). Epigenetic regulation by histone methylation and histone variants. Molecular endocrinology (Baltimore, Md.), 19(3), 563–573. https://doi.org/10.1210/me.2004-0496

Choi, K. M., Kwon, Y. Y., & Lee, C. K. (2013). Characterization of global gene expression during assurance of lifespan extension by caloric restriction in budding yeast. Experimental gerontology, 48(12), 1455–1468. https://doi.org/10.1016/j.exger.2013.10.001

Christensen, K., Doblhammer, G., Rau, R., & Vaupel, J. W. (2009). Ageing populations: the challenges ahead. Lancet (London, England), 374(9696), 1196–1208. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61460-4

Consejo Nacional de Población, (2012). Proyecciones de la población 2010 – 2050. Recuperado de: http://www.conapo.gob.mx/work/models/CONAPO/Resource/2702/06_envejecimiento.pdf

Cooper GM. The Cell: A Molecular Approach. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; Intermediate Filaments. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9834/

Davis, A. J., & Chen, D. J. (2013). DNA double strand break repair via non-homologous end-joining. Translational cancer research, 2(3), 130–143. https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-676X.2013.04.02

Davis, R. E., & Williams, M. (2012). Mitochondrial function and dysfunction: an update. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 342(3), 598–607. https://doi.org/10.1124/jpet.112.192104

de la Torre-Ruiz, M. A., Pujol, N., & Sundaran, V. (2015). Coping with oxidative stress. The yeast model. Current drug targets, 16(1), 2–12. https://doi.org/10.2174/1389450115666141020160105

De Vos, A., Anandhakumar, J., Van den Brande, J., Verduyckt, M., Franssens, V., Winderickx, J., & Swinnen, E. (2011). Yeast as a model system to study tau biology. International journal of Alzheimer's disease, 2011, 428970. https://doi.org/10.4061/2011/428970

DiLoreto, R., & Murphy, C. T. (2015). The cell biology of aging. Molecular biology of the cell, 26(25), 4524–4531. https://doi.org/10.1091/mbc.E14-06-1084

Dimitrakopoulou, K., Vrahatis, A. G., & Bezerianos, A. (2015). Integromics network meta-analysis on cardiac aging offers robust multi-layer modular signatures and reveals micronome synergism. BMC genomics, 16(1), 147. https://doi.org/10.1186/s12864-015-1256-3

Dissmeyer, N., Coux, O., Rodriguez, M. S., Barrio, R., & Core Group Members of PROTEOSTASIS (2019). PROTEOSTASIS: A European Network to Break Barriers and Integrate Science on Protein Homeostasis. Trends in biochemical sciences, 44(5), 383–387. https://doi.org/10.1016/j.tibs.2019.01.007

Dominguez, R., & Holmes, K. C. (2011). Actin structure and function. Annual review of biophysics, 40, 169–186. https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-042910-155359

Drazic, A., Aksnes, H., Marie, M., Boczkowska, M., Varland, S., Timmerman, E., Foyn, H., Glomnes, N., Rebowski, G., Impens, F., Gevaert, K., Dominguez, R., & Arnesen, T. (2018). NAA80 is actin's N-terminal acetyltransferase and regulates cytoskeleton assembly and cell motility. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 115(17), 4399–4404. https://doi.org/10.1073/pnas.1718336115

Duchen M. R. (2000). Mitochondria and calcium: from cell signalling to cell death. The Journal of physiology, 529 Pt 1(Pt 1), 57–68. https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00057.x

Efeyan, A., Comb, W. C., & Sabatini, D. M. (2015). Nutrient-sensing mechanisms and pathways. Nature, 517(7534), 302–310. https://doi.org/10.1038/nature14190

Eldirany, S. A., Lomakin, I. B., Ho, M., & Bunick, C. G. (2021). Recent insight into intermediate filament structure. Current opinion in cell biology, 68, 132–143. https://doi.org/10.1016/j.ceb.2020.10.001

EPRS, (2020). Japan's Ageing society. European Parliament Research Service. Recuperado de: https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2020/659419/EPRS_BRI(2020)659419_EN.pdf

Escusa-Toret, S., Vonk, W. I., & Frydman, J. (2013). Spatial sequestration of misfolded proteins by a dynamic chaperone pathway enhances cellular fitness during stress. Nature cell biology, 15(10), 1231–1243. https://doi.org/10.1038/ncb2838

Estructura Keneth Snelson, (2022). Recuperado de: http://kennethsnelson.net/category/sculptures/outdoor-works/

Fafián-Labora, J. A., & O'Loghlen, A. (2020). Classical and Nonclassical Intercellular Communication in Senescence and Ageing. Trends in cell biology, 30(8), 628–639. https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.05.003

