

# Trabajos científicos. Jornadas conmemorativas del departamento de Bioquímica

Facultad de Medicina, UNAM.,

Octubre de 1988

## Significado biológico de las transformaciones metabólicas de las progestinas sintéticas

*Josué Garza Flores.* Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Secretaría de Salud. México D.F.

Los resultados de numerosos estudios han demostrado que el efecto biológico de las progestinas sintéticas es el resultado de sus transformaciones metabólicas a nivel de los órganos blanco y de su unión estereoespecífica a receptores intracelulares. Diversos enfoques experimentales han permitido definir su mecanismo de acción a nivel molecular y la importancia que tienen sus conversiones enzimáticas en la expresión de sus efectos hormonales.

La observación de que la noretisterona NET (17 etnilo-17 hidroxio-4 estreno-3 ona) pero no progesterona es capaz de suprimir la secreción de LH en mujeres postmenopáusicas, sugirió que la NET era capaz de ser reconocida por el receptor intracelular de estrógenos. Estudios posteriores indicaron que la molécula de NET por sí misma interactúa específicamente en los órganos blanco con el receptor de progesterona. Su reducción en el car-

bono 5 en posición (5 alfa NET), incrementa su afinidad por el receptor intracelular de andrógenos y que la reducción enzimática en el carbono 3 de la 5 alfa NET particularmente en posición beta, permite que la molécula interactúe con alta afinidad con el receptor de estrógenos, anulando su interacción con otros receptores para hormonas esteroides. Estudios recientes han demostrado que la transformación de NET en su derivado 3 beta, 5 alfa NET, es capaz de inducir respuestas biológicas consideradas como típicas del 17 beta estradiol como la inducción de receptores de progesterona. La evaluación de la actividad antigonadotrópica de los derivados reducidos en el anillo A de NET indicó que sólo 5 alfa NET y 3 beta-5 alfa NET fueron capaces de exhibir una mayor potencia antigonadotrópica que el NET, en el modelo de rata adulta castrada. Así mismo, la administración de antiandrógenos y/o antiestrógenos redujo su efecto antigonadotrópico de 5 alfa NET y 3 beta-5 alfa NET respectivamente. Puede establecerse, por lo tanto, que el metabolismo de las progestinas sintéticas modula y con-

Trabajo apoyado por la Organización Mundial de la Salud (Ginebra, Suiza) y por CONACYT (México).

diciona sus efectos biológicos y que los hallazgos derivados de la investigación fundamental de los mecanismos de acción pueden ser de apoyo inmediato para la comprensión de algunos procesos fisiológicos y nuevos enfoques terapéuticos en endocrinología.

### **Programa de producción de reactivos para la cuantificación de hormonas esteroides por radioinmunoanálisis**

*Vicente Díaz Sánchez y Gregorio Pérez Palacios.* Departamento de Biología de la Reproducción. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Secretaría de Salud. México D.F.

A fines de 1985 el Departamento de Biología de la Reproducción inició un programa cuyos objetivos fundamentales son:

- 1) Producir antisueros monoclonales y estándares calibrados para la cuantificación por radioinmunoanálisis de estradiol, testosterona, progesterona y cortisol;
- 2) Estandarizar los reactivos producidos contra el material internacional de referencia proporcionado por la Organización Mundial de la Salud;
- 3) Distribuir los reactivos al costo de materiales, a instituciones que realicen investigación en reproducción;
- 4) Establecer programas de control de calidad interna y externa de los centros participantes y
- 5) Organizar programas de entrenamiento en la teoría y práctica del radioinmunoanálisis de tipo regional a intervalos anuales.

A la fecha, se han producido los estándares calibrados para las cuatro hormonas esteroides propuestas y los antisueros policlonales correspondientes. La evaluación del material obtenido ha demostrado comparabilidad con los reactivos internacionales de referencia.

La producción ha sido integral, comprendiendo desde la síntesis de los inmunógenos, hasta su ensamble en un estuche semejante a los de importación. Se plantea, en el curso del presente año, iniciar la evaluación de campo de los reactivos, con la participación de doce centros de investigación en México y en Cuba. Este tipo de programas contribuye a la consolidación de la autosuficiencia nacional en materia de investigación y prestación de servicios en el área de la reproducción y constituyen un ahorro de divisas por concepto de sustitución de importaciones.

Han participado en la realización del proyecto, el Depto. de Química Orgánica de la Facultad de Química, UNAM; el Depto. de Biología de la Reproducción

UAM-I y el grupo IFACO. Está apoyado económicamente por la Organización Mundial de la Salud (Ginebra, Suiza) y el CONACYT (México D.F.)

### **17 beta hidroxisteroide deshidrogenasa de placenta humana y de páncreas canino**

*Guillermo Mendoza-Hernández, Irma López-Solache, Ma. Elizabeth García-Placencia y Juan Díaz-Zagoya.* Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNAM. México, D.F.

Las 17-Hidroxisteroide deshidrogenasas son enzimas dependientes de piridin nucleótidos que catalizan la oxidoreducción estereoespecífica en el C-17 de estrógeno y andrógenos. La modificación catalizada por este grupo de enzimas tiene un importante papel en la regulación de la actividad fisiológica de las hormonas esteroides.

Nuestro interés se ha enfocado en el estudio de la 17 $\beta$ -estradiol deshidrogenasa de placenta humana y de la 17 $\beta$ -hidroxisteroide deshidrogenasa de páncreas de perro.

La 17 $\beta$ -estradiol deshidrogenasa de placenta humana es una enzima soluble, constituida por dos subunidades con similar peso molecular (33 500-35 000 Mr). Cataliza la oxidoreducción entre estradiol y estrona, la reducción aparentemente irreversible de la 16 $\beta$ -hidroxiestrona a estriol, la oxidoreducción de varios andrógenos y de progesterona. La comparación de los parámetros cinéticos para estos sustratos señala que la dehidroepiandrosterona (principal andrógeno producido por la glándula suprarrenal fetal) es un ligando fisiológico de la enzima, por lo tanto involucrado en la regulación de su actividad en el metabolismo de estrógenos.

Datos obtenidos, empleando un análogo oxidado de la coenzima, hacen suponer la existencia de un residuo de lisina en el sitio activo de la estradiol deshidrogenasa.

Por otra parte, recientemente demostramos la actividad de la 17 $\beta$ -hidroxisteroide deshidrogenasa en la fracción mitocondrial de páncreas de perro. Las constantes cinéticas determinadas en tejido pancreático son del mismo orden de magnitud que la reportadas para las 17 $\beta$ -hidroxisteroide deshidrogenasas de testículo humano, cerdo y rata. La enzima cataliza la oxido-reducción NAD dependiente entre androstendiona y testosterona.

