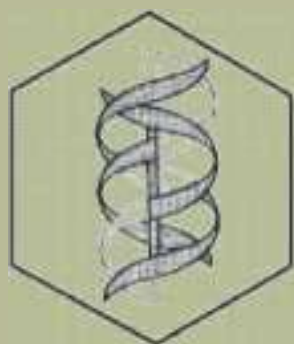


REB 2006

REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA



Órgano de información de la
**Asociación Mexicana de
Profesores de Bioquímica, A.C.**

Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
UNAM



Facultad de Medicina
UNAM



Sociedad Mexicana de
Bioquímica, A.C.

EDITADO DESDE 1982 COMO BOLETÍN DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA

VOL. 25

No. 4

DICIEMBRE 2006

COMITÉ EDITORIAL

EDITOR EN JEFE

JOSÉ VÍCTOR CALDERÓN SALINAS

Departamento de Bioquímica
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

EDITORES

MARCO ANTONIO JUÁREZ OROPEZA

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

MINA KÖNIGSBERG FAINSTEIN

División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa

GRACIELA MEZA RUIZ

Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

JORGE JOEL REYES MÉNDEZ

División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco

EMILIO ROJAS DEL CASTILLO

Instituto de Investigaciones Biomédicas
Universidad Nacional Autónoma de México

ROCÍO SALCEDA SACANELLES

Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

YOLANDA SALDAÑA BALMORI

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

ALEJANDRO ZENTELLA DEHESA

Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM e
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán"

ANA CECILIA ZAZUETA MENDIZÁBAL

Departamento de Bioquímica
Instituto Nacional de Cardiología
"Dr. Ignacio Chávez"

EDITORES FUNDADORES

GUILLERMO CARVAJAL SANDOVAL

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
e Instituto Politécnico Nacional

JESÚS MANUEL LEÓN CÁZARES

Facultad de Ciencias Naturales
Universidad Autónoma de Querétaro

ENRIQUE PIÑA GARZA

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

YOLANDA SALDAÑA BALMORI

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

SERGIO SÁNCHEZ ESQUIVEL

Instituto de Investigaciones Biomédicas
Universidad Nacional Autónoma de México

ASISTENTE EDITORIAL

MARIVEL ROJAS GARCÍA

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

CORRESPONSALES

ROCÍO SALCEDA SACANELLES

Coordinadora
Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

MARÍA DE LOS ANGELES BOFFILL CÁRDENAS

Facultad de Ciencias Médicas
Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara, Cuba

CARLOS CERVANTES VEGA

Instituto de Investigaciones Químico Biológicas
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

JOSÉ CARLOS GARCÍA PIÑEIRO

Facultad de Ciencias Básicas "Victoria de Girón"
Instituto Superior de Ciencias Médicas. La Habana, Cuba

ALEJANDRO MARTÍNEZ MARTÍNEZ

Instituto de Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Chihuahua

MYRNA SABANERO LÓPEZ

Instituto de Investigación en Biología Experimental
Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Guanajuato

SERGIO SÁNCHEZ-ARMÁSS ACUÑA

Departamento de Fisiología y Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Publicación incluida por el Centro de Información Científica y Humanística de la Universidad Nacional Autónoma de México en la base de datos Periódica, Iresie y Latindex.

REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA (REB), publicación trimestral. La presentación y disposición en conjunto y de cada página de la Revista de Educación Bioquímica son propiedad del editor. Derechos reservados © Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. Queda estrictamente prohibida la reproducción parcial o total por cualquier sistema o método mecánico o electrónico sin autorización por escrito del editor. Certificados de: Licitud de Título: 12000; Licitud de Contenido: 8397, expediente No. 1/432"2"/15792; Reserva al título en Derechos de Autor No. 04-2002-030616225500-102. (ISSN: 1665-1995); Reserva de título en Derechos de Autor para publicación electrónica No. 04-2005-092612014100-203 (ISSN: 187-3690). Diseño: Celia Virginia Sánchez Meza; Tiraje 750 ejemplares. Impresión: Departamento de Impresos de la Facultad de Medicina, UNAM. Distribuidor: Servicio Postal Mexicano, Reg. No. PP09-1001; UNAM-Departamento de Bioquímica y Facultad de Medicina. Distribución electrónica: Programa Universitario de Investigación en Salud (PUIS), UNAM (<http://computo.sid.unam.mx/Bioquimica> o bien <http://www.puis.unam.mx>). Correspondencia: Comité Editorial, Apartado Postal 70-281, Coyoacán, C. P. 04510, México, D. F. Correo electrónico reb@bq.unam.mx.

El contenido de los artículos y las opiniones expresadas en ellos son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente las del Comité Editorial.

REVISORES ASOCIADOS AL COMITÉ EDITORIAL (2006)

ARNULFO ALBORES MEDINA

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

ROCÍO ALCÁNTARA HERNÁNDEZ

Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

GUILLERMO ÁLVAREZ LLERA

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

CLORINDA ARIAS ÁLVAREZ

Instituto de Investigaciones Biomédicas
Universidad Nacional Autónoma de México

INGEBORG BECKER FAUSER

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

LETICIA BUCIO ORTIZ

División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa

PABLO DAMIÁN MATSUMURA

División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa

HÉCTOR JAVIER DELGADILLO GUTIÉRREZ

División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco

JUAN CUAUHTÉMOC DÍAZ ZAGOYA

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

JOSÉ EDGARDO ESCAMILLA MARVÁN

Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

OSCAR FLORES HERRERA

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

MARCO TULIO GONZÁLEZ MARTÍNEZ

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

ALFONSO GONZALEZ NORIEGA

Instituto de Investigaciones Biomédicas
Universidad Nacional Autónoma de México

AGUSTÍN GUERRERO HERNÁNDEZ

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

HERMINIA LOZA TAVERA

Facultad de Química
Universidad Nacional Autónoma de México

MARINA MACIAS SILVA

Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

MARÍA DEL CARMEN MALDONADO BECERRIL

Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

VILMA MALDONADO LAGUNAS

Instituto Nacional de Cancerología

MARTÍN MARTÍNEZ ROSAS

Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez"

LUIS FELIPE MONTAÑO ESTRADA

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

JULIO MORÁN ANDRADE

Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

JUAN PABLO PARDO VÁZQUEZ

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

MIGUEL PÉREZ DE LA MORA

Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

ENRIQUE PIÑA GARZA

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

MARTHA EUGENIA RAMÍREZ DOMÍNGUEZ

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

ROSALIA REYNOSO CAMACHO

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

SARA RODRÍGUEZ ENRIQUEZ

Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez"

PATRICIA TATO ZALDIVAR

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

MARÍA EUGENIA TORRES MÁRQUEZ

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

JESÚS VALDÉS FLORES

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

JOSÉ VAZQUEZ PRADO

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

ARTURO EDGAR ZENTENO GALINDO

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

CONTENIDO

COMITÉ EDITORIAL

EDITORIAL

25 AÑOS ES MUCHO O ES POCO

José Víctor Calderón Salinas.....99

ARTÍCULOS

ESFEROIDES TUMORALES MULTICELULARES EN LA EVALUACIÓN DE ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS ANTICANCEROSAS

Juan Carlos Gallardo Pérez,
Magali Espinosa Castilla,
Jorge Meléndez Zajgla y
Vilma Maldonado Lagunas.....101

EJERCICIO FÍSICO SISTEMÁTICO Y SUS EFECTOS SOBRE LA CONCENTRACIÓN DE TRIACILGLICEROLES, C-HDL Y PARÁMETROS RESPIRATORIOS Y METABÓLICOS

Arnulfo Ramos-Jiménez,
Rosa Patricia Hernández-Torres,
Patricia Victoria Torres-Durán,
Dieter Mascher,
Carlos Posadas-Romero y
Marco Antonio Juárez-Oropeza.....108

NUMERALIA DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA

(25 AÑOS DE LA REB EN CIFRAS)

José Víctor Calderón Salinas.....116

OTRAS COMUNICACIONES

PROBLEMA BIOQUÍMICO ANÁLISIS DE CONTROL METABÓLICO. CONTROL DE LA GLUCÓLISIS EN CÉLULAS TUMORALES

Alvaro Marín Hernández y
Rafael Moreno Sánchez121

CRUCIBIOQ

FOTOSÍNTESIS

Yolanda Saldaña Balmori.....122

RESPUESTA AL PROBLEMA BIOQUÍMICO

Alvaro Marín Hernández y
Rafael Moreno Sánchez125

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ

Yolanda Saldaña Balmori.....127

ÍNDICE ANUAL DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA

2006.....128

ÍNDICE GENERAL DEL QUINTO QUINQUENIO DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA (2002-2006).....131

INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....144

EDITORIAL

25 AÑOS ES MUCHO O ES POCO

Un día de marzo de 1982, el Comité Editorial de aquel entonces tuvo entre sus manos el primer número del Boletín de Educación Bioquímica; cristalizando así la ilusión largamente incubada de profesores e investigadores que veían la necesidad de tener un foro de expresión que pudiera alcanzar, con artículos de difusión y divulgación, a muchas universidades de provincia, a profesores de bioquímica de los más apartados sitios del país y a estudiantes de licenciatura y posgrado. Artículos con un análisis profundo de temas bioquímicos de actualidad y a la vez lo suficientemente generales y digeridos por un experto, que le ayuden al lector a desentrañar los fascinantes misterios de la naturaleza, que sólo la bioquímica puede ofrecer; con su visión mecanística, molecular y regulatoria, con lo cual logra generar no solo explicaciones, sino es un auxiliar indispensable para plantear incógnitas y permitir desarrollar los conceptos a la par de la imaginación, culminando en la integración del metabolismo y su regulación por señales extra e intracelulares y que en conjunto explican la naturaleza, la estructura molecular y la función de los seres vivos.