Falcone, C., & Mazzoni, C. (2016). External and internal triggers of cell death in yeast. Cellular and molecular life sciences : CMLS, 73(11-12), 2237–2250. https://doi.org/10.1007/s00018-016-2197-y

Ferreira-Vieira, T. H., Guimaraes, I. M., Silva, F. R., & Ribeiro, F. M. (2016). Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. Current neuropharmacology, 14(1), 101–115. https://doi.org/10.2174/1570159x13666150716165726

Ferrucci, L., Levine, M. E., Kuo, P. L., & Simonsick, E. M. (2018). Time and the Metrics of Aging. Circulation research, 123(7), 740–744. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312816

Franssens, V., Bynens, T., Van den Brande, J., Vandermeeren, K., Verduyckt, M., & Winderickx, J. (2013). The benefits of humanized yeast models to study Parkinson's disease. Oxidative medicine and cellular longevity, 2013, 760629. https://doi.org/10.1155/2013/760629

Friel, C. T., & Welburn, J. P. (2018). Parts list for a microtubule depolymerising kinesin. *Biochemical Society transactions*, *46*(6), 1665–1672. https://doi.org/10.1042/BST20180350

Fulop, T., Larbi, A., Pawelec, G., Khalil, A., Cohen, A. A., Hirokawa, K., Witkowski, J. M., & Franceschi, C. (2021). Immunology of Aging: the Birth of Inflammaging. Clinical reviews in allergy & immunology, 1–14. Advance online publication. https://doi.org/10.1007/s12016-021-08899-6

Gems D. (2022). The hyperfunction theory: An emerging paradigm for the biology of aging. Ageing research reviews, 74, 101557. https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101557

Gems, D., & de Magalhães, J. P. (2021). The hoverfly and the wasp: A critique of the hallmarks of aging as a paradigm. Ageing Research Reviews, 70, 101407. doi:10.1016/j.arr.2021.101407

Goldman, R. D., Grin, B., Mendez, M. G., & Kuczmarski, E. R. (2008). Intermediate filaments: versatile building blocks of cell structure. Current opinion in cell biology, 20(1), 28–34. https://doi.org/10.1016/j.ceb.2007.11.003

Gourlay, C. W., & Ayscough, K. R. (2005). The actin cytoskeleton in ageing and apoptosis. FEMS yeast research, 5(12), 1193–1198. https://doi.org/10.1016/j.femsyr.2005.08.001

Gourlay, C. W., Carpp, L. N., Timpson, P., Winder, S. J., & Ayscough, K. R. (2004). A role for the actin cytoskeleton in cell death and aging in yeast. The Journal of cell biology, 164(6), 803–809. https://doi.org/10.1083/jcb.200310148

Gresham, D., Boer, V. M., Caudy, A., Ziv, N., Brandt, N. J., Storey, J. D., & Botstein, D. (2011). System-level analysis of genes and functions affecting survival during nutrient starvation in Saccharomyces cerevisiae. Genetics, 187(1), 299–317. https://doi.org/10.1534/genetics.110.120766

Gresham, D., Boer, V. M., Caudy, A., Ziv, N., Brandt, N. J., Storey, J. D., & Botstein, D. (2011). System-level analysis of genes and functions affecting survival during nutrient starvation in Saccharomyces cerevisiae. *Genetics*, *187*(1), 299–317. https://doi.org/10.1534/genetics.110.120766

Gressin, L., Guillotin, A., Guérin, C., Blanchoin, L., & Michelot, A. (2015). Architecture dependence of actin filament network disassembly. Current biology : CB, 25(11), 1437–1447. https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.04.011

Guerville, F., De Souto Barreto, P., Ader, I., Andrieu, S., Casteilla, L., Dray, C., Fazilleau, N., Guyonnet, S., Langin, D., Liblau, R., Parini, A., Valet, P., Vergnolle, N., Rolland, Y., & Vellas, B. (2020). Revisiting the Hallmarks of Aging to Identify Markers of Biological Age. The journal of prevention of Alzheimer's disease, 7(1), 56–64. https://doi.org/10.14283/jpad.2019.50

Guirado Blanco, Otmara, Solanas García, Montserrat, Costa Traschel, Irmgard, & Escrich Escriche, Eduard. (2002). El citoesqueleto de actina: una perspectiva desde la biología molecular del cáncer. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas, 21(2), 115-122. Recuperado en 12 de mayo de 2022, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002002000200009&lng=es&tlng=es.

Hafsi, W., & Badri, T. (2022). Cockayne Syndrome. In StatPearls. StatPearls Publishing.

