

## 1. Datos Generales de la asignatura

<b>Nombre de la asignatura:</b>	Bioquímica del Nitrógeno y Regulación Genética
<b>Clave de la asignatura:</b>	BQJ-1004
<b>SATCA<sup>1</sup>:</b>	4- 2- 6
<b>Carrera:</b>	Ingeniería Bioquímica

## 2. Presentación

### Caracterización

Esta asignatura aporta al perfil profesional del Ingeniero Bioquímico, las competencias (composición celular y los fenómenos metabólicos que permiten su desarrollo y utilización en los diferentes procesos industriales), necesarios para diseñar, seleccionar, adaptar, operar, controlar, simular, optimizar y escalar equipos y procesos en los que se aprovechen de manera sustentable los recursos bióticos. Así como identificar y aplicar tecnologías emergentes relacionadas con el campo de acción del Ingeniero Bioquímico, además de, formular y evaluar proyectos de Ingeniería Bioquímica con criterios de sustentabilidad, sin olvidar que podrá participar en la investigación científica y tecnológica en el campo de la Ingeniería Bioquímica y difundir sus resultados.

Se contempla dentro del programa de la asignatura, integrar los contenidos de biomoléculas con los procesos bioquímicos del metabolismo celular que permitan desarrollar del quehacer profesional del Ingeniero Bioquímico.

Dado que esta materia dará soporte a otras, más directamente vinculadas con desempeños profesionales; se inserta en la primera mitad de la trayectoria escolar; después de las Químicas Orgánicas, Bioquímica I y de Termodinámica, por lo cual el estudiante debe contar con conocimientos de bioenergética, actividad enzimática, estructura y metabolismo de aminoácidos y carbohidratos para poder trasladarlos en la comprensión, análisis y reflexión de los contenidos de Bioquímica del Nitrógeno y Regulación Genética. Se relaciona con asignaturas posteriores como Microbiología, ya que el estudiante de Ingeniería Bioquímica debe interpretar y analizar los diferentes metabolismos microbianos para el manejo y control de los mismo, también son necesarias para Cinética Química y Biológica ya que permite comprender la función enzimática como biocatalizador específico y en consecuencia para Ingeniería de Biorreactores.

<sup>1</sup> Sistema de Asignación y Transferencia de Créditos Académicos

### Intención didáctica.

Se organiza el temario en seis temas, agrupando los contenidos conceptuales de la asignatura en las dos primeras unidades referentes al metabolismo integrador de aminoácidos y de ácidos nucleicos. La tercera unidad integra los mecanismos de control y regulación del metabolismo celular. La cuarta unidad abarca concepción de la genética, estructura y función del ADN, así como, el análisis de los mecanismos y regulación de la replicación del ADN. La quinta unidad abarca concepción de la genética, estructura y función del ARN, así como, el análisis de los mecanismos y regulación de la transcripción del ARN. La sexta unidad analiza los mecanismos y regulación de la traducción de proteínas. Los temas en conjunto integran el conocimiento para que el estudiante describa los mecanismos de replicación y regulación genética en la célula y aplicarlos en el aprovechamiento de los procesos y recursos bióticos.

En el transcurso de las actividades programadas es muy importante que el estudiante se comprometa con las actividades que se llevan a cabo y entienda que son parte de su hacer futuro profesional. De igual manera, se busca que aprecie la importancia del conocimiento, los hábitos de trabajo y desarrolle además habilidades y actitudes como la precisión y la curiosidad, la puntualidad, el entusiasmo y el interés, la tenacidad, la flexibilidad y la autonomía. Es necesario que el profesor atienda y cuide estos aspectos en el desarrollo de las actividades de aprendizaje de esta asignatura