Ahora a sus 25 años de edad, nos permitimos entregarles a nuestros editores pioneros y por supuesto a todos nuestros autores de artículos y notas y evidentemente, a los lectores de la Revista de Educación Bioquímica, un fruto que ha madurado a un cuarto de siglo de distancia.

Seguramente, y como suele ocurrir, todos verán el fruto de tantos años con cariño, como debe de ser; sin embargo, como suele ocurrir también, verán al niño flaquito o con manchas, o al adolescente con espinillas, quizá un poco chuequito de sus patitas, o tal vez observarán que no se ha desarrollado a una estatura acorde a su edad y a las intenciones de su nacimiento. Seguro tendrán razón, el fruto esta aun un poco débil, tiene dificultades para ser autosuficiente, requiere más atención de la que quisiéramos todos, ha engordado de algunas partes y se ve delgado de otras, pero aun así con sus defectos, estamos orgullosos de que alcanzara 25 años y lo preparamos para muchos años más.

25 años... suena a mucho y a poco, la verdad yo no sabría decir si 25 años son muchos o pocos y menos si los comparo con la edad de un humano, donde seguramente, y dada mi edad, diría que son pocos. Claro que mis sobri-

nos, preguntan mi edad y dicen -¿tantos?- para ellos mas de los dedos de sus manos es mucho, por lo cual, seguramente ellos me dirían que si la Revista tiene 25 años, pues ya esta viejita.

Aunque ya Einstein nos convenció que el tiempo es relativo, lo que haría irrelevante la pregunta de si ¿25 años es mucho o es poco? Lo cierto es que los humanos tenemos la necesidad de contabilizar el tiempo, de compararlo y de establecer clasificaciones y estructuras temporales. No es parte de las dimensiones de la física o de la condición académica de todo calificarlo o la científica de todo cuantificarlo y reconocer un patrón o de la visión médica de darle una connotación con el desarrollo humano. En realidad debe de ser parte de una necesidad de trascendencia, de permanecer y ganarle al tiempo y de la efímera satisfacción de superarlo, aunque sea por unos instantes; de tratar de ser intemporales para hacernos eternos aunque, contradictoriamente, sea por unos segundos, y solo en nuestras mentes, y algunas otras que nos leen o eventualmente están de acuerdo con nuestro razonamiento.

Pero antes de seguir tratando de disertar en la filosofía y la psicología y sin siquiera tener claro si es necesaria esta relación para lo que en verdad quiero decir, regresemos mejor a los 25 años de la REB. En este tiempo se han publicado un gran número de artículos y notas, de gran relevancia e importancia y no tanto por los números como por la función de informar y comunicar, acciones esenciales en el quehacer educativo, científico y humano en general.

Los números, las estadísticas y las tendencias sin duda son interesantes y es por ello que hemos dedicado un artículo completo para presentar de manera breve y directa los indicadores más importantes que tiene la Revista en estos 25 años. En ellos podemos ver en cifras crudas lo que ha hecho la Revista estos años, para que usted, amable lector, saque las mejores conclusiones.

En un análisis crítico, como el que se impone, los 25 años y las cifras obtenidas pueden parecer modestas si se comparan con las de revistas del mismo tipo en otros países. Sin embargo, en el contexto de nuestro país puede parecer heroico y magnifico alcanzar el volumen 25 de una revista de difusión científica. Reconociendo el míni-

mo interés que tienen las políticas de cultura, educación y ciencia en nuestro país, en donde los presupuestos para actividades académico-científicas son raquíticas y muy lejanas a los intereses y planes de la administración pública y privada. En este panorama mantener la publicación ha requerido hacer malabares económicos y se ha convertido en un acto de perseverancia casi patológica para lograr apoyos financieros. Afortunadamente siempre se cuenta con personas decididas a apoyar al margen de los raquíticos presupuestos y la burocracia interminable y quien mas que la Universidad Nacional Autónoma de México, a través de diferentes dependencias, entre ellas la Facultad de Medicina, nuestros anfitriones y benefactores del Departamento de Bioquímica y mas recientemente el Programa Universitario de Investigación en Salud y la Sociedad Mexicana de Bioquímica; además de múltiples apoyos de instituciones que no por no permanecer a través del tiempo fueron de menor importancia y que decir de los apoyos personales de diversos editores y amigos que incluso han invertido sus propios recursos para poder continuar a flote en momentos de agudización de la crisis.

Pero no solo el aspecto económico es cuesta arriba para lograr mantener 25 años la Revista. También se debe de enfrentar el poco interés de profesores e investigadores por hacer un esfuerzo y comunicar sus opiniones, resultados, ideas y conocimientos. Además de las dificultades propias de escribir un artículo de divulgación nos enfrentamos a la exigencia del sistema de cumplir los índices de productividad, lo que provoca la convicción, entendible, de dirigir todos los esfuerzos a algo que deje puntos. Afortunadamente tenemos idealistas que dirigen esfuerzos a estas actividades de difusión y divulgación que se reconocen como importantes, aun cuando los puntos sean escasos o nulos. En este contexto también se ha abierto una ventana de oportunidad con los alumnos de posgrado que tienen que realizar trabajos para cumplir créditos en su preparación de maestría y doctorado, lo que nos ha colocado en un área de oportunidad que estamos aprovechando. En este sentido nuevamente lo que podría parecer poco en la cantidad de artículos publicados y autores de nuestra Revista, se hace mucho, frente a estas dificultades. Gracias a nuestros autores es por lo que hemos existido, sin ellos, aun con dinero no podríamos sacar a la luz ninguna revista.

Y si alguien piensa que 25 años no son nada, pues que trate de vender una revista en un país donde la mayor parte de la población no tiene al hábito de la lectura y

donde se prefiere comprar una revista deportiva, de la farándula o de caricaturas, en lugar de invertir en un libro y menos en una revista de difusión científica. Concientes que no hay fines de lucro y que parte de nuestra responsabilidad es esa educación a la lectura, entusiastamente agradecemos a todos nuestros lectores, a los devotos y a los eventuales, a los que usan la Revista en sus clases y a los que critican los contenidos, a los que están atentos de los cambios y nos guían en el camino, a los que nos comentan en el pasillo un artículo, a los que nos agradecen que se encontraron algo que les sirvió, a los que nos piden sobretiros o mas Revistas para regalar a sus alumnos. Todos ellos, todos ustedes, le dan razón a la existencia de la Revista.

Bueno..., entonces parecería que debemos de concluir que 25 años para la REB son muchos, pues no. No estamos conformes y mucho menos queremos festejar durmiéndonos en nuestras autocomplacencias y eternas justificaciones. Sabemos que debemos incrementar nuestra eficiencia en el funcionamiento interno; que la Revista no es económicamente autosuficiente y que no tiene el resto de su vida asegurada; que nuestros "Mesías" tienen dificultades para mantener sus apoyos y que cada vez los recursos son mas escasos; que debemos de trabajar para convencer a mas autores para que nos den su confianza en la publicación de sus trabajos; que tenemos que convencer a mas personas para escribir en nuestro idioma y para un publico mas amplio; sabemos que es necesario trabajar en el aspecto de divulgación, para llegar a mas lectores; que se requiere trabajar con mas sentido y fuerza con la publicación electrónica y varios problemas que concientes de ellos y de nuestras limitaciones trabajamos continuamente para afrontarlos y resolverlos.

Mucho o poco, los 25 años han reunido a muchas personas en los Comités Editoriales que han trabajado por horas, de manera desinteresada, sin percibir una ganancia por arriba del poco reconocimiento a estas actividades, con la única finalidad de que nuestros autores se expresen y que esas ideas, conocimientos y conceptos lleguen a ustedes nuestros lectores y con ello contribuir a la difusión de la cultura, la educación y la ciencia en nuestro país y en nuestro idioma.

Poco o mucho, 25 años de la REB, usted tiene la mejor opinión.

José Víctor Calderón Salinas
Editor en Jefe

ESFEROIDES TUMORALES MULTICELULARES EN LA EVALUACIÓN DE ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS ANTICANCEROSAS*

Juan Carlos Gallardo Pérez, Magali Espinosa Castilla,
Jorge Meléndez Zajgla y Vilma Maldonado Lagunas

RESUMEN

El cultivo de los esferoides tumorales multicelulares (MTS) ha cobrado relevancia en los últimos años como modelo *in vitro* de los tumores sólidos. La estructura general de los MTS mimetiza las etapas iniciales de los microtumores sólidos *in vivo* antes de la vascularización. Por lo anterior han sido utilizados en el estudio de la biología tumoral incluyendo migración, invasión y angiogénesis. La resistencia a diferentes fármacos antineoplásicos de los MTS es similar a la del tumor sólido. Además, empiezan a ser incluidos en pruebas fármaco-toxicológicas y en la evaluación de nuevas estrategias terapéuticas contra el cáncer como paso previo a su aplicación en los tumores sólidos *in vivo*.

PALABRAS CLAVE: Esferoides tumorales multicelulares, tumor sólido, resistencia, fármacos, terapia.