Halfmann, R., Jarosz, D. F., Jones, S. K., Chang, A., Lancaster, A. K., & Lindquist, S. (2012). Prions are a common mechanism for phenotypic inheritance in wild yeasts. Nature, 482(7385), 363–368. https://doi.org/10.1038/nature10875

Han, Y., He, Y., Lyu, J., Yu, C., Bian, M., Lee, L., (2020). Aging in China: perspectives on public health, Global Health Journal, 4(1), 11-17. https://doi.org/10.1016/j.glohj.2020.01.002

Harline, K., Martínez-Gómez, J., Specht, C. D., & Roeder, A. H. K. (2021). A Life Cycle for Modeling Biology at Different Scales. Frontiers in plant science, 12, 710590. https://doi.org/10.3389/fpls.2021.710590

Hawkins, N., & Garriga, G. (1998). Asymmetric cell division: from A to Z. Genes & development, 12(23), 3625–3638. https://doi.org/10.1101/gad.12.23.3625

Hehnly, H., & Stamnes, M. (2007). Regulating cytoskeleton-based vesicle motility. FEBS letters, 581(11), 2112–2118. https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.01.094

Higuchi-Sanabria, R., Pernice, W. M., Vevea, J. D., Alessi Wolken, D. M., Boldogh, I. R., & Pon, L. A. (2014). Role of asymmetric cell division in lifespan control in Saccharomyces cerevisiae. FEMS yeast research, 14(8), 1133–1146. https://doi.org/10.1111/1567-1364.12216

Higuchi-Sanabria, R., Vevea, J. D., Charalel, J. K., Sapar, M. L., & Pon, L. A. (2016). The transcriptional repressor Sum1p counteracts Sir2p in regulation of the actin cytoskeleton, mitochondrial quality control and replicative lifespan in Saccharomyces cerevisiae. Microbial cell (Graz, Austria), 3(2), 79–88. https://doi.org/10.15698/mic2016.02.478

Hohmann, T., & Dehghani, F. (2019). The Cytoskeleton-A Complex Interacting Meshwork. Cells, 8(4), 362. https://doi.org/10.3390/cells8040362

Hosseini, A., & Minucci, S. (2018). Alterations of Histone Modifications in Cancer. Epigenetics in Human Disease, 141–217. doi:10.1016/b978-0-12-812215-0.00006-6

Howes, S. C., Geyer, E. A., LaFrance, B., Zhang, R., Kellogg, E. H., Westermann, S., Rice, L. M., & Nogales, E. (2017). Structural differences between yeast and mammalian microtubules revealed by cryo-EM. The Journal of cell biology, 216(9), 2669–2677. https://doi.org/10.1083/jcb.201612195

Illner, D., & Scherthan, H. (2013). Ionizing irradiation-induced radical stress stalls live meiotic chromosome movements by altering the actin cytoskeleton. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 110(40), 16027–16032. https://doi.org/10.1073/pnas.1306324110

Ingber D. E. (2003). Tensegrity I. Cell structure and hierarchical systems biology. Journal of cell science, 116(Pt 7), 1157–1173. https://doi.org/10.1242/jcs.00359

Ingber, D. E. (1998). The Architecture of Life. Scientific American, 278(1), 48–57. http://www.jstor.org/stable/26057622

Instituto Nacional de Estadística y Geografía (2020). Censo de Población y vivienda. Recuperado de: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemo/ResultCenso2020_Nal.pdf

Interamerican Development Bank, (2016). Panorama de envejecimiento y dependencia en América Latina y el Caribe. Recuperado de: https://publications.iadb.org/publications/spanish/document/Panorama-de-envejecimiento-y-dependencia-en-America-Latina-y-el-Caribe.pdf

Israels, E. D., & Israels, L. G. (2000). The cell cycle. The oncologist, 5(6), 510–513. https://doi.org/10.1634/theoncologist.5-6-510

Janssens, G. E., & Veenhoff, L. M. (2016). Evidence for the hallmarks of human aging in replicatively aging yeast. Microbial cell (Graz, Austria), 3(7), 263–274. https://doi.org/10.15698/mic2016.07.510

Karp, G., & Araiza Martinez, M. E. (2011). Biología celular y molecular: Conceptos y experimentos (6a ed.). México D.F.: McGraw- Hill.