### 3. Participantes en el diseño y seguimiento curricular del programa

Lugar y fecha de elaboración o revisión	Participantes	Evento
Instituto Tecnológico de Villahermosa del 7 al 11 de septiembre de 2009.	Representantes de los Institutos Tecnológicos de: Celaya, Culiacán, Durango, Mérida, Morelia, Tehuacán, Tepic, Tijuana, Tuxtepec, Veracruz y Villahermosa.	Reunión Nacional de Diseño e Innovación Curricular para el Desarrollo y Formación de Competencias Profesionales de las Carreras de Ingeniería Ambiental, Ingeniería Bioquímica, Ingeniería Química e Ingeniería en Industrias Alimentarias.
Instituto Tecnológico de Celaya del 8 al 12 de febrero de 2010.	Representantes de los Institutos Tecnológicos de: Celaya, Culiacán, Durango, Mérida, Morelia, Tehuacán, Tijuana, Tuxtepec, Veracruz y Villahermosa.	Reunión Nacional de Consolidación de los Programas en Competencias Profesionales de Carreras de Ingeniería Ambiental, Ingeniería Bioquímica, Ingeniería Química e Ingeniería en Industrias Alimentarias.

<p>Instituto Tecnológico de Villahermosa, del 19 al 22 de marzo de 2013.</p>	<p>Representantes de los Institutos Tecnológicos de: Acayucan, Calkiní, Celaya, Colima, Culiacán, Durango, Irapuato, La Paz, La Región Sierra, Los Ríos, Mazatlán, Mérida, Misantla, Morelia, Tijuana, Tuxtepec, Tuxtla Gutiérrez, Veracruz, Villahermosa.</p>	<p>Reunión Nacional de Seguimiento Curricular de las carreras de Ingeniería Ambiental, Ingeniería Bioquímica, Ingeniería en Industrias Alimentarias e Ingeniería Química, del SNIT.</p>
--	--	---

#### 4. Competencia a desarrollar

<b>Competencias específicas de la asignatura</b>
<p>Comprende, identifica, analiza y relaciona al metabolismo del nitrógeno y ácidos nucleicos en su composición, función y control, así como los mecanismos de control y regulación de la replicación, transcripción y traducción genética, que suceden en la célula para su aplicación como herramienta en el aprovechamiento de los procesos y recursos bióticos.</p>

#### 5. Competencias previas

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Emplea adecuadamente conocimientos sobre estructura y función celular para ubicar los fenómenos dentro de la célula.</li> <li>• Utiliza conceptos básicos sobre estructura y propiedades de los compuestos orgánicos, en la descripción de los mecanismos de reacción, para la degradación y biosíntesis de las biomoléculas implicadas.</li> <li>• Realiza el ajuste de curvas por mínimos cuadrados para encontrar la función que mejor se ajuste a los procesos bioquímicos.</li> <li>• Prepara geles de electroforesis para proteínas y ácidos nucleicos para analizar las características bioquímicas y análisis genéticos.</li> <li>• Prepara soluciones amortiguadoras para generar las condiciones óptimas para el desarrollo de las prácticas.</li> <li>• Aplica conceptos básicos de termodinámica para entender la bioenergética de los procesos bioquímicos involucrados en el metabolismo y procesos biosíntesis</li> </ul>
---

## 6. Temario

No.	Temas	Subtemas
1	Metabolismo del nitrógeno.	1.1 Metabolismo del nitrógeno. 1.2 Degradación de aminoácidos 1.3 Excreción de nitrógeno y ciclo de la urea. 1.4 Ciclo del nitrógeno. 1.5 Biosíntesis de aminoácidos.
2	Metabolismo de nucleótidos.	2.1 Nucleótidos. 2.2 Degradación de ácidos nucleicos. 2.3 Biosíntesis de nucleótidos de purina. 2.4 Degradación de nucleótidos de purina. 2.5 Biosíntesis de nucleótidos de pirimidina. 2.6 Degradación de nucleótidos de pirimidina: enzimas de las vías de salvamento. 2.7 Biosíntesis de desoxirribonucleótidos.
3	Control y regulación metabólica	3.1. Conceptos de regulación del metabolismo 3.2. Regulación a nivel enzimático 3.2.1. Inhibición 3.2.2. Activación 3.3. Regulación a nivel DNA 3.3.1. Represión 3.3.2. Inducción
4	Replicación de la información genética	4.1. Estructura y función del ADN. 4.2. Replicación de la información genética. 4.2.1. Replicación de ADN. 4.2.2. Naturaleza. semiconservativa. 4.2.3. Topoisomerasa. 4.2.4. Horquillas de replicación. 4.2.5. Hebra guía y hebra retrasada. 4.2.6. Punto de origen (Ori C). 4.2.7. Primasa. 4.2.8. Función del ADN polimerasa III. 4.2.9. El Replisoma. 4.2.10. Síntesis de ADN en procariotes. 4.2.11. Elongación. 4.2.12. Terminación. 4.2.13. Reparación de ADN. 4.2.14. Recombinación de ADN.