La presencia de enzimas transformadoras de hormonas esteroides en el tejido pancreático apoya la hipótesis de que el páncreas puede ser un sitio extragonadal de síntesis de hormonas esteroides.

## ¿Es distinta la actividad enzimática de las CoASSG reductasa dependiente de NADPH de la GSSG reductasa en *Rhodospirillum rubrum*?

Raul Ondarza Vidaurreta. Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina, UNAM. México D.F.

En 1960, en el laboratorio del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, encontré un compuesto nuevo de naturaleza nucleótido-péptico en extractos de hígado de rata, que después de cinco años de trabajo, se pudo llegar a establecer como un disulfuro mixto formado por la coenzima A y el glutatión (1965). Independientemente, Wilken y Hansen (1965) llegaron a la misma conclusión sobre la estructura, trabajando con extractos de hígado de bovino.

Por similitud con la glutatión reductasa, se pensó en la presencia de una enzima que utilizara este compuesto como sustrato y cuya actividad se logró establecer en extractos de levadura y de hígado de rata (1965). El trabajo se ha desarrollado con la colaboración de aproximadamente 17 estudiantes, ya graduados, y los principales resultados son los siguientes:

1) Las actividades enzimáticas de la GSSG reductasa y la CoSSG reductasa corresponden a una misma entidad enzimática.

2) En la levadura y en *Rhodospirillum rubrum* existen aún dudas para establecer si son una o dos enzimas.

3) Por los resultados de los estudios de estas dos actividades enzimáticas en distintos organismos eucariotes y procariotes y aceptando la propuesta de Woese que clasifica a los seres vivos en tres reinos, hemos podido establecer el hecho de que las disulfuro reductasas como la glutatión reductasa, no están presentes en las arqueobacterias (metanógenas, halofílicas y termoacidófilas), ni en bacterias anaeróbicas estrictas, por lo que estas enzimas pueden considerarse como marcadores evolutivos del período de transición de la atmósfera de la Tierra, de reductora a oxidante cuando aparecieron los organismos fotosintéticos.

4) De acuerdo con los resultados de Fahey, el glutatión no está presente en bacterias Gram positivas ni en eucariotes como la *Entamoeba histolytica* (1978-1984). Según nuestros estudios, la enzima glutatión reductasa y su actividad adicional sobre la CoASSG, está ausente en arqueobacterias y anaeróbicas estrictas (1983). Estos dos hallazgos, sobre la ausencia del glutatión y de la enzima reductasa, confirman que el metabolismo del glutatión no es universal.

Tomando en cuenta lo anterior, existe la posibilidad de demostrar que estas dos enzimas son distintas cuando menos en *Rhodospirillum rubrum*. Para demostrarlo, vamos a hacer crecer la bacteria en condiciones anaeróbicas y en presencia de luz, con el antecedente de que el comportamiento de la actividad de estas enzimas, en estas condiciones, es diferente a la de las bacterias que han crecido en anaerobiosis en ausencia de luz.

## Caracterización del ADN mitocondrial de la levadura *Kluyveromyces lactis*

Aurora Brunner Liebsbach. Departamento de Microbiología. Instituto de Fisiología Celular. UNAM. México, D.F.

El estudio del ADN mitocondrial en diferentes organismos ha revelado una gran diversidad en el tamaño del genoma, pero una gran similitud en su capacidad codificadora, ya que todos ellos contienen información acerca del mismo tipo de proteínas: apocitocromo b, subunidades I, II y III de la citocromo oxidasa, subunidades 6, 8 y 9 de la adenosin trifosfatasa mitocondrial y en algunos casos (*Saccharomyces cerevisiae* y *Neurospora crassa*) para una proteína ribosomal. Entre las propiedades más sobresalientes de esos genomas están la presencia de intrones que en algunos casos desempeñan la función de madurasas y el hecho de que el código genético deja de ser universal cuando el codón UGA que normalmente es de terminación codifica para triptofano.

El estudio de estos genomas se han utilizado también para establecer divergencias evolutivas, con este objeto hemos estudiado el ADN mitocondrial del *Kluyveromyces lactis*, cuyo tamaño es aproximadamente la mitad que el de *S. cerevisiae*. Hemos empezado a estudiar con detalle al gen del apocitocromo b, que en *S. cerevisiae* tiene dos variantes, la cepa larga con seis exones y cinco intrones y la cepa corta con tres exones y dos intrones. Al aislar este gen y secuenciarlo en dos cepas de *K. lactis*, que presentan un alto grado de polimorfismo en su ADN mitocondrial, se encontró que la secuencia era continua y además idéntica en los dos genomas. En *Schizosaccharomyces pombe* se han descrito cepas con genes continuos y otras que tienen un intrón. Cuando se hizo una comparación entre las proteínas codificadas por estas tres levaduras se encontró un 82% y un 58% de homología entre *K. lactis* y *S. cerevisiae* y *S. pombe* respectivamente. De estos resultados concluimos que *K. lactis* está más cerca en la escala evolutiva de *S. cerevisiae* que de *S. pombe*, por lo menos en lo que respecta a esta proteína.

Recientemente se ha reclasificado al *K. lactis* como una

variedad del *K. marxianus*; sin embargo hay discrepancias en la comunidad científica en cuanto al *estatus* real del *K. lactis*, pensamos que una comparación minuciosa de una proteína a nivel de la secuencia de nucleótidos pudiera orientar más en cuanto a las relaciones taxonómicas de esta levadura.

Otro de nuestros intereses es mapear mutaciones de resistencia a antibióticos, para detectar a qué nivel se encuentran éstas y cuál es su naturaleza. Por el momento se han secuenciado algunas mutantes de resistencia a antimicina A.

Para la realización de estos proyectos, se agradece la colaboración de varios estudiantes, especialmente la del M. en C. Roberto Coria Ortega.

### Inducción del enquistamiento axénico de *Entamoeba histolytica* por tioglicolato de sodio

Pablo Rivera Hidalgo. Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina, UNAM. México D.F.

El enquistamiento de *Entamoeba histolytica in vitro* se ha observado en cultivos xénicos, pero no en condiciones monoxénicas ni axénicas, este hecho ha dificultado el estudio de los factores bioquímicos que pueden inducir la diferencia celular.

Tomando en consideración que el enquistamiento natural de *Entamoeba histolytica* tiene lugar en el colon, donde predominan condiciones fuertemente reductoras y bajos niveles de oxígeno, para provocar la transformación *in vitro*, ensayamos sustancias con potencial de oxidoreducción negativo.