ABSTRACT

In the last years the culture *in vitro* of multicellular tumor spheroids (MTS) has gained relevance as model of solid tumors. The general structure of MTS clearly mimic the initial stages of solid microtumors formation before vascularization. Therefore, MTS have been employed in migration, invasion and angiogenesis studies. The MTS also resemble to solid tumor in multidrug resistance. In addition, MTS begin to be included in pharmaco-toxicologic tests and in evaluation of novel therapeutic strategies against cancer previously to its application in solid tumors.

KEY WORDS: Multicellular tumor spheroids, solid tumor, resistance, drugs, therapy.

INTRODUCCIÓN

En la investigación biomédica el cultivo tradicional *in vitro* de células cancerosas en monocapa (cultivos bidimensionales), ha brindado una enorme gama de resultados con respecto al comportamiento y respuesta celular a diversos agentes terapéuticos. Sin embargo, dichos resultados son muchas veces contradictorios cuando se escalan a nivel clínico. A diferencia de los tumores, los cultivos en monocapa son esencialmente homogéneos en cuanto al estado

nutricional, tensión de oxígeno, estado proliferativo, pH y eliminación de productos de desecho (1). La estructura tridimensional nativa de los carcinomas gobierna numerosas interacciones autócrinas y parácrinas relacionadas a la progresión del tumor. Estas interacciones no pueden ser recreadas en el modelo de cultivo en monocapa, en donde los contactos célula-célula están disminuidos y pierden la heterogeneidad asociada con un tumor sólido. Este problema se ha resuelto, en parte, con el uso de nuevos

modelos en cultivo que semejan la intrincada y compleja red tridimensional de las células en un organismo. Holtfreter, al final de la década de los setenta y posteriormente Moscona instrumentaron el cultivo celular tridimensional de fibroblastos de ratón (2). Posteriormente, Sutherland los utilizó en la evaluación de la eficacia de fármacos terapéuticos utilizando células humanas de cáncer.

Estos cultivos, denominados esferoides tumorales multicelulares (MTS, del inglés: Multicellular Tumor

*Recibido: 12 de agosto de 2006 Aceptado: 21 de noviembre de 2006

Instituto Nacional de Cancerología (INCan), Subdirección de Investigación Básica, Laboratorio de Biología Molecular. Av. San Fernando, 22 Col. Sección XVI, Delegación Tlalpan, 14000, México, D.F. Fax: 56 28 04 32.
Correo E: jcgallardo@ciencias.unam.mx

Spheroids), tienen una complejidad intermedia entre los cultivos bidimensionales *in vitro* y los tumores sólidos *in vivo*. Los MTS presentan una compleja red organizada con interacciones tridimensionales célula-célula y célula-matriz extracelular (uniones comunicantes, desmosomas y E-cadherina, principalmente), por lo que cada célula individual está expuesta a diferentes condiciones de espacio y de disponibilidad de nutrientes (2, 3). Esta revisión pretende enfatizar las ventajas del cultivo de los esferoides tumorales, como modelo *in vitro* de los microtumores sólidos, sus características, su resistencia y la forma en que se han empleado para la evaluación de novedosas estrategias anticancerosas. Si bien es cierto que este modelo es un poco más parecido al tumor sólido que el cultivo en monocapa, también es cierto que carece de algunos elementos como su interacción con otros tipos celulares que rodean y forman al carcinoma y la neoangiogénesis, entre otros.

ESTRUCTURA DEL MTS

De acuerdo a su origen, existen dos tipos de esferoides tumorales. Los MTS clonogénicos y los MTS agregados. Los del primer tipo provienen de una célula tumoral o un pequeño explante de tejido (éste último conocido como OMS: esferoide multicelular organotípico) cultivadas, en una primera fase, en recipientes que contienen una superficie antiadherente y estática, lo que permite la creación de un núcleo primario. Después, los esferoides son sometidos a una segunda fase de agitación orbital, suave (40 a 50 rpm) que favorece la consolidación del MTS (Fig. 1). Estudios recientes revelan que la capacidad que poseen las células para crecer en forma tridimensional está influida por factores de señalización del suero tales como antígeno carcinoembrional, interferón- γ , IGF-II, heregulina β 1, plasmina, y E-

cadherina (4). La integridad del esferoide se mantiene por el incremento de uniones estrechas, comunicantes y desmosomas entre las células y un aumento de matriz extracelular. Los MTS clonogénicos pueden ser monocultivos (una sola línea celular) o co-cultivos con fibroblastos, células inmunes, mesenquimales o endoteliales, con lo que se añaden nuevos niveles de complejidad (1).

El segundo tipo de crecimiento en esferoide son los MTS agregados. En

este modelo no existe la formación de un núcleo primario ya que las células tumorales se colocan inmediatamente en agitación orbital constante para permitir su agregación (Fig. 1). Básicamente no hay formación de un centro necrótico y la mayor parte de las capas contienen células en proliferación. Las células en los agregados permanecen unidas entre sí por un tiempo determinado. Los MTS de tipo agregado pueden ser fácilmente disociados por fuerzas mecánicas ya que

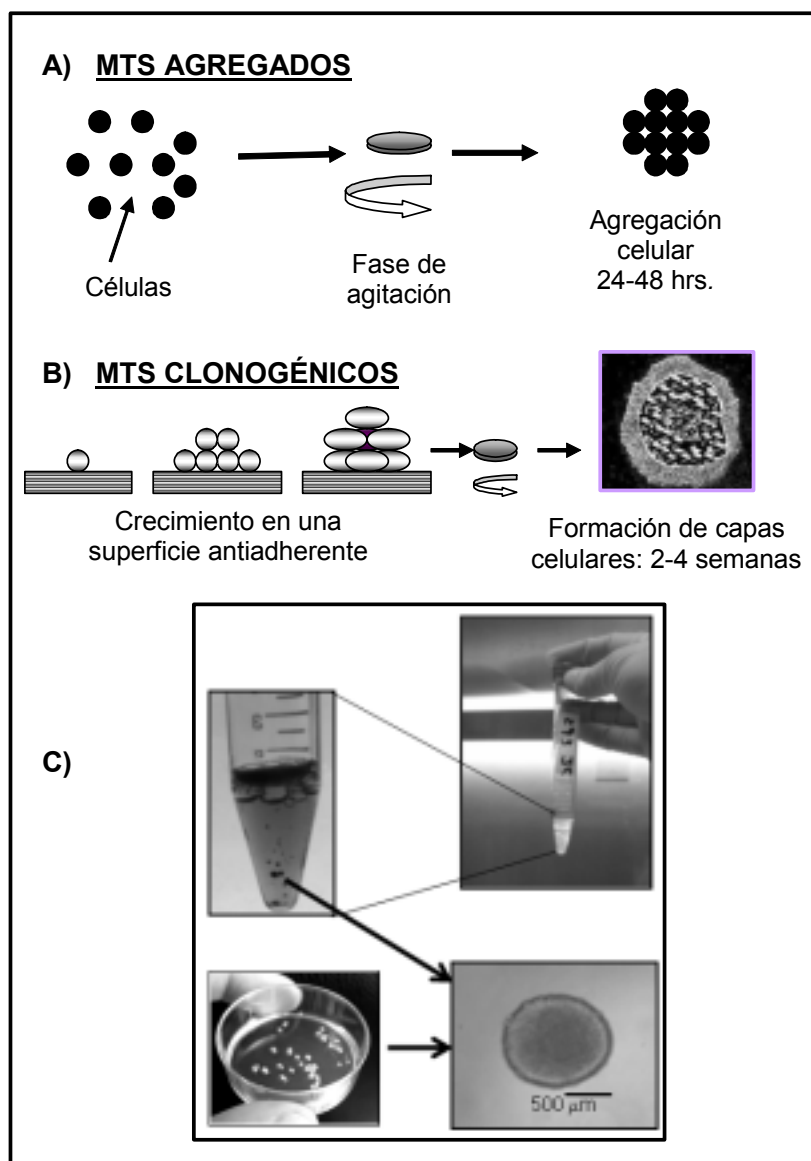


Figura 1. A) Modelo de la formación de MTS agregados y B) clonogénicos. C) Morfología de MTS clonogénicos derivados de la línea celular CaLo, cultivados con la técnica de "liquid overlay" (ver Tabla 1). El tamaño de estos esferoides tumorales puede llegar a ser de hasta 1500 µm de diámetro. Microfotografía tomada con microscopía de luz de campo claro.

sus uniones no son fuertes. Este tipo de esferoides se utiliza cuando se requieren estudios que consuman poco tiempo ya que son de rápida formación de unos cuantos días, por lo que no se les da la oportunidad de compartimentalizarse, con respecto a los esferoides clonogénicos (algunas semanas) y son empleados principalmente para el estudio de penetrabilidad de fármacos o vectores de terapia génica, mientras que los esferoides clonogénicos se prefieren en estudios en donde se analiza el efecto de la hipoxia sobre la estructura esferoidal completa. Casi todas las líneas celulares tumorales pueden generar ambos tipos de esferoides.