Klecker, T., & Westermann, B. (2020). Asymmetric inheritance of mitochondria in yeast. Biological chemistry, 401(6-7), 779–791. https://doi.org/10.1515/hsz-2019-0439

Kristensson M. A. (2021). The Game of Tubulins. Cells, 10(4), 745. https://doi.org/10.3390/cells10040745

Labbadia, J., & Morimoto, R. I. (2015). The biology of proteostasis in aging and disease. Annual review of biochemistry, 84, 435–464. https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060614-033955

Lacey, S. E., He, S., Scheres, S. H., & Carter, A. P. (2019). Cryo-EM of dynein microtubule-binding domains shows how an axonemal dynein distorts the microtubule. eLife, 8, e47145. https://doi.org/10.7554/eLife.47145

Laha, S., Das, S. P., Hajra, S., Sanyal, K., & Sinha, P. (2011). Functional characterization of the Saccharomyces cerevisiae protein Chl1 reveals the role of sister chromatid cohesion in the maintenance of spindle length during S-phase arrest. BMC genetics, 12, 83. https://doi.org/10.1186/1471-2156-12-83

Lai, W. F., & Wong, W. T. (2020). Roles of the actin cytoskeleton in aging and age-associated diseases. Ageing research reviews, 58, 101021. https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101021

Lengefeld, J., & Barral, Y. (2018). Asymmetric Segregation of Aged Spindle Pole Bodies During Cell Division: Mechanisms and Relevance Beyond Budding Yeast?. BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology, 40(8), e1800038. https://doi.org/10.1002/bies.201800038

Li, X., Heyer, WD. (2008). Homologous recombination in DNA repair and DNA damage tolerance. Cell Res 18, 99–113 https://doi.org/10.1038/cr.2008.1 https://www.nature.com/articles/cr20081

Li, X., Rayman, J. B., Kandel, E. R., & Derkatch, I. L. (2014). Functional role of Tia1/Pub1 and Sup35 prion domains: directing protein synthesis machinery to the

tubulin cytoskeleton. Molecular cell, 55(2), 305–318. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.05.027

Lin, H. (2008). Cell Biology of Stem Cells: An Enigma of Asymmetry and Self-Renewal. The Journal of Cell Biology, 180(2), 257–260. http://www.jstor.org/stable/20475757

Liu, W., Li, L., Ye, H., Chen, H., Shen, W., Zhong, Y., Tian, T., & He, H. (2017). From Saccharomyces cerevisiae to human: The important gene co-expression modules. Biomedical reports, 7(2), 153–158. https://doi.org/10.3892/br.2017.941

Longo, V. D., & Fabrizio, P. (2012). Chronological aging in Saccharomyces cerevisiae. Sub-cellular biochemistry, 57, 101–121. https://doi.org/10.1007/978-94-007-2561-4_5

López-Camarillo, C., Lopez-Casamichana, M., Weber, C., Guillen, N., Orozco, E., & Marchat, L. A. (2009). DNA repair mechanisms in eukaryotes: Special focus in Entamoeba histolytica and related protozoan parasites. Infection, genetics and evolution: journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases, 9(6), 1051–1056. https://doi.org/10.1016/j.meegid.2009.06.024

López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. Cell, 153(6), 1194–1217. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039

Lyke, D. R., Dorweiler, J. E., & Manogaran, A. L. (2019). The three faces of Sup35. Yeast (Chichester, England), 36(8), 465–472. https://doi.org/10.1002/yea.3392

Madrid, M., Vázquez-Marín, B., Franco, A., Soto, T., Vicente-Soler, J., Gacto, M., & Cansado, J. (2016). Multiple crosstalk between TOR and the cell integrity MAPK signaling pathway in fission yeast. Scientific reports, 6, 37515. https://doi.org/10.1038/srep37515

Maisonneuve, E., Ezraty, B., & Dukan, S. (2008). Protein aggregates: an aging factor involved in cell death. Journal of bacteriology, 190(18), 6070–6075. https://doi.org/10.1128/JB.00736-08

Manzano-López, J., & Monje-Casas, F. (2020). Asymmetric cell division and replicative aging: a new perspective from the spindle poles. Current genetics, 66(4), 719–727. https://doi.org/10.1007/s00294-020-01074-y

Margiotta, A., & Bucci, C. (2016). Role of Intermediate Filaments in Vesicular Traffic. Cells, 5(2), 20. https://doi.org/10.3390/cells5020020

Martin, S. G., & Arkowitz, R. A. (2014). Cell polarization in budding and fission yeasts. FEMS microbiology reviews, 38(2), 228–253. https://doi.org/10.1111/1574-6976.12055

Matellán, L., Manzano-López, J., & Monje-Casas, F. (2020). Polo-like kinase acts as a molecular timer that safeguards the asymmetric fate of spindle microtubule-organizing centers. eLife, 9, e61488. https://doi.org/10.7554/eLife.61488

McCormick, M. A., & Promislow, D. E. L. (2018). Recent Advances in the Systems Biology of Aging. Antioxidants & redox signaling, 29(10), 973–984. https://doi.org/10.1089/ars.2017.7367

Megías M, Molist P, Pombal MA. (2019). Atlas de histología vegetal y animal. La célula. Recuperado de: http://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/1-introduccion.php