El tioglicolato de sodio agregado al cultivo de la *Entamoeba* en medio TYSI-33 de Diamond inhibió su reproducción, disminuyó de manera importante la movilidad de los trofozoitos pero conservó su capacidad de adherencia al vidrio. Al cabo de 72 horas de incubación, con el microscopio de luz invertida las células se observaron refringentes y de forma esférica.

Los cultivos que se cosecharon a las 96 horas de incubación, se lavaron e incubaron con triton X-100 al 1%. Las células vistas por contraste de fases mostraron restos de trofozoitos y estructuras esféricas, refringentes, con diámetro aproximado de 8 a 10 micrómetros. Estas estructuras al ser tratadas con lugol muestran pared celular y núcleo como los quistes naturales. Las células teñidas con calcofluor White M2R, específico para polisacáridos beta 1-4, fueron observadas con microscopía de fluorescencia, mostraron ser esféricas con pared celular fuerte-

mente teñida.

Los resultados obtenidos confirman que la *Entamoeba histolytica* puede enquistar en cultivos axénicos, las células obtenidas son idénticas a los quistes producidos en pacientes con amibiasis intestinal.

### Metabolismo intracelular del hierro: su regulación por la formación de hemoglobina

Jaime Martínez Medellín. Departamento de Biología. Facultad de Ciencias, UNAM. México D.F.

El reticulocito, última etapa de la eritropoyesis que precede al glóbulo rojo maduro, aún es capaz de sintetizar hemoglobina a partir de hierro y aminoácidos libres. El metabolismo intracelular del hierro desde su incorporación al reticulocito a nivel de membrana plasmática unido a la transferrina —proteína que lo transporta específicamente a lo largo del cuerpo—, hasta su inserción al grupo hemo en la mitocondria, es sujeto del presente estudio.

El objetivo del trabajo es mostrar cómo el producto terminal de la vía, o sea la molécula de hemoglobina regula la incorporación de hierro a la célula. Nuestros resultados indican que el grupo hemo libre regula la incorporación de hierro unido a la transferrina, inhibiendo el desprendimiento de hierro de la transferrina en un paso subsecuente a la endocitosis de la misma (*Biochem J.* 251, 105-109 (1988)).

Por otra parte, la biosíntesis de proteínas estimula la incorporación de hierro a la célula, de manera independiente al efeto de la hematina. El conjunto de ambos efectos regulatorios, uno negativo y el otro positivo, modula la incorporación de hierro a la célula, de acuerdo con la formación de hemoglobina.

### Lectinas: aislamiento y aplicaciones

Edgar Zenteno, Guadalupe Maldonado, Rocío Estrada, J. Luis Amaro y Laura Sánchez. Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina, UNAM. México D.F.

La gran especificidad que poseen las lectinas por estructuras glicosídicas ha permitido que éstas sean utilizadas como herramientas para la investigación en biología y en el diagnóstico clínico. Hasta el momento han sido descritas muchas lectinas de origen vegetal y animal, sin embargo cada una posee especificidad y propiedades biológicas diferentes. Por esta razón, estamos interesa-

dos en identificar nuevas lectinas y encontrar su aplicación.

En este contexto, estamos utilizando algunas de las lectinas aisladas y caracterizadas por nuestro grupo: la lectina extraída del colorín (*Erythrina americana*), de la alubia (*Phaseolus coccineus*) y del frijol cacahuete (*Phaseolus vulgaris*) para realizar estudios estructurales de la alfa-fetoproteína; las lectinas extraídas del cactus (*Machaerocereus, eruca*) y del amaranto (*Amaranthus leucocarpus*) se están probando como posibles agentes inmunosupresores.

Con este trabajo se pretende encontrar aplicación a algunos de los diversos recursos naturales renovables con que cuenta nuestro país.

### **La retina como un modelo para el estudio de la diferenciación de los receptores de aminoácidos excitadores**

*Ana Ma. López Colome.* Departamento de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular, UNAM. México D.F.

Los receptores sinápticos a aminoácidos excitadores (RAE) en el sistema nervioso central (SNC) se han agrupado, de acuerdo con el agonista más potente, en:

I - Receptores de tipo "N-metil D-aspartato (NMDA)"

II - Receptores de tipo "no-NMDA", subdividido a su vez en:

1) De kainato (KA)

2) De quisqualato (QA)

3) De 2-amino 4-fosfonobutirato (APB)

En todos los subtipos, el L-glutamato (L-glu) y/o el L-aspartato (L-asp) actúan como agonistas con potencia variable. La importancia de estos receptores reside, en parte, en su participación tanto en procesos convulsivos y neurodegenerativos como en fenómenos de integración como la memoria y el aprendizaje.

Con el objeto de identificar interacciones tróficas en el sistema de neurotransmisión de los aminoácidos excitadores y su posible relación con el establecimiento de sinápsis, se investigó el tiempo de expresión así como las características cinéticas y farmacológicas de los receptores sinápticos a NMDA, QA, L-glu, L-asp y KA durante el desarrollo embrionario de la retina del pollo y en cultivos primarios de neuronas de esta retina, usando la técnica de la unión específica de radioligandos-H<sup>3</sup> al receptor.

En ambas preparaciones, el tiempo de aparición de los tipos de receptor varía paralelamente. Los receptores para L-glu, L-asp y NMDA aumentan notablemente en

los días 11, 14 y 18 de desarrollo embrionario, respectivamente y en los DIV correspondientes en el cultivo. En ninguna de las preparaciones se encontraron receptores para KA, los cuales aparecen con alta afinidad ( $K_b = 40$  nM) después de la eclosión. Los receptores a QA disminuyen al 50% entre los días 7 y 9 del desarrollo embrionario y en las neuronas en cultivo se mantienen bajos durante el tiempo equivalente al desarrollo embrionario. Esto podría indicar su localización glial y una posible función trófica. Los demás subtipos de receptores parecen localizarse fundamentalmente en las neuronas, puesto que en los cultivos aparecen concentrados respecto a la retina completa.

Todos los tipos de receptor estudiados sufren cambios maduracionales en su especificidad farmacológica, mientras que sólo los de QA sufren un cambio importante en la afinidad durante la ontogenia. Los resultados parecen indicar que cambios en las propiedades bioquímicas de los RAE en momentos precisos del desarrollo pudieran influir en la diferenciación neuronal y probablemente en el establecimiento de sinápsis específica.

### **Desensibilización homóloga y heteróloga de las acciones alfa 1 y beta 2 adrenérgicas hepáticas**

*J. Adolfo García Sainz.* Departamento de Bioenergética, Instituto de Fisiología Celular, UNAM. México D.F.