Es importante distinguir entre MTS clonogénicos y MTS agregados ya que sólo los primeros forman una estructura compartimentalizada como en los microtumores sólidos (Fig. 1). En esta revisión nos referiremos principalmente a los MTS clonogénicos. Las principales técnicas de cultivo empleadas para generar MTS pueden revisarse en la Tabla 1. El método más ampliamente utilizado, debido a su bajo costo y fácil implementación en el laboratorio, es el de líquido sobrelapante o "liquid overlay", en el que básicamente se cubre la superficie inferior de una caja de Petri con agarosa, se siembra la línea celular tumoral de interés, a una confluencia de 40-60 % y se mantienen durante una semana en incubadora a 37 °C y 5% de CO₂. Luego son transferidos a matraces o tubos de cultivo y se mantienen en agitación orbital constante en incubadora. La principal desventaja de este método de cultivo es el tiempo de formación de la estructura esferoidal ya que, dependiendo de la línea celular, se pueden obtener algunos cientos de esferoides en un periodo de 2 a 5 semanas. Las demás técnicas mencionadas en la Tabla 1 derivan del "liquid overlay" y algunas ocupan materiales más especializados, sin embargo, mantienen la prin-

Técnica	Diámetro (mm)	Días	Método
Líquido sobrelapante "Liquid overlay" (clonogénicos)	1-1.5	20 - 40	Fase 1. Las líneas celulares se siembran en cajas cubiertas con agar o agarosa, en una incubadora sin movimiento. Fase 2. Después de 1 semana se trasladan a un matraz con medio fresco y se mantienen en agitación constante (18).
CultiSpherG (clonogénicos)	1-2	30	Emplea cuentas acarreadoras en gelatina macroporosa. Las células se aglutinan más fácilmente entre los poros de la membrana microacarreadora y establecen contactos. Favorece la aglutinación de células independientes (19).
Cytodex-3 (clonogénicos)	1-2	20	Las células se siembran junto con las cuentas microacarreadoras en placas cubiertas con 10% de poli (2-hidroxietilmetacrilato) para prevenir la adhesión celular (20)
Polímero de gelación termo-reversible (TGP) (clonogénicos)	1-1.5	28	Consiste en conjugados de polietilenglicol y poli-N-isopropilacrilamida. Las fases transitorias entre solución y gel son manipuladas al cambiar la temperatura. La solución acuosa del polímero permite el crecimiento tridimensional. El cambio de medio y la obtención de los esferoides se realizan disminuyendo la temperatura, permitiendo así la gelación del polímero (21).
Matraz Spinner o Rotación giratoria (agregados)	0.250	2-4	Las células se colocan en matraces Erlenmeyer de plástico o en tubos de cultivo, con medio. Los matraces se colocan en una incubadora giratoria (22).
Gota colgante (agregados)	0.250	5	Es un método suave para la generación de esferoides, en el cual se forma un esferoide en una gota colgante suspendida de una placa de microtitulación. Los esferoides resultantes son muy homogéneos (23).

cipal desventaja del tiempo de formación del esferoide. Está establecido que los esferoides de una sola línea celular forman tumores sólidos con todas sus características cuando se inyectan en ratones (5).

A nivel estructural se pueden distinguir tres capas de poblaciones celulares en los MTS: un centro apoptótico/necrótico, una capa intermedia de células quiescentes con tendencia a diferenciarse y una capa externa de células en proliferación. El centro necrótico/apoptótico aparece en MTS con diámetro mayor de 500 µm (Fig. 2).

La formación de las diferentes capas desarrolla microambientes con gradientes de oxígeno, nutrientes, concentración de glucosa, lactato, ATP, factores de crecimiento derivados del suero, concentración de productos de desecho y pH (6). La capa central e intermedia del esferoide constituye un microambiente hostil en el cual existe menor cantidad de nutrientes y oxígeno (zonas hipóxicas). En general, las capas de los esferoides de más de 1 mm de diámetro contienen aproximadamente un centro necrótico de 50-70% del total, una capa quiescente de 25-45% y una capa externa proliferante de 5-10%.

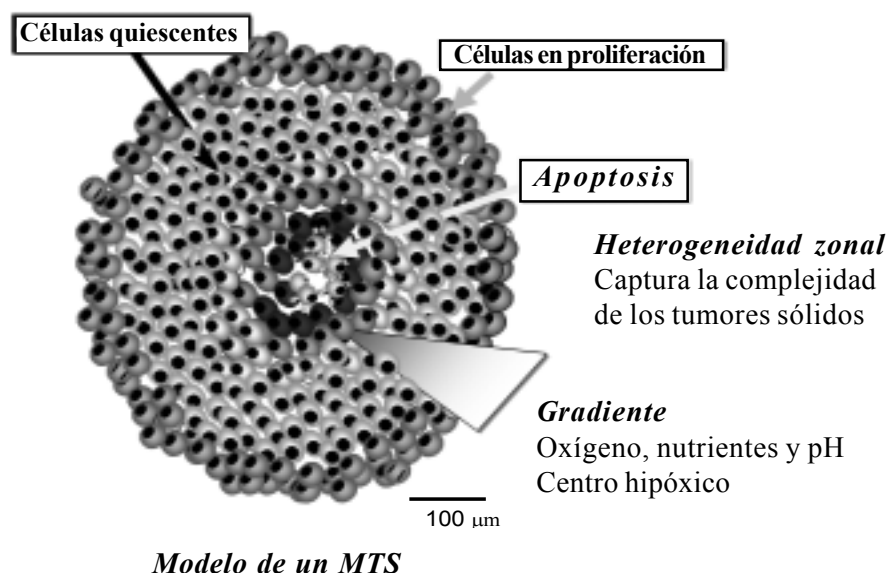


Figura 2. Estructura de un MTS clonogénico de por lo menos 500 µm de diámetro que representa sus tres principales capas: células proliferativas, quiescentes y necróticas.

En los MTS existe un aumento en los niveles de Fas/CD95, de TNF α (Factor de Necrosis Tumoral) y de TGF β (Factor de Crecimiento Tumoral), factores inducidos por hipoxia. De esta forma se activa la vía de Fas/CD95 en la capa de células hipóxicas contribuyendo así a la formación del centro apoptótico/necrótico. Las células de capas intermedias que sufren hipoxia, pero no a niveles letales, adquieren una mayor resistencia a la radiación y drogas (3).

CRECIMIENTO DEL MTS

Los MTS se caracterizan por una dinámica de crecimiento como la descrita en el modelo de Gompertz (1), la cual se explica a continuación: al inicio de la formación del esferoide se presenta un crecimiento lento, seguido de una fase de crecimiento exponencial y finalmente se presenta nuevamente un crecimiento lento con una fase de meseta en la cual mantienen su tamaño final, aún cuando el suplemento de nutrientes sea el óptimo, debido a que estos nutrientes ya no alcanzan las capas más profundas. Esto va acompañado por el incremento de la población de células necróticas

y la disminución de la población de células proliferativas. La presencia de E-cadherina es fundamental al inicio de la formación del esferoide; sin embargo, la capa externa de células en proliferación de los esferoides deja de expresar E-cadherina (7).

RESISTENCIA MULTICELULAR

En los tumores sólidos, *in vivo*, las células más resistentes a quimioterapia o radioterapia se ubican a una distancia entre 100 y 150 µm de los vasos sanguíneos y áreas necróticas con reducida concentración de oxígeno. Dentro del esferoide, al aumentar el número de células y compartamentalizarse, se incrementa también su resistencia al efecto de diversos fármacos, tal y como sucede *in vivo*. Esto se conoce como resistencia multicelular e incluye a la quimioterapia, radiación, terapia vectorial y mecanismos de defensa y sólo puede ser estudiada en un concepto tridimensional, es decir, en una situación en la que las células están expuestas a concentraciones diferenciales de oxígeno o a otros elementos ya mencionados, a causa de su posición dentro de la masa tumoral y que favorecen la modulación de la

expresión génica. La mayor resistencia a la radiación y a las drogas fue descrita originalmente por Durand y Sutherland y la llamaron efecto de contacto. Posteriormente Desoize y Jardillier (8) dividieron a la resistencia multicelular en dos tipos: resistencia adquirida y resistencia intrínseca o inherente a la estructura del esferoide. En la figura 3 pueden observarse los dos tipos de resistencia. La resistencia adquirida es generada por diversos factores relacionados con la hipoxia y asociados con el crecimiento tridimensional. La segunda, es la resistencia intrínseca que desarrolla el tumor desde su origen.

La mayoría de los fármacos citotóxicos convencionales (cisplatino, estaurosporina, taxol) matan células (tumores y no tumores) que se encuentran proliferando. Debido a la estructura tridimensional del esferoide y del tumor sólido, la concentración final del fármaco, en las capas más profundas o alejadas de los vasos sanguíneos, es tan baja que resulta ineficaz contra las células ya sean quiescentes o no. Además, hay fármacos que deben ser menos eficaces en condiciones hipóxicas, ácidas o de menores concentraciones de nutrientes (9). Finalmente, las células expuestas a estas condiciones modulan su patrón de expresión génica. En los tumores sólidos así como también en los esferoides tumorales, principalmente clonogénicos, se han descrito como posibles responsables del proceso de resistencia la sobreexpresión de glicoproteína P, la cual actúa como bomba de eflujo de drogas desintoxicando a las células cancerosas, la desregulación de proteínas de reparación del DNA, el incremento de Hsp 70 o la desregulación de procesos celulares como la apoptosis, la cual es un paso crítico en la generación y mantenimiento del cáncer y cuyo mecanismo implica la sobreexpresión de Bcl-2 y DR5 (10) y de IAPs (datos de nuestro grupo no publicados).