Mittelbrunn, M., & Sánchez-Madrid, F. (2012). Intercellular communication: diverse structures for exchange of genetic information. Nature reviews. Molecular cell biology, 13(5), 328–335. https://doi.org/10.1038/nrm3335

Mogk, A., & Bukau, B. (2017). Role of sHsps in organizing cytosolic protein aggregation and disaggregation. Cell stress & chaperones, 22(4), 493–502. https://doi.org/10.1007/s12192-017-0762-4

Moskalev, A. A. (2011). Evolutionary ideas on the nature of aging. Advances in Gerontology, 1(2), 112–121. https://doi.org/10.1134/S207905701102010X

Nakaoka, H., & Wakamoto, Y. (2017). Aging, mortality, and the fast growth trade-off of Schizosaccharomyces pombe. PLoS biology, 15(6), e2001109. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2001109

Nakatani H. (2019). Population aging in Japan: policy transformation, sustainable development goals, universal health coverage, and social determinates of health. Global health & medicine, 1(1), 3–10. https://doi.org/10.35772/ghm.2019.01011

National Bureau of Statistics of China, (2018) China Statistical Yearbook. Recuperado de: http://www.stats.gov.cn/tjsj/ndsj/2018/indexeh.htm

Neuhaus, A., Eggeling, C., Erdmann, R., & Schliebs, W. (2016). Why do peroxisomes associate with the cytoskeleton?. Biochimica et biophysica acta, 1863(5), 1019–1026. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.11.022

Nicolson G. L. (2014). Mitochondrial Dysfunction and Chronic Disease: Treatment With Natural Supplements. Integrative medicine (Encinitas, Calif.), 13(4), 35–43.

Ogrodnik, M., Salmonowicz, H., Brown, R., Turkowska, J., Średniawa, W., Pattabiraman, S., Amen, T., Abraham, A. C., Eichler, N., Lyakhovetsky, R., & Kaganovich, D. (2014). Dynamic JUNQ inclusion bodies are asymmetrically inherited in mammalian cell lines through the asymmetric partitioning of vimentin. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 111(22), 8049–8054. https://doi.org/10.1073/pnas.1324035111

Oh, J., Lee, Y. D., & Wagers, A. J. (2014). Stem cell aging: mechanisms, regulators, and therapeutic opportunities. Nature medicine, 20(8), 870–880. https://doi.org/10.1038/nm.3651

Organización de las Naciones Unidas, (2017). World Population Prospects. Key Findings and Advanced tables. Recuperado de: https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2017_KeyFindings.pdf

Organización Mundial de la Salud, (2021). Envejecimiento y salud. Recuperado de de: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health

Organización Mundial de la Salud, (2022). Ageing and health in China. Recuperado de: https://www.who.int/china/health-topics/ageing

Organización Mundial de la Salud, (2022). Enfermedad de Parkinson. Recuperado de: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease

Pan, L., (2017). Vejez y Envejecimiento en China. Estudios de Asia y África, 52(2), 459-470. https://doi.org/10.24201/eaa.v52i2.2322

Pan, Y., Schroeder, E. A., Ocampo, A., Barrientos, A., & Shadel, G. S. (2011). Regulation of yeast chronological life span by TORC1 via adaptive mitochondrial ROS signaling. Cell metabolism, 13(6), 668–678. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.03.018

Pandit, N. G., Cao, W., Bibeau, J., Johnson-Chavarria, E. M., Taylor, E. W., Pollard, T. D., & De La Cruz, E. M. (2020). Force and phosphate release from Arp2/3 complex promote dissociation of actin filament branches. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 117(24), 13519–13528. https://doi.org/10.1073/pnas.1911183117

Paoletti, C., Quintin, S., Matifas, A., & Charvin, G. (2016). Kinetics of Formation and Asymmetrical Distribution of Hsp104-Bound Protein Aggregates in Yeast. Biophysical journal, 110(7), 1605–1614. https://doi.org/10.1016/j.bpj.2016.02.034

Parrella, E., & Longo, V. D. (2008). The chronological life span of Saccharomyces cerevisiae to study mitochondrial dysfunction and disease. Methods (San Diego, Calif.), 46(4), 256–262. https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2008.10.004

Pattabiraman, S., & Kaganovich, D. (2014). Imperfect asymmetry: The mechanism governing asymmetric partitioning of damaged cellular components during mitosis. Bioarchitecture, 4(6), 203–209. https://doi.org/10.1080/19490992.2015.1014213

Pierce, B. (2016). Genética. Un enfoque conceptual. Editorial médica panamericana.