Mi laboratorio fue el primero en demostrar la modulación negativa que ejerce la activación de la proteína cinasa C en la respuesta alfa 1 adrenérgica. Esta retroalimentación involucra un bloqueo inmediato de la acción seguido de una desensibilización heteróloga de la respuesta. Por otro lado, hemos observado que la acción de un agonista natural, como la epinefrina, produce, además de este efecto, una desensibilización marcada de la respuesta, lo que sugiere la existencia de desensibilización homóloga.

Por otro lado, hemos logrado demostrar desensibilización tanto homóloga como heteróloga, ésta por la vía de activación de la proteína cinasa C, de las acciones beta 2 adrenérgicas. La desensibilización homóloga parece ocurrir a nivel del receptor, mientras que la heteróloga involucra a la proteína Gs.

Nuestro principal interés está en profundizar en los mecanismos celulares y moleculares involucrados en la desensibilización. Esperamos seguir avanzando aunque las perspectivas financieras son muy poco alentadoras.

## La movilización de reservas durante la germinación de los cereales

*Alberto Hamabata Nishimuta.* Departamento de Bioquímica. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del I.P.N. México D.F.

La movilización de las reservas es un evento de particular importancia durante la germinación de las semillas de cereales y el crecimiento autrófico de la planta, previo al establecimiento de la planta en el suelo.

Se ha mostrado que dicho proceso requiere de la activación de ciertas enzimas hidrolíticas y de la biosíntesis de novo de otras hidrolasas (alfaamilasa, proteasa, betaglucanasa, etc.). Estas enzimas se encargan de hidrolizar los componentes de la reserva: proteínas, almidones, etc., hasta moléculas simples que serán los nutrimentos del embrión durante la germinación y el desarrollo.

La biosíntesis de novo y la secreción de hidrolasas en la capa de aleurona están sujetas a la acción de fitohormonas o reguladores del crecimiento que controlan la expresión genética en ese tejido. El mecanismo de acción de las fitohormonas más estudiadas, en la regulación de la síntesis de la alfa amilasa en la capa de aleurona de los cereales, son: el ácido giberélico (GA3), que actúa como inductor y el ácido abscísico, que inhibe su síntesis.

En los últimos años se ha estudiado el proceso de inducción de la síntesis de alfa amilasa en la capa de aleurona a nivel de Biología Molecular, por clonación de genes, cuantificación de los ARN mensajeros específicos para alfa amilasa por hibridación, secuenciación de genes, etc. y a nivel Bioquímico, calculando los requerimientos de calcio en la biosíntesis y la secreción de la alfa amilasa y el papel de la secreción de iones hidrógeno en la regulación de la expresión genética.

Es interesante mencionar que se han descrito dos genes para alfaamilasa tanto en cebada como en trigo Amy1 y Amy2 y se han aislado y clonado los ARN mensajeros específicos correspondientes. Sin embargo por electroenfoque, en la cebada se han determinado cuatro isoenzimas, y en el trigo diez y ocho. La inducción de las isoenzimas de la cebada es diferente con respecto a los requerimientos de GA3 y de calcio, unas no dependen de la presencia de GA3 y otras no dependen de calcio; mientras que en el trigo no se han demostrado tales diferencias, todas las isoenzimas aparecen a los mismos tiempos de inducción y requieren tanto de la presencia de GA3 como de calcio.

### Significado fisiológico del ciclo circádico

## de la adenosina

*Victoria Chagoya de Sánchez.* Departamento de Bioenergética. Instituto de Fisiología Celular, UNAM. México D.F.

La adenosina posee gran diversidad de efectos biológicos destacando sus acciones en el sistema cardiovascular, sistema nervioso y sistema endócrino, observándose también acciones metabólicas directas asociadas a la actividad hormonal, inclusive se le ha llegado a considerar como una hormona loca. Casi todos los tejidos poseen una o varios receptores para la adenosina, manifestándose la interacción nucleósido-receptor en cambios de AMP cíclico, como modificación de los flujos iónicos, entre otros.

La adenosina se sintetiza *de novo* principalmente en el hígado, y como tal o como inosina o hipoxantina, son transportadas por la circulación de los diferentes tejidos, que no la pueden sintetizar. También se forma en las células por degradación de los nucleótidos de adenina o de la S-adenosil homocistina. Su metabolismo es muy activo, se puede transformar en nucleótidos de adenina, a Sadenosil homocisteína o degradarse hasta ácido úrico, las concentraciones de este nucleósido en los diferentes tejidos es muy pequeña, del orden de 10.

De todos los estudios que hemos realizado en el laboratorio, hemos encontrado variaciones en su concentración, a lo largo de las 24 horas, en animales sujetos a ciclo normal de luz-oscuridad en los diferentes tejidos estudiados. Una vez caracterizado este ciclo, se planteó una pregunta fundamental: ¿Cuál es la finalidad de este ciclo? Como respuesta, hemos planteado la hipótesis de que constituye un oscilador molecular de los ritmos biológicos, ya que puede inducir dos osciladores celulares, como el estado energético de la célula y cambios en las membranas celulares.

Actualmente tratamos de comprobar esta hipótesis y estudiar a través de qué mecanismo realiza sus acciones. Para ello serán de mucha utilidad los antecedentes que se tienen sobre el efecto de la adenosina en el metabolismo hepático y del tejido adiposo, y en el modelo de hepatotoxicidad inducida por etanol y tetracloruro de carbono.

### El papel del sistema respiratorio en la esporulación bacteriana

*Edgardo Escamilla Marván.* Departamento de Microbiología. Instituto de Fisiología Celular, UNAM. México D.F.

En años recientes nos hemos abocado al estudio del

sistema respiratorio de bacterias esporulantes del género *Bacillus*.

Los estudios realizados nos han permitido proponer un nuevo esquema para la composición, organización y regulación de los componentes del sistema de transporte de electrones de *Bacillus cereus* durante el crecimiento vegetativo, la esporulación y la germinación de la spora.

Nuestros hallazgos demuestran que *B. cereus* posee un sistema respiratorio complejo, formado por tres cadenas de transporte de electrones, cada una con una citocromo oxidasa independiente: citocromo *aa3*, citocromo *o* y citocromo *d*. La regulación de estas oxidasas terminales y, en general, del resto de los componentes del sistema respiratorio esta dada por la tensión de oxígeno, la naturaleza de la fuente de carbono y la edad del cultivo.