RESISTENCIA MULTICELULAR

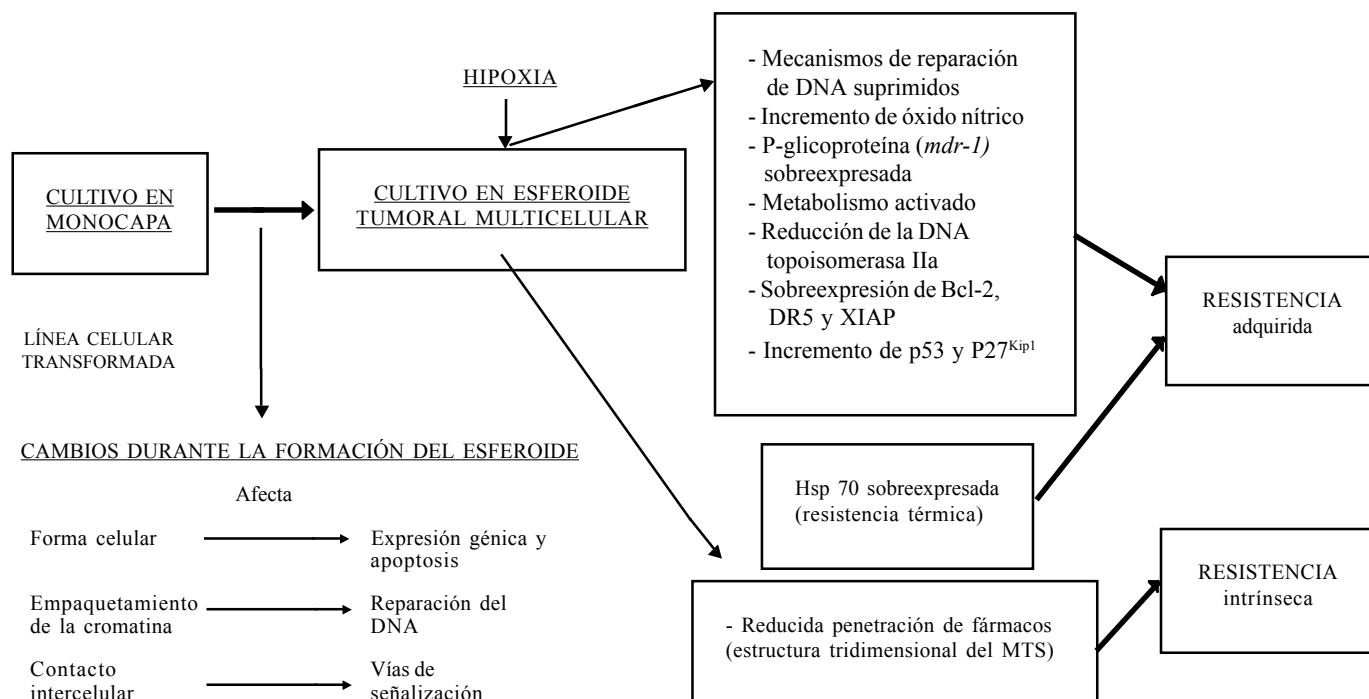


Figura 3. Eventos celulares que originan la resistencia adquirida e intrínseca durante el crecimiento tridimensional en los MTS

Todo lo anterior constituye el principal problema en el diseño de drogas y en su efectividad contra los tumores, de allí la importancia del modelo de esferoides tumorales en la investigación de blancos terapéuticos.

Uno de los principales problemas en la terapia contra el cáncer, es que las drogas o los vectores usados en terapia génica, no pueden ser introducidos fácilmente en toda la población celular dentro de un tumor. La erradicación exitosa de los tumores depende de un fenómeno llamado efecto "bystander", en donde las células tumorales adyacentes son sensibles al efecto citotóxico o terapéutico. Este efecto también es encontrado en los MTS y es factible gracias a la presencia de uniones comunicantes que permiten que la transfección, o la incorporación de un fármaco a tan sólo una minoría de células tumorales, sea capaz de conducir a la regresión tumoral efectiva.

La correcta comprensión de los mecanismos asociados a la resistencia multicelular permitirá diseñar nue-

vos y mejores fármacos que superen la inescrutabilidad en la penetración del tumor sólido *in vivo*. Existe una excelente revisión de Kunz-Schughart (11) que trata sobre el potencial de los MTS para el desarrollo de nuevos fármacos.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EVALUADAS EN LOS MTS

La proteína transportadora de membrana, glicoproteína P (P-gp), tiene un papel importante en la resistencia farmacocinética al actuar como bomba de eflujo, dependiente de ATP, que exporta drogas al exterior de las células. Se ha observado que en esferoides de cáncer de mama, P-gp se encuentra sobreexpresada, y media el arresto celular en la fase G_0 - G_1 , favoreciendo la resistencia de estas células a taxol. El grupo de Walker y colaboradores (12) observó que la P-gp media la resistencia a doxorubicina en MTS de una línea celular de cáncer de mama. Utilizando un potente inhibidor de P-gp, el XR9576, estos investiga-

dores restauraron la eficacia citotóxica de ese fármaco.

Las metaloproteinasas de matriz (MMPs) juegan un papel importante en la invasión y angiogénesis tumoral al degradar la matriz extracelular y permitir la migración de células tumorales a tejidos circundantes y permitir la migración de células precursoras de endotelio (13). Se ha establecido que la inhibición de MMPs bloquea la angiogénesis en diversos tumores sólidos. Debido a esto, Wartenberg y colaboradores (13) han evaluado antioxidantes usados en la medicina tradicional china, por su capacidad para disminuir la expresión de MMPs, en esferoides tumorales de próstata. Asimismo, en los MTS se están probando y analizando fármacos relevantes para el tratamiento del hepatocarcinoma celular en conjunto con el efecto de radiación. En estos estudios se ha observado que es posible una disminución de la cantidad de radiación cuando se colocan menores cantidades de fármacos. Esto podría

disminuir los efectos colaterales de ambos tipos de tratamientos utilizados por separado.

Uno de los métodos clásicos propuesto para superar la resistencia multicelular, es el uso de la hialuronidasa testicular, una enzima que rompe interacciones adhesivas intercelulares. En este sentido, las nuevas metodologías se están basando en el uso de anticuerpos monoclonales para intervenir con las interacciones célula-célula mediadas por E-cadherina. Este es un nuevo concepto llamado "quimiosensibilización antiadhesiva", en el cual Green y colaboradores (14) encontraron que la inhibición de la adhesión mediada por E-cadherina sensibiliza a los MTS de adenocarcinoma colorectal al tratamiento con 5-fluorouracilo, taxol, vinblastina y etopósido. Sin embargo, la mayoría de los cánceres humanos no presentan E-cadherina en sus etapas invasivas y estos estudios están proyectados a demostrar que en el inicio del cáncer, las adhesiones celulares pueden ser excelentes blancos terapéuticos en la quimioterapia de los microtumores iniciales.

El herpes simple o los adenovirus, han tomado relevancia como vectores para mejorar y aumentar la eficiencia en la expresión de genes transfectados dentro de los MTS, por su mecanismo infeccioso replicativo. El primer estudio de terapia génica con virus validado en los MTS, lo realizó Fujiwara y colaboradores en 1993 (15), observando el efecto de p53 transducido por un retrovirus y su efecto quimiosensibilizador al tratamiento con cisplatino. En MTS de tumor cerebral se han empleado adenovirus de replicación competente que expresan el gen de la luciferasa y se ha encontrado una expresión transgénica en las células de capas profundas del esferoide.

En una estrategia reciente, De Graaf y colaboradores (16) crearon un adenovirus que codifica para la β -glucuronidasa, una proteína de fusión

que activa glucuronida, un profármaco de doxorubicina y un anticuerpo de adhesión a células epiteliales. La proteína de fusión retuvo ambas funciones y se expresó en MTS de células de cáncer de mama. La administración intratumoral *in vivo* del vector adenoviral favoreció la disminución del crecimiento del tumor sólido favoreciendo la monoterapia con doxorubicina. Además de los virus competentes a la replicación, se están ensayando virus oncolíticos selectivos al tumor. Esto indica que los virus se replican en células tumorales y no en células normales. La selectividad puede ser adquirida durante el proceso de infección y/o replicación.

Los mecanismos que se basan en el silenciamiento de genes, como el RNA de interferencia (RNAi), comenzarán a ser evaluados y se verá su importancia en el modelo de los MTS. Al respecto, Lakka y colaboradores (5) utilizaron el promotor del citomegalovirus para inducir RNAi (un mecanismo de silenciamiento génico postranscripcional que disminuye la expresión de un gen en particular a nivel de proteína) y bloquear MMP-9 y catepsina B (los cuales participan en el proceso de crecimiento tumoral, vascularización e invasión) en MTS de glioblastoma humano. Sorprendentemente encontraron una reducción en la conducta invasiva de estas células y una ruptura de la formación de redes capilares, tanto en el modelo de los MTS, como en un modelo *in vivo* e incluso en este último, observaron la regresión del tumor preestablecido.