Pignatti, C., D'Adamo, S., Stefanelli, C., Flamigni, F., & Cetrullo, S. (2020). Nutrients and Pathways that Regulate Health Span and Life Span. Geriatrics (Basel, Switzerland), 5(4), 95. https://doi.org/10.3390/geriatrics5040095

Post, Y., & Clevers, H. (2019). Defining Adult Stem Cell Function at Its Simplest: The Ability to Replace Lost Cells through Mitosis. Cell stem cell, 25(2), 174–183. https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.07.002

Poukkula, M., Kremneva, E., Serlachius, M., & Lappalainen, P. (2011). Actin-depolymerizing factor homology domain: a conserved fold performing diverse roles in cytoskeletal dynamics. Cytoskeleton (Hoboken, N.J.), 68(9), 471–490. https://doi.org/10.1002/cm.20530

Rao, K. M., & Cohen, H. J. (1990). The role of the cytoskeleton in aging. Experimental gerontology, 25(1), 7–22. https://doi.org/10.1016/0531-5565(90)90004-I

Rao, L., Berger, F., Nicholas, M. P., & Gennerich, A. (2019). Molecular mechanism of cytoplasmic dynein tension sensing. Nature communications, 10(1), 3332. https://doi.org/10.1038/s41467-019-11231-8

Redwine, W. B., Hernandez-Lopez, R., Zou, S., Huang, J., Reck-Peterson, S. L., & Leschziner, A. E. (2012). Structural basis for microtubule binding and release by dynein. Science (New York, N.Y.), 337(6101), 1532–1536. https://doi.org/10.1126/science.1224151

Rinnerthaler, M., Büttner, S., Laun, P., Heeren, G., Felder, T. K., Klinger, H., Weinberger, M., Stolze, K., Grousl, T., Hasek, J., Benada, O., Frydlova, I., Klocker, A., Simon-Nobbe, B., Jansko, B., Breitenbach-Koller, H., Eisenberg, T., Gourlay, C. W., Madeo, F., Burhans, W. C., … Breitenbach, M. (2012). Yno1p/Aim14p, a NADPH-oxidase ortholog, controls extramitochondrial reactive oxygen species

generation, apoptosis, and actin cable formation in yeast. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 109(22), 8658–8663. https://doi.org/10.1073/pnas.1201629109

Rossetto, D., Avvakumov, N., & Côté, J. (2012). Histone phosphorylation: a chromatin modification involved in diverse nuclear events. *Epigenetics*, *7*(10), 1098–1108. https://doi.org/10.4161/epi.21975

Rowland, D. T. (2009). Global Population Aging: History and Prospects. International Handbook of Population Aging, 37–65. doi:10.1007/978-1-4020-8356-3_3

Rudzińska, M., Parodi, A., Balakireva, A. V., Chepikova, O. E., Venanzi, F. M., & Zamyatnin, A. A., Jr (2020). Cellular Aging Characteristics and Their Association with Age-Related Disorders. Antioxidants (Basel, Switzerland), 9(2), 94. https://doi.org/10.3390/antiox9020094

Ryan, M. T., & Hoogenraad, N. J. (2007). Mitochondrial-nuclear communications. Annual review of biochemistry, 76, 701–722. https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.76.052305.091720

Salceda S, Albert G. (2016). El citoesqueleto: un componente fundamental en la arquitectura y en la fisiología celular. Rev. Educ. Bioquímica. 35 (4):102-114.

Sandoval, H., (2006). Estructuras espaciales de integridad tensional. Diseño y Sociedad. 19-20.

Sarkar, S., Singh, M.D, Yadav, R., Arunkumar, K P., Pittman, G. W. (2011) Heat shock proteins: Molecules with assorted functions. Front. Biol. 6 (4), 312-327 https://doi.org/10.1007/s11515-011-1080-3

Sarto-Jackson, I., & Tomaska, L. (2016). How to bake a brain: yeast as a model neuron. Current genetics, 62(2), 347–370. https://doi.org/10.1007/s00294-015-0554-2

Schafer K. A. (1998). The cell cycle: a review. Veterinary pathology, 35(6), 461–478. https://doi.org/10.1177/030098589803500601

Schmauck-Medina, T., Molière, A., Lautrup, S., Zhang, J., Chlopicki, S., Madsen, H. B., Cao, S., Soendenbroe, C., Mansell, E., Vestergaard, M. B., Li, Z., Shiloh, Y., Opresko, P. L., Egly, J. M., Kirkwood, T., Verdin, E., Bohr, V. A., Cox, L. S., Stevnsner, T., Rasmussen, L. J., … Fang, E. F. (2022). New hallmarks of ageing: a 2022 Copenhagen ageing meeting summary. Aging, 14(16), 6829–6839. https://doi.org/10.18632/aging.204248