5	Transcripción de la información genética.	<p>5.1. Estructura y función del ARN.                      5.2. Transcripción de la información genética.                      5.2.1. Función biológica de el ARN polimerasa. de Eschericia coli.                      5.2.2. Mecanismo de la transcripción: iniciación interacción con promotores y regulación de la iniciación de la transcripción.                      5.2.3. Elongación: Incorporación de ribonucleótidos.                      5.2.4. ARN polimerasa eucariotas.                      5.2.5. Terminación.                      5.2.6. Antibióticos inhibidores de la transcripción.                      5.2.7. Procesamiento postranscripcional del ARN.                      5.2.8. Expresión genética.</p>
6	Traducción de la información genética	<p>6.1. Estructura de proteínas                      6.2. Traducción de la información genética y biosíntesis de proteínas.                      6.2.1. Componentes necesarios para la síntesis de proteínas.                      6.2.2. Mecanismo de la traducción.                      6.2.3. Velocidad de traducción.                      6.2.4. Modificación postraduccionales.                      6.2.5. Mecanismos de control traducciona.                      6.2.6. Síntesis de proteínas en eucariotas.                      6.2.7. Modificaciones postraduccionales en eucariotas.</p>

## 7. Actividades de aprendizaje de los temas

<b>Metabolismo del nitrógeno.</b>	
Competencias	Actividades de aprendizaje
<p>Específicas: Comprende, analiza y relaciona el metabolismo de aminoácidos para conocer el impacto en el organismo.</p> <p>Genéricas: Capacidad de análisis y síntesis. Habilidades de organizar y planificar.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analizar y discutir sobre las rutas de degradación de los aminoácidos.</li> <li>• Analizar y discutir el empleo de los aminoácidos como fuente de carbono o bloques estructurales.</li> <li>• Analizar y discutir el nitrógeno como limitante en el crecimiento de los</li> </ul>

<p>Capacidad de comunicación oral y escrita. Habilidades básicas para el manejo de la computadora para buscar, analizar e integrar la información. Capacidad de aplicar los conocimientos en la práctica.</p>	<p>organismos vivos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analizar y comprender el ciclo del N<sub>2</sub>, y la importancia de la Nitrogenasa.</li> <li>• Explicar las diferentes formas de excreción de nitrógeno y el ciclo de la urea.</li> <li>• Importancia de la ingesta de aminoácidos esenciales, ruta de síntesis de esenciales y no esenciales. aplicación.</li> <li>• Discutir artículos científicos sobre la utilización y producción de aminoácidos</li> </ul>
<p><b>Metabolismo de nucleótidos</b></p>	
<p>Competencias</p>	<p>Actividades de aprendizaje</p>
<p>Específicas: Comprende, analiza y relaciona el metabolismo de ácidos nucleicos para el aprovechamiento de los nucleótidos en la biosíntesis de los mismos.</p> <p>Genéricas: Capacidad de análisis y síntesis. Habilidades de organizar y planificar. Capacidad de comunicación oral y escrita. Habilidades básicas para el manejo de la computadora para buscar, analizar e integrar la información. Capacidad de aplicar los conocimientos en la práctica.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombrar las diferentes bases, nucleosidos y nucleotidos.</li> <li>• Explicar sus funciones aparte de constitutivos de moléculas informacionales.</li> <li>• Explicar cómo se lleva a cabo la degradación de ácidos nucleicos.</li> <li>• Explicar cómo se lleva a cabo la biosíntesis de nucleótidos de purina.</li> <li>• Explicar cómo se lleva a cabo la biosíntesis de nucleótidos de pirimidina.</li> <li>• Explicar cómo se lleva a cabo la degradación de nucleótidos de pirimidina.</li> <li>• Explicar el papel que juegan las enzimas de las vías de salvamento.</li> <li>• Explicar cómo se lleva a cabo la biosíntesis de desoxirribonucleótidos.</li> <li>• Discutir artículos científicos sobre las aplicaciones de nucleótidos</li> </ul>