El crecimiento vegetativo puede ocurrir a cualquier tensión de oxígeno, incluyendo anaerobiosis, mientras que la esporulación y el mayor nivel de la expresión del sistema respiratorio no. Estudios con mutantes deficientes en citocromo *aa3* nos han permitido demostrar que la citocromo oxidasa *o* es capaz de satisfacer los requerimientos energéticos y del equilibrio redox de la esporulación.

Hacia el final de esporulación, el sistema respiratorio de la endospora es inactivado y permanece así hasta la germinación de la spora latente. La inactivación es debida a la pérdida de la menaquinona y, del mismo modo, la reactivación durante la germinación está asociada al incremento en los niveles de menaquinona.

### **La reactividad de grupos SH en relación con la transición alostérica en la glucosamina 6p desaminasa**

Mario Calcagno M. y Miriam Altamirano. Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNAM. México D.F.

La glucosamina 6-fosfato isomerasa desaminasa de *E. coli* es una proteína alostérica que presenta cooperatividad homotrópica positiva, con respecto a sus sustratos GlcN6P y Fru6P. Se comporta como un sistema K puro, y es activada por la GlcNAc6P, que actúa como un modulador de fijación exclusiva. La enzima es un homopolímero hexamérico y posee 5 residuos Cisteinilo por cadena. Dos de éstos aparecen como tioles reactivos en la enzima nativa en ausencia de ligandos, pero se tornan inaccesibles cuando se induce la transición alostérica por la unión de ligandos homo u heterotrópicos. El bloqueo de estos grupos SH con reactivos voluminosos, como la

yodoacetamina y de 5,5 ditiobis (2-nitrobenzoico), inactivan a la enzima, sin embargo su metilación o cianilación no impide la catálisis, ni la activación alostérica, aunque su comportamiento cinético es diferente: la relación  $V_{max}/K_m$  ( $n = k_{cat}$ ) disminuye al 0.5 de su valor inicial y la cooperatividad positiva con respecto a la GlcN6P es menor ( $h$  de Hill, de 3.1 a 1.5). Este comportamiento puede interpretarse con base en un modelo de reacción de la mitad de los sitios.

Los grupos SH reactivos son vecinos, lo que se evidencia por oxidación a  $-SS-$  y formación de ditioarsinitos cíclicos estables con arsenicales trivalentes. Estos cambios producen el mismo tipo de cinética que la metilación y la cianilación.

Estos grupos SH, debido a su disposición vecinal, son capaces de unirse a diversos cationes divalentes como el zinc, el cadmio y el níquel. El zinc es el de mayor afinidad con una  $K_i$  de 37 nM. La enzima fija 6 átomos de Zn por mol y a concentraciones de saturación del ión, su cinética es semejante a la de las otras formas modificadas a nivel de los grupos SH. Este efecto equivale al de un inhibidor no competitivo parcial clásico (coef. de inh. parcial de 0.5) dado por la unión reversible. El conformero alostérico activo de la desaminasa no une Zn y la enzima saturada posteriormente con el activador alostérico no pierde el metal si se dializa contra EDTA + GlcNAc6P. Al omitir la GlcNAc6P en el medio de diálisis, la enzima recupera rápidamente sus características nativas.

Estos datos indican que los dos SH descritos están próximos entre sí y pueden oxidarse o unir un reactivo bifuncional sin distorsionar la molécula; la transición alostérica modifica su entorno sin que cambien sus relaciones espaciales y su geometría. Si bien, estos grupos SH no parecen participar directamente en la estabilización de la forma tensa de la enzima o tener algún papel en la transición alostérica, su cambio de reactividad nos permite evidenciar la drástica conformerización que afecta a una región de la molécula como consecuencia de la transición alostérica.

### **Utilización de poliésteres neutros y carboxílicos para dilucidar el mecanismo molecular de la translocación y clatración fija de iones en relación con fenómenos biológicos fundamentales**

Raul Alba, Erika Piedras, Mireya Toro y Sergio Estrada Orihuela. Sección de Bioquímica y Biofísica. Departamento de Ciencias de la Salud, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, UNAM-I. México D.F.

El grupo de investigación de Bioquímica y Biofísica del Departamento de Ciencias de la Salud concentra sus esfuerzos en tres líneas de investigación:

Una de ellas se asocia con la comprensión del mecanismo por el cual se controla el flujo de calcio promovido específicamente por la oxidación del beta hidroxil butirato y del fosfato. Las tres preguntas centrales en el proceso descrito originalmente por nuestro grupo y posteriormente refrendado por Peter Mitchel, aunque sin acreditar nuestra publicación original, se asocia con:

- a) Esclarecer el rol de los componentes z-delta pH o potencial de membrana en el proceso de eflujo.
- b) La posible existencia de un translocador específico para el eflujo de calcio y fosfato.
- c) El rol del proceso de la beta oxidación como evento de control del metabolismo global en la transición entre influjo y eflujo de calcio en organelos que conservan energía.

La siguiente línea se asocia con la identificación del mecanismo descrito originalmente por nuestro grupo, con la participación del Dr. Alfonso Carabez, por medio del cual los poliésteres macrocíclicos interfieren con el transporte de electrones en el complejo NADH-Citocromo b reductasa ubiquinona de la cadena oxidativa mitocondrial.

Este efecto se relaciona con la afinidad que tengan los poliésteres macrocíclicos para clatrar metales de transición relacionados con los eventos primarios de la transferencia de energía en la membrana interna de la mitocondria.

Por otro lado, se estudia el determinismo o peso específico de los factores de subestructura molecular y la influencia del microambiente en la capacidad de los ionóforos carboxílicos del tipo de la nigericina, para propiciar su selectividad iónica, su capacidad ionofórica; su capacidad de agregación molecular para promover el transporte neto de carga a través de membranas bimoleculares de lípidos y para formar clatratos fijos, inmóviles en superficies biológicas, además del papel que desempeñan en el control de fenómenos biológicos diferentes a la conservación de energía o transporte de iones.

La última línea experimental se conduce con siete ionóforos descritos originalmente por nuestro grupo y once nuevos que aún no han sido descritos en la literatura internacional.

### **Liberación del calcio intramitocondrial inducida por mercurio**

*Edmundo Chávez Cosío, José A. Holguín y Cecilia ZAzueta. Depar-*

*tamento de Bioquímica. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Secretaría de Salud. México D.F.*

Ha sido demostrada la existencia de una multiplicidad de mecanismos que regulan la retención del calcio intramitocondrial. Entre los más importantes se encuentra el estado de oxidoreducción de los piridin nucleótidos y de los grupos SH membranales.