CULTIVOS TRIDIMENSIONALES Y CÉLULAS TRONCALES

En la actualidad se están realizando cultivos tridimensionales de células madres o troncales de tejidos adultos, sanos y tumorales, ya que las células troncales tienen una mayor capacidad para formar esferoides que una célula normal debido a que se mantienen en

constante proliferación. En la actualidad se están desarrollando sistemas tridimensionales de cultivo de células epiteliales mamarias humanas, llamados "mamoesferas" (17). Subsecuentemente estas estructuras, de 40 a 100 células, se diferencian en lóbulos y ductos organotípicos complejos, con lumen, núcleos polarizados, desmosomas y microvellosidades sobre su superficie apical. Adicionalmente, se ha logrado demostrar la presencia de los 3 linajes de células mamarias: células mioepiteliales, células epiteliales ductales y células alveolares productoras de leche. Las células dentro de la mamoesfera son clonales, provenientes de una sola célula troncal pluripotente. Los estudios futuros estarán encaminados a exponer estas células troncales a diversos agentes mutagénicos con el objeto de descubrir las consecuencias de la transformación como un mecanismo para la etiología del cáncer de mama.

PERSPECTIVAS

El uso de MTS ha permitido profundizar en el estudio de la biología tumoral y en la evaluación de diversas estrategias contra el cáncer. Los avances en las investigaciones futuras sobre los temas antes tratados permitirán una mejor comprensión de la biología del cáncer y las alternativas para contrarrestarlo. El estudio de los MTS favorecerá una mejor comprensión de la resistencia a fármacos observada *in vivo* y facilitará el análisis de nuevos blancos terapéuticos previo a su evaluación en modelos animales.

Actualmente, nuestro grupo de investigación realiza el cultivo de MTS de diversas líneas celulares de cáncer humano, como herramienta para estudiar los mecanismos apoptóticos y su relación con las diversas vías de señalización. Lo anterior es de relevancia clínica debido a que permitirá comprender los mecanismos que confieren resistencia a las células cultiva-

das en esferoide. Asimismo, se está implementando el uso de vectores retrovirales con secuencias para generar RNAi contra diversos genes cuyas proteínas participan en la apoptosis. Una vez dentro del MTS, el virus será capaz de interferir con factores antiapoptóticos que pueden sensibilizar al MTS a la muerte por apoptosis, con esto se buscarán posibles blancos terapéuticos.

REFERENCIAS

- Mueller-Klieser W (1997) Three-dimensional cell cultures: from molecular mechanisms to clinical applications. *Am J Physiol* 273:C1109-C1123.
- Folkman J, Moscona A (1978) Role of cell shape in growth control. *Nature* 273:345-349.
- Kunz-Schughart LA, Kreutz M, Knuechel R (1998) Multicellular tumour spheroids: a three-dimensional in vitro culture system to study tumour biology. *Int J Exp Path* 79:1-23.
- Novak JF, Tronka F (2005) Proenzyme therapy of cancer. *Anticancer Res* 25:1157-1177.
- Lakka SS, Gondi CS, Yanamandra N, Olivero WC, Dinh DH, Gujrati M, Rao JS (2004) Inhibition of cathepsin B and MMP-9 gene expression in glioblastoma cell line via RNA interference reduces tumor cell invasion, tumor growth and angiogenesis. *Oncogene* 23:4681-4689.
- Walenta S, Schroeder T, Mueller-Klieser W (2002) Metabolic mapping with bioluminescence: basic and clinical relevance. *Biomol Engineering* 18:149-262.
- Kawano K, Kantak SS, Murai M, Yao CC, Kramer RH. (2001) Integrin $\beta 3$ engagement disrupts intercellular adhesion. *Exp Cell Res* 262:180-196.
- Desoize B, Jardillier JC (2000) Multicellular resistance: a paradigm for clinical resistance? *Crit Rev Oncol Hematol* 36:193-207.
- Minchinton AI, Tannock IF. (2006). Drug penetration in solid tumors. *Nat Rev Cancer* 6:583-592.
- Kim K, Wilson SM, Abayasiriwardana, et al (2005) A novel in vitro model of human mesothelioma for studying tumor biology and apoptotic resistance. *Am J Resp Cell Mol Biol* 33:541-548.
- Kunz-Schughart LA, Freyer JP, Hofstaedter F, Ebner R (2004) The use of 3-D cultures for high-throughput screening: the multicellular spheroid model. *J Biomol Screen* 9:273-85.
- Walker J, Martin C, Callaghan R (2004) Inhibition of P-glycoprotein function by XR9576 in a solid tumour model can restore anticancer drug efficacy. *Eur J Cancer* 40:594-605.
- Wartenberg M, Budde P, De Marees M, Grunheck F, Tsang SY, Huang Y, Chen ZY, Hescheler J, Sauer H (2003) Inhibition of tumor-induced angiogenesis and matrix metalloproteinase expression in confrontation cultures of embryoid bodies and tumor spheroid by plant ingredients used in traditional chinese medicine. *Lab Invest* 83:87-98.
- Green SK, Francia G, Isidoro C, Kerbel RS (2004) Antiadhesive antibodies targeting E-cadherin sensitize multicellular tumor spheroids to chemotherapy in vitro. *Mol Cancer Ther* 3:149-159.
- Fujiwara T, Grimm EA, Mukhopadhyay T, Cai DW, Owen-Schaub LB, Roth JA. (1993) A retroviral wild-type p53 expression vector penetrates human lung cancer spheroids and inhibits growth by inducing apoptosis. *Cancer Res* 53:4129-4133.
- De Graaf M, Pinedo HM, Oosterhoff D, van der Meulen-Muileman IH, Gerritsen WR, Haisma HJ, Boven E (2004) Pronounced antitumor efficacy by extracellular activation of a doxorubicin-glucuronide prodrug after adenoviral vector-mediated expression of a human antibody-enzyme fusion protein. *Hum Gene Ther* 15:229-238.
- Ponti D, Costa A, Zaffaroni N, Pratesi G, Petrangolini G, Coradini D, Pilotti S, Pierotti MA, Daidone MG (2005) Isolation and in vitro propagation of tumorigenic breast cancer cells with Stem/Progenitor Cell Properties. *Cancer Res* 65:5506-5511.
- Enmon RM, O'Connor KC, Lacks DJ, Schwartz DK, Dotson RS. (2000) Dynamics of spheroid self-assembly in liquid overlay culture of DU 145 human prostate cancer cells. *Biotechnol Bioeng* 72:579-591.
- Rasey JS, Cornwell BJ, Maurer DJ, et al. (1996) Growth and radiation response to cells grown in macroporous gelatin microcarriers (CultiSpher-G). *Br J Cancer Suppl* 27:S78-S81.
- Qiu Q, Ducheyne P, Gao H, Ayaswamy P. (1998) Formation and differentiation of three-dimensional rat marrow stromal cell culture on microcarriers in a rotating-wall vessel. *Tissue Eng* 4:19-34.
- Tsukikawa S, Matsuoka H, Kurahashi Y, et al. (2003) A new method to prepare multicellular spheroids in cancer cell lines using a thermo-reversible gelation polymer. *Artif Organs* 27:598-604.
- Pawlik TM, Souba WW, Sweeney TJ, Bode BP. (2000) Amino acid uptake and regulation in multicellular hepatoma spheroids. *J Surg Res* 9:15-25.
- Timmins E, Dietmar S, Nielsen LK. (2004) Hanging-drop multicellular spheroids as a model of tumor angiogenesis. *Angiogenesis* 7:97-103.

EJERCICIO FÍSICO SISTEMÁTICO Y SUS EFECTOS SOBRE LA CONCENTRACIÓN DE TRIACILGLICEROLES, C-HDL Y PARÁMETROS RESPIRATORIOS Y METABÓLICOS*

Arnulfo Ramos-Jiménez¹, Rosa Patricia Hernández-Torres², Patricia Victoria Torres-Durán³, Dieter Mascher⁴, Carlos Posadas-Romero⁵, Marco Antonio Juárez-Oropeza³

RESUMEN

El ejercicio físico sistemático ha mostrado ser efectivo en reducir los factores de riesgo de morbilidad y mortalidad para enfermedades metabólicas y cardiovasculares en la población general e incluso entre la población físicamente activa. Actualmente, el sedentarismo se considera uno de estos factores de riesgo, por lo que muchas asociaciones médicas han propuesto practicar diariamente y sin demora el ejercicio de manera sistemática, aunque no existan razones médicas. De los diversos factores de riesgo, aquí se describe cómo participan la obesidad y el sedentarismo; asimismo, cómo el ejercicio modifica el perfil de los lípidos aterogénicos y en consecuencia la salud cardiovascular. Se presentan algunos resultados experimentales obtenidos de población entrenada y no entrenada, los que demuestran que el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad HDL y los triacilglicérols en plasma son factores de riesgo válidos aún en personas físicamente activas y que la medición del intercambio respiratorio puede ser un buen indicador de salud cardiorespiratoria.

PALABRAS CLAVE: Sedentarismo, C-HDL, triacilglicérols, consumo de oxígeno, tasa de intercambio respiratorio.

ABSTRACT

The systematical physical exercise has proved to be an effective element in reducing the risk factors for metabolic and cardiovascular diseases and death, in the general population, and even among the physically active population. Nowadays, sedentary lifestyle is considered to be one RFDD, for that reason many Health Associations have proposed to take no delay, in beginning the exercise in a systematical way even if there are no medical reasons. Among the several RFDD, here is described how obesity and the sedentary lifestyle take part in these risk factors; likewise, how is that exercise modifies the atherogenic lipid profile and consequently the cardiovascular health are depicted. It is shown some experimental results obtained from trained and untrained population, demonstrating that HDL-cholesterol and plasma triacylglycerols are validated RFDD, useful in physically active persons yet, and that the measurement of the respiratory exchange can be a good indicator of cardiorespiratory health.