Secretaría de Desarrollo Social, (2010). Diagnóstico sobre la situación de vulnerabilidad de la población de 70 años y más. Recuperado de: http://www.sedesol.gob.mx/work/models/SEDESOL/Sedesol/sppe/dgap/diagnostico/Diagnostico_70%20y%20Mas_VERSION_FINAL.pdf

Senju, Y., Kalimeri, M., Koskela, E. V., Somerharju, P., Zhao, H., Vattulainen, I., & Lappalainen, P. (2017). Mechanistic principles underlying regulation of the actin cytoskeleton by phosphoinositides. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 114(43), E8977–E8986. https://doi.org/10.1073/pnas.1705032114

Senohrabkova, L., Malcova, I., & Hasek, J. (2019). An aggregation-prone mutant of eIF3a forms reversible assemblies escaping spatial control in exponentially growing yeast cells. Current genetics, 65(4), 919–940. https://doi.org/10.1007/s00294-019-00940-8

Sharp, D. J., Rogers, G. C., & Scholey, J. M. (2000). Roles of motor proteins in building microtubule-based structures: a basic principle of cellular design. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research, 1496(1), 128–141. doi:10.1016/s0167-4889(00)00014-8

Sing, C. N., Garcia, E. J., Lipkin, T. G., Huckaba, T. M., Tsang, C. A., Coughlin, A. C., Yang, E. J., Boldogh, I. R., Higuchi-Sanabria, R., & Pon, L. A. (2022).

Identification of a modulator of the actin cytoskeleton, mitochondria, nutrient metabolism and lifespan in yeast. Nature communications, 13(1), 2706. https://doi.org/10.1038/s41467-022-30045-9

Singh, P. P., Demmitt, B. A., Nath, R. D., & Brunet, A. (2019). The Genetics of Aging: A Vertebrate Perspective. Cell, 177(1), 200–220. https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.02.038

Smethurst, D. G., Dawes, I. W., & Gourlay, C. W. (2014). Actin - a biosensor that determines cell fate in yeasts. FEMS yeast research, 14(1), 89–95. https://doi.org/10.1111/1567-1364.12119

Soares, H., Marinho, H. S., Real, C., & Antunes, F. (2014). Cellular polarity in aging: role of redox regulation and nutrition. Genes & nutrition, 9(1), 371. https://doi.org/10.1007/s12263-013-0371-5

Song, J., Yang, Q., Yang, J., Larsson, L., Hao, X., Zhu, X., Malmgren-Hill, S., Cvijovic, M., Fernandez-Rodriguez, J., Grantham, J., Gustafsson, C. M., Liu, B., & Nyström, T. (2014). Essential genetic interactors of SIR2 required for spatial sequestration and asymmetrical inheritance of protein aggregates. PLoS genetics, 10(7), e1004539. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004539

Sukhanova, E. I., Rogov, A. G., Severin, F. F., & Zvyagilskaya, R. A. (2012). Phenoptosis in yeasts. Biochemistry. Biokhimiia, 77(7), 761–775. https://doi.org/10.1134/S0006297912070097

Sunchu, B., & Cabernard, C. (2020). Principles and mechanisms of asymmetric cell division. Development (Cambridge, England), 147(13), dev167650. https://doi.org/10.1242/dev.167650

Susin, S. A., Lorenzo, H. K., Zamzami, N., Marzo, I., Snow, B. E., Brothers, G. M., Mangion, J., Jacotot, E., Costantini, P., Loeffler, M., Larochette, N., Goodlett, D. R., Aebersold, R., Siderovski, D. P., Penninger, J. M., & Kroemer, G. (1999).

Molecular characterization of mitochondrial apoptosis-inducing factor. Nature, 397(6718), 441–446. https://doi.org/10.1038/17135

Tan, Q., Liang, N., Zhang, X., & Li, J. (2021). Dynamic Aging: Channeled Through Microenvironment. Frontiers in physiology, 12, 702276. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.702276

Treusch, S., Hamamichi, S., Goodman, J. L., Matlack, K. E., Chung, C. Y., Baru, V., Shulman, J. M., Parrado, A., Bevis, B. J., Valastyan, J. S., Han, H., Lindhagen-Persson, M., Reiman, E. M., Evans, D. A., Bennett, D. A., Olofsson, A., DeJager, P. L., Tanzi, R. E., Caldwell, K. A., Caldwell, G. A., … Lindquist, S. (2011). Functional links between Aβ toxicity, endocytic trafficking, and Alzheimer's disease risk factors in yeast. Science (New York, N.Y.), 334(6060), 1241–1245. https://doi.org/10.1126/science.1213210

Tulha, J., Faria-Oliveira, F., Lucas, C., & Ferreira, C. (2012). Programmed cell death in Saccharomyces cerevisiae is hampered by the deletion of GUP1 gene. BMC microbiology, 12, 80. https://doi.org/10.1186/1471-2180-12-80