Nuestro interés está enfocado al conocimiento de las vías transmembranales que sigue el calcio en su salida hacia el citosol. Utilizando mercurio marcado isotópicamente hemos demostrado que la fijación de este metal a grupos SH membranales induce la liberación de calcio acumulado. Esta salida del calcio se acompaña de una disminución del potencial transmembranal y oxidación de los piridin nucleótidos. Este efecto del mercurio es inhibido por la cisteína y potenciado por la adición de ditiotreitól.

El análisis electroforético de las proteínas membranales demuestra que el mercurio se une a varias proteínas, pero principalmente a dos, una de 20 y otra de 30 kDa. Proponemos que estas proteínas son las encargadas de transferir la señal que inicia los cambios metabólicos y estructurales necesarios para la liberación del calcio.

### **Regulación de la bomba de calcio de membrana plasmática**

*Jaime Mas Oliva. Departamento de Bioenergética. Instituto de Fisiología Celular, UNAM. México D.F.*

El estudio de la regulación de los movimientos del ión calcio, del espacio extracelular a las células y viceversa, ha cobrado un gran interés al empezarse a conocer y entender los mecanismos de control de este ión sobre el metabolismo general.

Debido al minucioso control que realiza el ión calcio en el acoplamiento excitación contracción relajación de la célula muscular cardíaca, estos mecanismos de captación y transporte del citoplasma al espacio extracelular, cobran un particular interés en este sistema, por lo que este modelo experimental presenta notables características para el estudio de la adenosin trifosfatasa asociada a calcio en la membrana plasmática (1987).

A pesar de que la bomba de calcio localizada en el retículo sarcoplásmico ha sido sumamente estudiada y bien caracterizada, la bomba de calcio membranal o como también es llamada ATPasa de calcio, localizada en la membrana plasmática, ha sido mucho menos explo-

rada. Recientemente se le ha reconocido como una importante molécula mediante la que muchas células excitables y no excitables mantienen baja la concentración de calcio en el citoplasma. Sin embargo, a pesar de estar bien establecido el acoplamiento entre el transporte de calcio y la actividad de ATPasa en esta enzima, aún no se aclaran los mecanismos de modulación llevados a cabo por moléculas accesorias como la calmodulina, razón por la que ha sido necesario estudiar la cinética de esta enzima en relación directa con las propiedades moduladoras de estas moléculas (1984, 1986).

Tomando en cuenta las nuevas perspectivas del concepto de transducción de energía aplicado a membranas plasmáticas (1983, 1985), nuestro interés se ha enfocado al estudio de los procesos que modulan ambas direcciones del calcio catalítico de la ATPasa de calcio, integrando de esta manera nuestros recientes hallazgos cinéticos con la función principal de estas moléculas que es la del transporte de calcio.

## El transporte de iones en la levadura

*Antonio Peña Díaz.* Instituto de Fisiología Celular, UNAM. México D.F.

Este proyecto fue iniciado en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina. Permitió plantear un mecanismo para el transporte de cationes en la levadura, que se ha demostrado desde entonces, no sólo para *Saccharomyces*, sino para otras especies de levadura y para los hongos en general.

El esquema implica la actividad de una ATPasa que bombea iones hidrógenos en la membrana, hacia el exterior, creando un potencial eléctrico negativo en el interior, que impulsa a los cationes hacia adentro, por medio de un acarreador diferente a la ATPasa y que se logró demostrar haciendo uso de desacoplantes e inhibidores del transporte, que se encontraron entre algunos colorantes y otras moléculas orgánicas cargadas.

Se aisló también una mutante de *Kluyveromyces lactis* con un defecto en el transportador del potasio, donde se está intentando localizar el gene responsable y secuenciarlo. Algunas propiedades de las mutantes parecen indicar que no sólo hay dos sistemas de transporte para el potasio, sino posiblemente también uno para su salida. Se tiene además una preparación de membrana plasmática, que fundida con liposomas de fosfatidil colina de soya, ha permitido demostrar el transporte de aminoácidos y de cationes monovalentes, especialmente el potasio, acopla-

dos a un potencial electroquímico generado mediante la actividad de una citocromooxidasa de corazón de res que se incorpora a la membrana de estos liposomas mixtos.

En colaboración con A. Darszon, se están incorporando canales iónicos a membrana planas, que pueden ser estudiados mediante técnicas electrofisiológicas, por la medida de la corriente que las atraviesa. Aparentemente, los canales son diferentes a los acarreadores pero selectivos para potasio y pueden explicar en parte el papel de la acumulación del ión, como una reserva de energía.

La realización de este trabajo ha sido apoyada por varios donativos de CONACYT, México.

## Nuestros estudios sobre fosforilación oxidativa

*Marieta Tuena de Gómez Puyou.* Departamento de Bioenergética, Instituto de Fisiología Celular, UNAM. México D.F.

Nuestros estudios en el campo de la fosforilación oxidativa comenzaron en 1963 con la descripción del efecto de la triamcinolona como desacoplante y los requerimientos de potasio en el sitio uno de la cadena de transporte de electrones.

Utilizando mitocondrias de cerebro, en 1964, publicamos el primer trabajo sobre la ATPasa y proseguimos estudiando el efecto de varios cationes en las reacciones de síntesis e hidrólisis del ATP y el recambio de ATP O-32 en partículas submitocondriales de corazón de res.

La inhibición de la ATPasa por cationes hidrofóbicos como la octil guanidina y la hexilamina, nos permitieron tener un método de purificación del factor FI en una columna de sefarosa-hexilamina. con esto iniciamos los estudios cinéticos en la enzima purificada.

En 1977, iniciamos los estudios sobre la regulación de la ATPasa por una proteína inhibidora; su sitio de acción en el ciclo catalítico y su repercusión sobre la síntesis de ATP y el recambio de ATP P-32. Como el gradiente de iones hidrógeno es capaz de producir la movilización de la proteína inhibidora de su sitio inhibitorio, postulamos la presencia de un sitio no inhibitorio en ella.

Hacia 1986, trabajamos con una enzima purificada con proteína inhibidora endógena, logramos observar la transformación del ADP fijo en la enzima en ATP, en presencia de un solvente hidrofóbico y en ausencia del gradiente de iones hidrógeno.

En la actualidad continuamos el estudio de las propiedades catalíticas y estructurales del complejo F1-Proteína Inhibidora en sistemas con bajo contenido de agua.

## Las enzimas y el agua

*Armando Gómez Puyou.* Departamento de Bioenergética. Instituto de Fisiología Celular, UNAM. México D.F.