KEY WORDS: Sedentary lifestyle, HDL-C, triacylglycerols, oxygen consumption, respiratory exchange ratio.

INTRODUCCIÓN

En México, las enfermedades del corazón y la diabetes se encuentran dentro de los tres primeros lugares como causa de muerte (1). Diversos estu-

dios han demostrado, que los malos hábitos en el estilo de vida son las principales causas en el aumento de estos padecimientos, en donde la incorrecta alimentación y la disminución en el

gasto calórico provocado por el sedentarismo, son los que más repercuten en el deterioro de la salud (2). Por lo anterior, se recomienda el aumento en la actividad física y el ejer-

*Recibido: 4 de diciembre de 2006 Aceptado: 20 de diciembre de 2006

¹ Departamento de Ciencias Básicas, Instituto de Ciencias Biomédicas, UACJ, Cd. Juárez Chih, México. ² Facultad de Educación Física y Ciencias del Deporte, UACH, Chihuahua, Chih., México. ³ Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM, D.F., México.

⁴ Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM, D.F., México. ⁵ Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez., D.F., México. Correspondencia: Marco Antonio Juárez-Oropeza. Apartado Postal 70-159, México, D.F. 04510, México. Tel: 5623-2169, Fax: 5616-2419. Correo E: majo_ya@yahoo.com.mx

cicio como factor protector contra la aparición de estas enfermedades y para ayudar a su rehabilitación (3). La práctica sistemática del ejercicio físico (3 o más veces por semana) reduce la aparición de enfermedades metabólicas y del corazón (4). Sin embargo, se sabe que entre más activa sea la persona los efectos de un programa de entrenamiento son más moderados, esto es, en personas sedentarias, un programa de ejercicio físico llega a disminuir hasta 3 veces la mortalidad cardiovascular, en cambio en las personas activas y muy activas entre un 25 y 80% (4). Por lo tanto, es importante realizar estudios controlando el nivel de actividad física, que permita detectar las pequeñas diferencias en los parámetros de riesgo a enfermedades, así como valorar el impacto del ejercicio. A continuación presentamos algunas evidencias sobre la necesidad de realizar ejercicio físico sistemático, independientemente de si la persona es, o no, físicamente activa y discutimos cómo algunos factores de riesgo de morbilidad y mortalidad para las enfermedades metabólicas y cardiovasculares (FRMMEMC) se modifican por el ejercicio.

Se estudiaron a dos grupos de personas del sexo masculino, físicamente activas (Tabla 1) 8 de ellos no entre-

TABLA 2		
Concentraciones de lípidos en plasma		
	No entrenados	Entrenados
Colesterol total, mg•dl ⁻¹	154.8±21.7	162.4±34.5
C-LDL, mg•dl ⁻¹	101.2±24.1	100.2±32.2
C-HDL, mg•dl ⁻¹	31.5±3.9	45.6±5.8*
Triacilglicerol, mg•dl ⁻¹	119.0±47.4	82.5±23.6

Los valores se presentan en medias ± DE. C-LDL = colesterol en las lipoproteínas de baja densidad, C-HDL = colesterol en la lipoproteínas de alta densidad. *p < 0.001. Análisis estadístico: t de student.

nadas (no participaban en actividades físicas recreativas o deportivas, pero en su vida diaria eran físicamente activas) y 8 atletas de alto rendimiento. Entre las 08:00 y 10:00 h y posterior a 12 h de ayuno, se les determinó el índice de masa corporal (IMC= peso-estatura⁻²), el porcentaje de grasa, el consumo máximo de oxígeno (VO₂ max) y las concentraciones en plasma de colesterol total, colesterol en lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), triacilglicerol (TAG) y de colesterol en las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) (Tabla 2). El IMC y el porcentaje de grasa se determinaron por mediciones antropométricas, mediciones del peso, estatura, pliegues cutáneos, diámetros y circunferencias corporales (Roscraft Kit, Australia)

(5), el VO₂ max por análisis de los gases respiratorios (carro metabólico, Vmax; Calífornia EUA) y los TAG, C-LDL y C-HDL por análisis estandarizados enzimáticos colorimétricos.

INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS ASOCIADOS A MORBILIDAD Y MORTALIDAD, MODIFICABLES POR EL EJERCICIO

La obesidad es definida como un exceso de tejido adiposo en el organismo y se encuentra altamente asociada con la morbilidad y mortalidad de enfermedades cardiovasculares y de la diabetes (2). Dicha obesidad es caracterizada por el aumento considerable del peso con respecto a la talla, así como por el aumento en la circunferencia de la cintura y en la grasa corporal total.

Cuando la obesidad es definida por el IMC, de acuerdo a los criterios utilizados por Romero-Corral (6), los estudios longitudinales de evolución de grupos o cohortes han demostrado que, tanto las personas con bajo peso (IMC <20) como aquellas con obesidad severa (IMC >35), tienen los más altos riesgos de mortalidad con respecto a los de IMC normal (de 20.0 a 24.9). La medición directa de la grasa corporal sólo puede realizarse en cadáveres, en seres vivos las determinaciones se realizan de manera indirecta. Aunque existen varios métodos para determinar la obesidad, el IMC

TABLA 1
Características físicas de los sujetos

	No entrenados	Entrenados
Edad, años	21.9±2.8	22.9±4.4
Peso, kg	72.2±7.7	67.1±5.4
Estatura, cm	176.6±5.4	172.7±4.0
IMC, kg•m ⁻²	23.15±3.1	22.5±3.0
Grasa corporal, %	16.6±3.8	10.6±2.4*
VO ₂ max, ml•kg ⁻¹ •min ⁻¹	53.4±6.7	67.0±8.2*

Los valores son la media ± DE. IMC = índice de masa corporal, VO₂ max= consumo máximo de oxígeno. *p < 0.01. Análisis estadístico: t de student.

TABLA 3

Clasificación del peso por el IMC, según la Organización Mundial de la Salud (1998)

Clasificación	IMC
Bajo Peso	< 18.5
Peso Normal	18.5 - 24.9
Sobrepeso o pre-obeso	25 - 29.9
Obesidad Tipo I	30 - 34.9
Obesidad Tipo II	35 - 39.9
Obesidad Tipo III	? 40

Tomado de la referencia 7.

es el parámetro más sencillo más comúnmente utilizado, sin embargo es el de menor confiabilidad. El IMC es solamente una relación entre el peso y la talla, en donde a mayor peso con respecto a su talla, el individuo va adquiriendo sobrepeso y se presupone que esta ganancia en peso es grasa corporal (Tabla 3).

El IMC es un buen parámetro para determinar obesidad sólo cuando se utiliza en personas sedentarias, sin embargo, no es aplicable a toda la población ya que en muchos casos, sobre todo en personas muy activas y deportistas, la ganancia en peso es a favor de la masa muscular y no de la masa grasa. Por lo tanto, se recomiendan otros métodos más confiables para la determinación de la obesidad. Entre estos métodos se encuentran los densitométricos, como la medición del peso subacuático y la pletismografía. Actualmente por su bajo costo y fácil aplicación se utiliza la impedancia bioeléctrica y el método antropométrico (5), aunque éste último es doblemente indirecto, se encuentra bien estandarizado por la International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK). La ventaja de estos tres métodos es que físicamente no son invasivos, o poco invasivos como en el caso de la impedancia bioeléctrica.

En personas físicamente activas (entrenadas y no entrenadas), cuando paralelamente se calculó el IMC y se determinó la grasa corporal, encontramos semejanzas en el primer caso pero diferencias en el segundo. Por ejemplo, en los sujetos físicamente activos, al calcular el IMC y al determinar por el método antropométrico la grasa corporal, se observó que no existieron diferencias en el IMC, 23.15 ± 3.1 y 22.5 ± 3.0 , para no entrenados y entrenados, respectivamente, pero sí en el porcentaje de grasa (16.6 ± 3.8 y 10.6 ± 2.4 , para no entrenados y entrenados, respectivamente, $p < 0.01$) (Ta-

bla 1). Además, solo el porcentaje de grasa corporal y no el IMC se correlacionó positivamente con los TAG en plasma ($R^2 = 0.41$, $p < 0.05$, correlación de Spearman) y negativamente ($R^2 = 0.36$, $p < 0.01$, correlación de Spearman) con el C-HDL (Figs. 1 y 2). La asociación anterior sugiere que, en personas sin sobrepeso u obesidad, la grasa corporal y no el IMC, puede ser un mejor indicador para determinar dislipidemias, en particular la hipoalfalipoproteinemia.