Tyagi, M., Imam, N., Verma, K., & Patel, A. K. (2016). Chromatin remodelers: We are the drivers!!. Nucleus (Austin, Tex.), 7(4), 388–404. https://doi.org/10.1080/19491034.2016.1211217

Ulloa-Aguirre, A., Hanyaloglu, A. C., Zariñán, T., & Janovick, J. A. (2020). Protein homeostasis and regulation of intracellular trafficking of G protein-coupled receptors. Protein Homeostasis Diseases, 247–277. doi:10.1016/b978-0-12-819132-3.00012-9

United Nations. (2019). World Population Prospects 2019. Recuperado de: https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Volume-II-Demographic-Profiles.pdf

Urra, H., Henriquez, D. R., Cánovas, J., Villarroel-Campos, D., Carreras-Sureda, A., Pulgar, E., Molina, E., Hazari, Y. M., Limia, C. M., Alvarez-Rojas, S., Figueroa,

R., Vidal, R. L., Rodriguez, D. A., Rivera, C. A., Court, F. A., Couve, A., Qi, L., Chevet, E., Akai, R., Iwawaki, T., … Hetz, C. (2018). IRE1α governs cytoskeleton remodelling and cell migration through a direct interaction with filamin A. Nature cell biology, 20(8), 942–953. https://doi.org/10.1038/s41556-018-0141-0

Vasicova, P., Lejskova, R., Malcova, I., & Hasek, J. (2015). The Stationary-Phase Cells of Saccharomyces cerevisiae Display Dynamic Actin Filaments Required for Processes Extending Chronological Life Span. Molecular and cellular biology, 35(22), 3892–3908. https://doi.org/10.1128/MCB.00811-15

Wahl H. W. (2020). Aging Successfully: Possible in Principle? Possible for all? Desirable for all? Integrative psychological & behavioral science, 54(2), 251–268. https://doi.org/10.1007/s12124-020-09513-8

Wang, E., & Gundersen, D. (1984). Increased organization of cytoskeleton accompanying the aging of human fibroblasts in vitro. Experimental cell research, 154(1), 191–202. https://doi.org/10.1016/0014-4827(84)90679-7

Wang, W., Cantos-Fernandes, S., Lv, Y., Kuerban, H., Ahmad, S., Wang, C., & Gigant, B. (2017). Insight into microtubule disassembly by kinesin-13s from the structure of Kif2C bound to tubulin. Nature communications, 8(1), 70. https://doi.org/10.1038/s41467-017-00091-9

Wensink, M. J., & Cohen, A. A. (2022). The Danaid Theory of Aging. Frontiers in cell and developmental biology, 9, 671208. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.671208

Yang, E. J., Pernice, W. M., & Pon, L. A. (2022). A role for cell polarity in lifespan and mitochondrial quality control in the budding yeast Saccharomyces cerevisiae. iScience, 25(3), 103957. https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.103957

Yang, H. D., Kim, D. H., Lee, S. B., & Young, L. D. (2016). History of Alzheimer's Disease. Dementia and neurocognitive disorders, 15(4), 115–121. https://doi.org/10.12779/dnd.2016.15.4.115

Yu, S.-L., & Lee, S.-K. (2017). Ultraviolet radiation: DNA damage, repair, and human disorders. Molecular & Cellular Toxicology, 13(1), 21–28. doi:10.1007/s13273-017-0002-0

Yukawa, M., Ohishi, M., Yamada, Y., & Toda, T. (2021). The Putative RNA-Binding Protein Dri1 Promotes the Loading of Kinesin-14/Klp2 to the Mitotic Spindle and Is Sequestered into Heat-Induced Protein Aggregates in Fission Yeast. International journal of molecular sciences, 22(9), 4795. https://doi.org/10.3390/ijms22094795

Zhang, X., Azhar, G., Rogers, S. C., Foster, S. R., Luo, S., & Wei, J. Y. (2014). Overexpression of p49/STRAP alters cellular cytoskeletal structure and gross anatomy in mice. BMC cell biology, 15, 32. https://doi.org/10.1186/1471-2121-15-32

Zhavoronkov, A., Li, R., Ma, C., & Mamoshina, P. (2019). Deep biomarkers of aging and longevity: from research to applications. Aging, 11(22), 10771–10780. https://doi.org/10.18632/aging.102475

Zhou, C., Slaughter, B. D., Unruh, J. R., Eldakak, A., Rubinstein, B., & Li, R. (2011). Motility and segregation of Hsp104-associated protein aggregates in budding yeast. Cell, 147(5), 1186–1196. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.11.002