<b>Control y regulación metabólica</b>	
Competencias	Actividades de aprendizaje
<p>Específicas: Conoce e identifica los mecanismos de regulación del metabolismo celular, a nivel genético y proteico, para hacer eficiente los procesos bioquímicos y el aprovechamiento de los recursos bióticos.</p> <p>Genéricas: Capacidad de análisis y síntesis. Habilidades de organizar y planificar. Capacidad de comunicación oral y escrita. Habilidades básicas para el manejo de la computadora para buscar, analizar e integrar la información. Capacidad de solucionar problemas y toma de decisiones. Capacidad de aplicar los conocimientos en la práctica.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inducción a la investigación documental actualizada, de campo o experimental.</li> <li>• Búsqueda de material disponible en Internet sobre el contenido del tema y que tenga respaldo científico.</li> <li>• Exponer y discutir en clase artículos científicos e información de otros tipos de fuentes.</li> <li>• Realizar investigaciones documentadas en equipos.</li> <li>• Desarrollar prácticas de laboratorio</li> <li>• Asistir a visitas a sectores del campo profesional en grupo.</li> <li>• Se sugiere que las actividades aborden los conceptos de regulación del metabolismo, su regulación a nivel enzimático y DNA.</li> </ul>
<b>Replicación de la información genética</b>	
Competencias	Actividades de aprendizaje
<p>Específicas: Comprende, identifica, analiza y relaciona los conceptos de la genética, estructura y función del ADN</p> <p>Identifica, analiza y relaciona los mecanismos de replicación para controlar el desarrollo celular, así como controlar la variabilidad genética en los organismos en el aprovechamiento de los procesos y recursos bióticos.</p> <p>Genéricas: Capacidad de análisis y síntesis. Habilidades de organizar y planificar. Capacidad de comunicación oral y escrita. Habilidades básicas para el manejo de la</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elaborar un diagrama o maqueta del papel evolutivo de los ácidos nucleicos.</li> <li>• Discutir en panel, los primeros organismos y el papel del ribosoma.</li> <li>• Discutir en panel la estabilidad química del ADN</li> <li>• Elaborar una tabla y un foro de discusión para explicar la mutación química y enlistar algunos ejemplos de agentes ambientales mutagénicos.</li> <li>• Elaborar una tabla y un foro de discusión para explicar mutación espontánea.</li> <li>• Elaborar una tabla y un foro de discusión para explicar el origen de las</li> </ul>

computadora para buscar, analizar e integrar la información. Capacidad de solucionar problemas y toma de decisiones. Capacidad de aplicar los conocimientos en la práctica.

- especies a partir de las mutaciones espontáneas y la influencia medioambiental.
- Elaborar una tabla y un foro de discusión para explicar el la replicación de ADN y la naturaleza semiconservativa de la replicación.
  - Elaborar una tabla y un foro de discusión para explicar el papel de la primasa, topoisomerasa y demás enzimas encargadas de la replicación.
  - Elaborar una cartulina y realizar un foro de discusión para explicar las horquillas de replicación.
  - Elaborar una cartulina y realizar un foro de discusión para explicar a la hebra guía y hebra retrasada.
  - Elaborar una cartulina y realizar un foro de discusión para explicar el punto de origen (Ori C).
  - Elaborar una cartulina y realizar un foro de discusión para explicar el papel de la primasa.
  - Elaborar una cartulina y realizar un foro de discusión para explicar la función del ADN polimerasa III, así como del replisoma.
  - Elaborar una cartulina y realizar un foro de discusión para explicar las diferencias y las similitudes entre la síntesis de ADN en eucariotes y procariotes para la: elongación, terminación, reparación y recombinación del ADN.
  - Discutir artículos científicos sobre factores que afectan a la replicación del ADN.