Todos los sistemas biológicos funcionan en medios acuosos y se acepta que las interacciones entre las enzimas y el agua que las rodea son esenciales para la actividad catalítica. Sin embargo, fue hasta años muy recientes que se empezaron a diseñar sistemas experimentales en los que se puede controlar la cantidad de agua que está en contacto con la enzima. En esos sistemas es posible estudiar, cómo distintas cantidades de agua en contacto con la enzima afectan sus propiedades. Los resultados que se han obtenido ahora muestran que las enzimas en esas condiciones poseen características que son dramáticamente diferentes a las que se observan en medios totalmente acuosos.

Nuestra impresión es que la cantidad de agua que está en contacto con la enzima controla el grado de flexibilidad intramolecular de la proteína. Es decir, el grado de libertad que una enzima tiene en sus interacciones con el solvente determina el comportamiento de la proteína, entendiéndose por comportamiento, su capacidad y especificidad catalítica, así como su termorresistencia.

Pensamos que estos hallazgos están abriendo un nuevo campo de la enzimología, tanto desde el punto de vista de lo que es una enzima, como de la biotecnología de las enzimas. Esto último debido a que se está descubriendo que las enzimas poseen propiedades catalíticas que hace algunos años no se sospechaban.

### Efectos de la insulina sobre el metabolismo de triglicéridos

*E. Herrera.* Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá de Henares, y Hospital Ramón y Cajal. Madrid, España.

Aunque es bien conocida la tendencia de desarrollar hipertrigliceridemia en situaciones de diabetes, la administración de insulina a animales experimentales normales produce pequeños cambios en este parámetro. Ello no se debe a que esta hormona no afecte el metabolismo de los triglicéridos, sino a que los niveles de éstos en sangre depende del balance entre diversas vías metabólicas sobre las que la insulina ejerce efectos que a veces son contrapuestos, contrarrestando así los potenciales cambios que dicha alteración pudiera producir sobre aquéllas.

Utilizando preferentemente nuestros propios datos

experimentales y otros de la bibliografía que indicaremos, aquí vamos a revisar los principales efectos de la insulina sobre el metabolismo de triglicéridos.

En hígado, la síntesis de glicéridos está interrelacionada con la glucólisis, la gluconeogénesis y la lipogénesis. Por datos de la bibliografía sabemos que la insulina incrementa la esterificación de ácidos grasos en el hígado. Sin embargo, el tratamiento con insulina a la rata alimentada produce una reducción de la síntesis de glucosa y de formación de glicerol de glicéridos, mientras que da lugar a un incremento de la lipogénesis, a partir de un sustrato netamente gluconeogénico, como es el piruvato. Realmente, incluso en condiciones de tratamiento con una sola dosis de la hormona 15 min antes de la inyección del sustrato radioactivo, y sacrificio de los animales 10 min después de éste, se observa una correlación lineal entre ambos parámetros. Todo ello indica que en condiciones de alimentación, la insulina incrementa la esterificación de ácidos grasos en la síntesis de glicéridos a expensas del glicerol-3-P derivado de la glucólisis y no de sustratos gluconeogénicos, los cuales son sin embargo canalizados hacia la síntesis de ácidos grasos.

Sin embargo, en ayunas, en que la gluconeogénesis es muy activa, y la lipogénesis esté inhibida, la insulina activa la formación de glicerol de glicéridos, mientras que no produce cambio alguno en la síntesis de ácidos grasos. En estas condiciones sabemos que la glucólisis es también baja, por lo que la formación de glicerol-3-P a partir de sustratos gluconeogénicos garantiza la disponibilidad de sustrato para la esterificación de los ácidos grasos procedentes de la lipólisis del tejido adiposo. Realmente por estudios realizados por otros autores conocemos que la insulina activa la producción de VLDL-TG en hígado perfundido de rata en ayunas. En estas condiciones la formación de VLDL-TG depende no solamente de los cambios que tienen lugar en el metabolismo de ácidos grasos y glicerol-3-P que tienen lugar dentro del hígado, sino también de lo que le llega de la circulación, y en particular los productos de la lipólisis del tejido adiposo, FFA y glicerol.

Esto se ve claramente en los datos que obtuvimos en una serie de experimentos con hepatectomía y trasplante hepático que hicimos en el cerdo, y con la administración de glicerol-C14 y palmitico en la rata. En lo que hace referencia a la síntesis de TG en el propio hígado en cuanto a efectos de la insulina, ya lo conocemos, pero vamos a revisar ahora otros aspectos de este esquema.

Siguiendo la secuencia que parece más lógica, vamos a considerar ahora de qué forma la insulina afecta al meta-

bolismo extrahepático de los triglicéridos que circulan en sangre asociados a las VLDL, y después consideraremos sus efectos sobre el metabolismo del glicerol, como producto de la lipólisis del tejido adiposo, para terminar con sus efectos en este tejido.

Para estudiar los efectos de la insulina sobre el metabolismo de las VLDL hicimos un diseño experimental que implicaba la preparación de VLDL-C14 de rata y la hepatectomía funcional. La administración de insulina aceleró la desaparición de VLDL-C14 de la circulación, tanto en ratas controles como hepatectomizadas. En el proceso, en el caso de las ratas hepatectomizadas se llegaron a formar IDL-C14, y una mejor proporción de LDL. Realmente el paso de VLDL a LDL se realiza por la acción de la LPL y en el proceso, los FFA y glicerol derivados de la hidrólisis de los TG son captados por los tejidos subyacentes. La insulina activa precisamente la captación de esos productos por el tejido adiposo, pero la inhibe por corazón y pulmón, de acuerdo con sus conocidos efectos sobre la actividad LPL en esos tejidos.

Antes de entrar en analizar los efectos de la insulina sobre el metabolismo del tejido adiposo nos interesa analizar de qué forma la insulina afecta los niveles en sangre de los productos de la lipólisis de aquél, y su metabolismo extrahepático. Con esta finalidad hemos estudiado particularmente al glicerol, ya que aunque es un metabolito generalmente olvidado, tiene una vida media en sangre del orden de 1 min, y ello es debido a su activa metabolización por distintos tejidos. Para comparación, hemos realizado el estudio también con la glucosa.

Como era de esperar, la hepatectomía en la rata origina una disminución de la glucemia (el hígado y el riñón son los únicos tejidos gluconeogénicos), y la insulina acelera su desaparición (debido a su conocido efecto activando su captación y metabolización por distintos tejidos). De forma distinta, la hepatectomía incrementa los niveles de glicerol por el doble efecto de inhibir la utilización de este metabolito por el tejido que preferentemente lo capta, el hígado, y como consecuencia de una activación de la lipólisis que se produce en la hepatectomía secundaria a la hipoglucemia. De forma sorprendente, sin embargo, la insulina no afecta los niveles de glicerol, y ello podría ser debido a: a) la insulina no inhibe esa activación de la lipólisis producida por la hepatectomía, y no afecta la utilización del glicerol por distintos tejidos, o b) los efectos que produce son contrapuestos de unos tejidos a otros, como ocurría para el caso de las VLDL.