<b>Transcripción de la información genética.</b>	
Competencias	Actividades de aprendizaje
<p>Específicas: Comprende, identifica, analiza y relaciona los conceptos de la genética, estructura y función del ARN.</p> <p>Comprende, identifica, analiza y relaciona los mecanismos y regulación de la transcripción genética, como herramienta para el aprovechamiento de los procesos y recursos bióticos.</p> <p>Genéricas: Capacidad de análisis y síntesis. Habilidades de organizar y planificar. Capacidad de comunicación oral y escrita. Habilidades básicas para el manejo de la computadora para buscar, analizar e integrar la información. Capacidad de solucionar problemas y toma de decisiones. Capacidad de aplicar los conocimientos en la práctica.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Discutir en panel las funciones de los diferentes tipos de ARN y su estabilidad química.</li> <li>● Elaborar un mapa conceptual por equipo y analizar en foro de todo el grupo, la función biológica del ARN polimerasa de E.coli.</li> <li>● Elaborar un mapa conceptual por equipo y analizar en foro de todo el grupo, la función biológica del mecanismo de la transcripción: iniciación, interacción con promotores y regulación de la iniciación de la transcripción.</li> <li>● Elaborar un mapa conceptual por equipo y analizar en foro de todo el grupo la función biológica de la elongación, la incorporación de ribonucleótidos.</li> <li>● Elaborar un mapa conceptual por equipo y analizar en foro de todo el grupo la función biológica de la ARN polimerasa y explicar la diferencia de este proceso entre procariotas y eucariotas.</li> <li>● Elaborar un mapa conceptual por equipo y analizar en foro de todo el grupo la función biológica de la terminación.</li> <li>● Elaborar un mapa conceptual por equipo y analizar en foro de todo el grupo el papel de los antibióticos inhibidores de la transcripción.</li> <li>● Elaborar un mapa conceptual por equipo y analizar en foro de todo el grupo la función biológica del procesamiento postranscripcional del ARN.</li> <li>● Elaborar un mapa conceptual por equipo y analizar en foro de todo el grupo la función biológica de la transcripción para la expresión genética.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Discutir artículos científicos sobre la regulación de la expresión genética</li> </ul>
<b>Traducción de la información genética</b>	
Competencias	Actividades de aprendizaje
<p>Específicas: Identifica, analiza y aplica los mecanismos de traducción de la información genética y biosíntesis de proteínas, para la producción de las mismas, en el aprovechamiento de los recursos bióticos.</p> <p>Genéricas: Capacidad de análisis y síntesis. Habilidades de organizar y planificar. Capacidad de comunicación oral y escrita. Habilidades básicas para el manejo de la computadora para buscar, analizar e integrar la información. Capacidad de solucionar problemas y toma de decisiones. Capacidad de aplicar los conocimientos en la práctica.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elaborar un mapa conceptual por equipo y analizar en foro de todo el grupo la función biológica de traducción de la información genética y biosíntesis de proteínas.</li> <li>• Elaborar un mapa conceptual por equipo y analizar en foro de todo el grupo los componentes necesarios para la síntesis proteica.</li> <li>• Elaborar un mapa conceptual por equipo y analizar en foro de todo el grupo el mecanismo de la traducción.</li> <li>• Elaborar un mapa conceptual por equipo y analizar en foro de todo el grupo la velocidad de la replicación, la de la transcripción y la velocidad de traducción.</li> <li>• Elaborar un mapa conceptual por equipo y analizar en foro de todo el grupo la importancia biológica de las modificaciones postraduccionales.</li> <li>• Elaborar un mapa conceptual por equipo y analizar en panel de todo el grupo los mecanismos de control traduccional.</li> <li>• Elaborar un mapa conceptual por equipo y analizar en panel de todo el grupo discutir en panel la diferencias entre el ribosoma 70'S y 80'S con respecto a los antibióticos.</li> <li>• Elaborar un mapa conceptual por equipo y analizar en foro de todo el grupo las diferencias en la síntesis de proteínas en eucariotas y procariotas.</li> <li>• Discutir artículos científicos sobre la</li> </ul>

producción de proteínas.

## 8. Prácticas

1. Fijación biológica del Nitrógeno
2. Separación cromatografica de aminoácidos
3. Extracción de ADN
4. Aislamiento del ADN
5. Preparación de ADN plasmídico de Escherichia coli.
6. Secuenciación de ADN (lectura e interpretación de autorradiografías)
7. Inducción enzimática
8. Amplificación de DNA por PCR y su análisis por electroforesis

## 9. Proyecto de asignatura

El objetivo del proyecto que planteé el docente que imparta esta asignatura, es demostrar el desarrollo y alcance de la(s) competencia(s) de la asignatura, considerando las siguientes fases:

- **Fundamentación:** marco referencial (teórico, conceptual, contextual, legal) en el cual se fundamenta el proyecto de acuerdo con un diagnóstico realizado, mismo que permite a los estudiantes lograr la comprensión de la realidad o situación objeto de estudio para definir un proceso de intervención o hacer el diseño de un modelo.
- **Planeación:** con base en el diagnóstico en esta fase se realiza el diseño del proyecto por parte de los estudiantes con asesoría del docente; implica planificar un proceso: de intervención empresarial, social o comunitario, el diseño de un modelo, entre otros, según el tipo de proyecto, las actividades a realizar los recursos requeridos y el cronograma de trabajo.
- **Ejecución:** consiste en el desarrollo de la planeación del proyecto realizada por parte de los estudiantes con asesoría del docente, es decir en la intervención (social, empresarial), o construcción del modelo propuesto según el tipo de proyecto, es la fase de mayor duración que implica el desempeño de las competencias genéricas y específicas a desarrollar.
- **Evaluación:** es la fase final que aplica un juicio de valor en el contexto laboral-profesión, social e investigativo, ésta se debe realizar a través del reconocimiento de logros y aspectos a mejorar se estará promoviendo el concepto de “evaluación para la mejora continua”, la metacognición, el desarrollo del pensamiento crítico y reflexivo en los estudiantes.

## 10. Evaluación por competencias

La evaluación debe ser continua y formativa por lo que se debe considerar el desempeño en cada una de las actividades de aprendizaje, haciendo especial énfasis en:

- Documentos escritos con la información obtenida durante las investigaciones solicitadas.
- Resúmenes y discusión de artículos científicos relacionados a cada tema.
- Reportes escritos de las observaciones hechas durante las prácticas de laboratorio, así como de las conclusiones obtenidas donde se integre el conocimiento con la práctica.
- Exámenes escritos para comprobar el manejo de aspectos teóricos y declarativos.
- Resúmenes entregados de pláticas, seminarios, conferencias y visitas realizadas durante el curso.
- Modelos o maquetas para el esclarecimiento de la estructura y ubicación de los procesos.

## 11. Fuentes de información

1. Berg, Jeremy; Tymoczko, John and Stryer, Lubert. (2010). Biochemistry. (7th ed). USA: W.H. Freeman and Company.
2. Bohinski, Robert C. (1998). Bioquímica. (5a. ed). Mexico: Pearson Education.
3. Campbell, Mary y Farrell S., (2010). Bioquímica. USA. 6<sup>a</sup> ed. Cengage Learning.
4. Conn, Eric. E. y Stumpf, P.K. (1991). Bioquímica Fundamental. 3<sup>a</sup> ed. Limusa, México, DF.
5. Devlin, Thomas M. (2004). Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas. (5a ed.) España: Reverté S.A.
6. Epstein, Richard J. (2003). Human Molecular Biology: An Introduction to the Molecular basis of health and disease. (1<sup>a</sup> Ed.) UK: Cambridge University Press.
7. Glick, Bernard R; Pastemak, Jack J and Patten, Cheryl. (2010). Molecular Biotechnology: Principles and applications of recombinant DNA. American Society for Microbiology. (4<sup>th</sup> ed). USA: ASM Press
8. Krebs, Jocelyn E; Lewin, Benjamin; Goldstein, Elliott S and Kilpatrick, Stephen T.

(2011). Lewin's GENES XI. (11<sup>a</sup>. ed.) USA: John and Bartlett Publishers.

9. Mathews, Christopher; Van Holde, Kensal; Appling, Dean and Anthony-Cahill, Spencer. (2012). Bicochemistry. (4<sup>th</sup> ed). USA: Pearson College Div. Menlo Park.

10. Nelson, David L and Cox, Michael (2012). Lehninger Principles of Bicochemistry. (6<sup>th</sup> ed). USA: W.H. Freeman and Company.

11. Voet, Donald; Voet, Judith and Pratt, Charlotte (2013). Fundamentals of Biochemistry. (4<sup>th</sup> ed). USA: John Wiley & Sons Inc.

**Sitios web**

The National Library of Biotechnology Information [[www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)]