Cuando el sustrato administrado es la glucosa C14, los

efectos de la insulina son claramente estimuladores de su captación por los distintos tejidos. Parte de la radioactividad aparece en el tejido en forma hidrosoluble, y otra en forma liposoluble, y en todos ellos, la insulina activa la formación de FA e inhibe la de GG, a excepción del corazón, en que no modifica esta distribución.

En el caso de la administración de glicerol-C14, sin embargo, la insulina inhibe su utilización por corazón y pulmón (igual que inhibía también en estos la utilización de los productos del metabolismo de las VLDL), mientras que activa de una forma importante su incorporación al tejido adiposo marrón. Es interesante también hacer notar aquí que este efecto se produce preferentemente sobre la fracción liposoluble y no sobre la hidrosoluble, a diferencia de lo que ocurría con la glucosa. Así pues, vemos que la insulina produce efectos contrapuestos sobre la utilización del glicerol circulante por distintos tejidos, y ello puede ser responsable de que no se observen diferencias en sus niveles en sangre. Además, la insulina afecta también el destino del glicerol dentro de cada uno de estos tejidos, y a pesar de la diferencia de sus efectos, ello lo hace de una forma similar a como lo hacía con la glucosa, activando proporcionalmente la cantidad utilizada para la síntesis de FA e inhibiendo la correspondiente a glicerol de glicéridos.

Es muy difícil integrar todos estos resultados dentro de un esquema global, y debo reconocer que no he logrado elaborar un esquema capaz de generalizar todos estos cambios. De cualquier forma, parece evidente que en corazón y pulmón, donde la actividad lipogénica es más moderada, la insulina activa el consumo de glucosa, y satisface las potenciales necesidades de  $\alpha$ -glicerol-P para las escasas necesidades de síntesis de glicéridos. Por el contrario, en tejido adiposo, los efectos de la insulina facilitando la captación de FFA derivados de las VLDL circulantes y la propia lipogénesis endógena a partir de glucosa y de glicerol, hace que las necesidades de glicerol-3-P para la esterificación de esos FA sean altas, por lo que también facilita la captación y metabolización del glicerol.

Nos queda por último revisar los efectos de la insulina sobre el metabolismo de los TG en tejido adiposo. Este tejido está constituido por una gran gota de grasa. Su metabolismo puede esquematizarse como se indica en la gráfica. En él la insulina acelera la lipogénesis a partir de glucosa. Acelera también la lipogénesis a partir de otros sustratos, como es el propio glicerol, pero de una forma que es dependiente de glucosa.

La insulina también acelera, aunque de una forma más

moderada que la síntesis de FA, la formación de glicerol de glicéridos a partir de glucosa, y esto justifica la tendencia al depósito neto de grasas en situaciones de hiperinsulinemia. La insulina también puede contribuir a este efecto actuando sobre la lipólisis. Esta vía es controlada por un sistema en cascada dependiente de AC y lipasa sensible a las hormonas. Nosotros hemos revisado el

2. Todo ello permite también explicar las tendencias a la obesidad que conlleva el hiperinsulinismo, ya que esos cambios producidos por la insulina facilitan el depósito neto de grasas de reservas e inhiben su movilización.

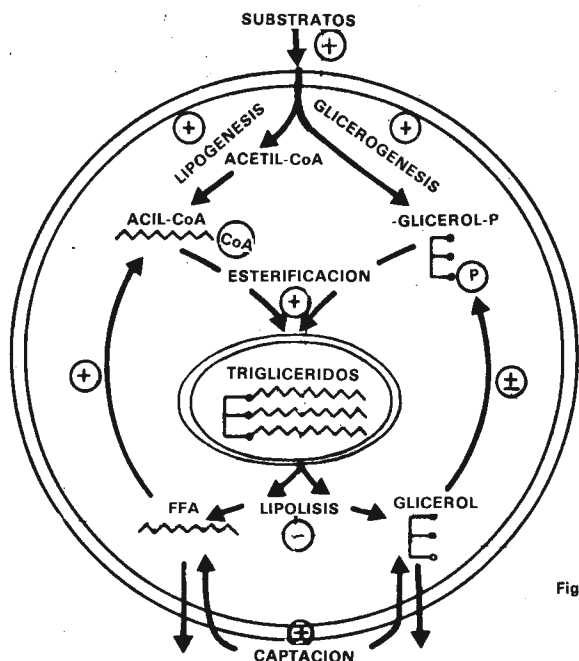


Fig. 1

tema, habiendo observado, en contra de lo que cabía esperar que la insulina, efectivamente, es antilipolítica, inhibiendo incluso el efecto lipolítico de la epinefrina, pero que en presencia de glucosa, la insulina puede llegar a estimular el efecto lipolítico de la epinefrina. Ello se debe probablemente a que, al facilitar la formación de GG a partir de glucosa, en estas condiciones la insulina está evitando el acúmulo intracelular de FFA, y sabemos que éstos son unos importantes inhibidores del metabolismo celular en general y de la propia lipasa sensible a las hormonas, en particular.

Así pues, en resumen, sobre el metabolismo del tejido adiposo la insulina tiene los efectos que se indican en la figura 1, y todo esto integrado en el metabolismo global del individuo podría resumirse como se indica en la figura 2. Todo ello permite también explicar las tendencias a la obesidad que conlleva el hiperinsulinismo, ya que esos cambios producidos por la insulina facilitan el depósito neto de grasas de reservas e inhiben su movilización.

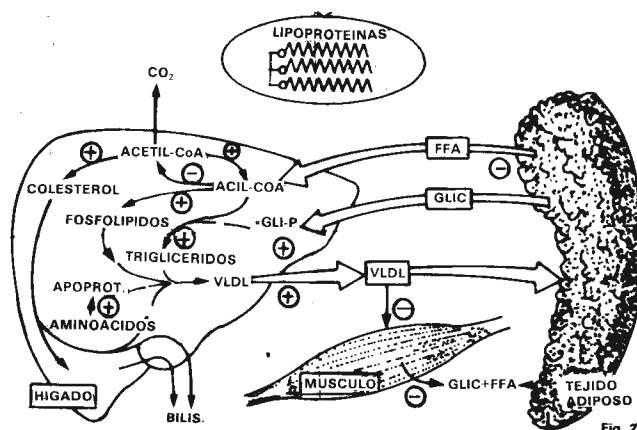


Fig. 2'