El tejido graso si bien es metabólicamente muy activo, es el que contribuye menos al gasto calórico total (8). De los 7045 kJ/día de gasto calórico basal observado en una persona promedio (peso, 68.2 kg; estatura, 171.6 cm; masa grasa, 13.8 kg; masa muscular, 29.2 kg), aproximadamente 282 kJ (4%) le corresponden a la grasa corporal, en cambio cerca de 1190 kJ (24%) a la masa muscular (8). Esto significa que en condiciones de reposo, el tejido muscular es metabólicamente 6 veces más activo que el tejido graso, mientras que, en condiciones de ejercicio extremo (con un gasto calórico de 6000 kJ/h) puede aumentar hasta 120 veces. Lo anterior dice que la actividad física, al fa-

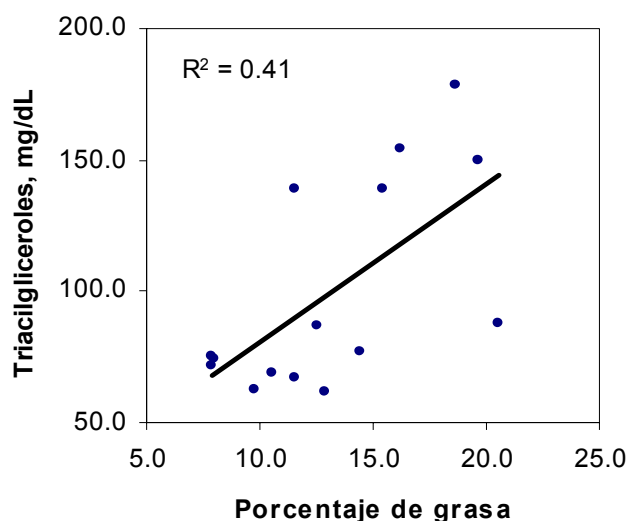


Figura 1. Relación entre porcentaje de grasa corporal y concentración de triacilglicerolos en plasma, entre sujetos físicamente no entrenados y entrenados, $n=16$.

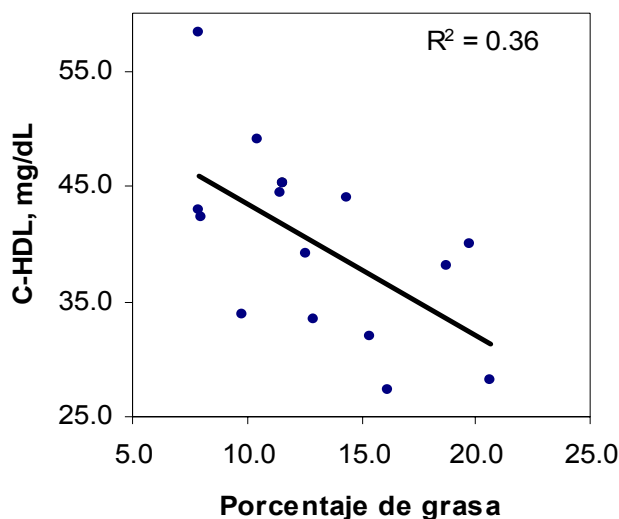


Figura 2. Relación entre porcentaje de grasa corporal y concentración de colesterol en lipoproteínas de alta densidad en plasma, entre sujetos físicamente no entrenados y entrenados, $n=16$.

vorecer el desarrollo de la masa muscular o evitar su pérdida (comúnmente observada en el sedentarismo y en el envejecimiento), previene el aumento del tejido graso y aumenta el gasto calórico total y con ello evita la obesidad y sus consecuencias en la salud.

INDICADORES LIPÍDICOS VALIDADOS COMO FRMMEMC Y MODIFICABLES POR EL EJERCICIO

De los lípidos en plasma, el C-HDL y los TAG son las moléculas más sensibles a cambiar su concentración por la actividad física. Se ha observado en personas sedentarias, que con ocho semanas de entrenamiento aeróbico moderado (ejercicio al 60%-70% de su máxima frecuencia cardíaca de reserva) y con sesiones mínimas de 20 minutos, 3 días por semana, se incrementa el C-HDL y disminuyen los TAG (9). Actualmente se acepta que valores de C-HDL de 40 mg/dL en hombres y de 50 mg/dL en mujeres, se asocian con el síndrome metabólico, caracterizado por obesidad, dislipidemia y diabetes prematura (10). Sin embargo, hay poca información acerca de sus modificaciones cuando se estudian poblaciones físicamente activas, sin sobrepeso u obesidad y en

donde el nivel de actividad física es la variable que se modifica. En este sentido, al comparar las concentraciones en plasma de C-HDL, se observa que los sujetos no entrenados presentaban valores considerados como factores de riesgo para el síndrome metabólico (31.5 ± 3.9 mg/dL). Las HDL, como se sabe, favorecen el transporte reverso del colesterol (11, 12).

El descenso en la concentración del C-HDL por el sedentarismo se debe, entre otras causas, a que disminuye la actividad y la cantidad de la enzima limitante del catabolismo de las lipoproteínas: la lipasa de lipoproteínas (LLP) y al aumento en la actividad de la lipasa hepática de lipoproteínas (LHL) (13), ambos cambios favorecen tanto la disminución del colesterol como el aumento de TAG en las HDL y su recaptura por el hepatocito (11). Por otro lado, el ejercicio promueve el proceso inverso, ya que al aumentar la actividad y la masa de la LLP, así como disminuir la actividad de la LHL se favorece el aumento del C-HDL (14). Otros mecanismos que contribuyen al aumento en la concentración del C-HDL por el ejercicio, es el estímulo en la síntesis de la apoproteína Apo AI (proteína estructural de las HDL) y formación de la pre β 1-HDL

(HDL naciente), así como el aumento en la actividad enzimática de la lecitina:colesterol aciltransferasa (LCAT, proteína esterificadora del colesterol en las HDL) (14).

Valores superiores o iguales a 150 mg/dl son indicadores de riesgo al establecimiento del síndrome metabólico (15). Por otra parte, una relación TAG/C-HDL alta está también asociada a resistencia a la insulina (11). En los sujetos de este estudio, los TAG se detectaron dentro de los límites normales, no obstante su concentración fue mayor en los no entrenados, sin observarse diferencia estadística significativa (119.0 ± 47.4 mg/dL y 82.5 ± 23.6 mg/dL, para no entrenados y entrenados, respectivamente). Asimismo, observamos una correlación positiva entre la concentración de TAG y el porcentaje de grasa corporal.

Al igual que en el metabolismo de las HDL, es la estimulación de la síntesis y de la actividad de la LLP la principal causa de la reducción de los TAG (16). Esta enzima es altamente sensible al ejercicio y basta una sesión con un gasto calórico de 500 kcal (en población sedentaria) para detectar a las 24 h aumento en su síntesis y transcripción (17), así como detectar su efecto depurador en la lipemia postprandial desde las 18 h posteriores al ejercicio (18). La disminución de la concentración basal es, no obstante, un efecto gradual y paulatino, ya que con un período de desentrenamiento de 6.5 días se observa un incremento de 29% de los TAG en ayuno (19).

En este estudio se analizó también el colesterol total y el asociado a las lipoproteínas de baja densidad, pero a diferencia de los resultados obtenidos en el C-HDL, las concentraciones en plasma fueron semejantes entre ambas poblaciones y estuvieron dentro de los valores normales. Estos resultados concuerdan con los de Ochawa (14), en donde la única diferencia

TABLA 4

Valores en percentiles del VO_2 max en la población, en donde valores por debajo del percentil 20 son considerando como FRMMEMC y por arriba de 80 con buena condición cardiovascular

Percentil	Edad				
	20-29	30-39	40-49	50-59	60+
Hombres					
80	48.2	46.8	44.1	41.0	38.1
20	37.1	35.4	33.0	30.2	26.5
Mujeres					
80	41.0	38.6	36.3	32.3	31.2
20	30.6	28.7	26.5	24.3	22.8

Modificado de la referencia 20.

observada en los lípidos plasmáticos fue en el C-HDL. Por lo anterior, el C-HDL y los TAG en plasma son sensibles a modificarse por el entrenamiento físico sistemático y se asocian a los cambios en la composición corporal (porcentaje de grasa), por lo que en personas físicamente activas, podrían ser buenos indicadores para detectar en forma prematura el síndrome metabólico.

INDICADORES DE ACONDICIONAMIENTO FÍSICO ASOCIADOS A FRMMEMC

Otro indicador importante de morbilidad y mortalidad y muy sensible a modificarse por el entrenamiento de tipo aeróbico, es la capacidad oxidativa total del organismo y en especial del músculo esquelético. Dicha capacidad oxidativa total se conoce como consumo máximo de oxígeno o VO_2 max. En la Tabla 4 se presentan los valores en percentiles del VO_2 max en la población, en donde valores por debajo del percentil 20 son considerados como indicadores de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular y por arriba de 80 con buena condición aeróbica o cardiovascular.

El VO_2 max puede ser medido directamente durante el ejercicio con un

analizador de gases o calcularse por medio de pruebas de ejercicio bajo protocolos estandarizados (21). La participación en ejercicio de tipo aeróbico y el aumento del VO_2 max se encuentran directamente relacionados con la disminución en la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Asimismo, su disminución se ha asociado estadísticamente al establecimiento de enfermedades metabólicas y cardiovasculares (22). De la misma forma, el ejercicio aeróbico y el aumento en el VO_2 max mejoran la calidad de vida general y disminuyen la pérdida de las funciones cognitivas en las personas de la tercera edad (23). El incremento de $1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ en el VO_2 max se ha asociado a la reducción de un 10% en la mortalidad cardíaca de mujeres de la tercera edad (24). Asimismo, en pacientes con enfermedades del corazón, por cada $3.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ de incremento en la capacidad de realizar trabajo físico, se reducen en un 10% las causas totales de muerte (22). Como se esperaba, en el presente estudio se encontró en los sujetos no entrenados, valores menores de VO_2 max que en los entrenados (53.4 ± 6.7 y $67.0 \pm 8.2 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, para no entrenados y entrenados, respectivamente) (Tabla 1), igualmente se encontró una

correlación positiva del VO_2 max con el C-HDL ($R^2=0.64$, $p<0.01$, correlación de Spearman (Fig. 3). A pesar de observar valores altos en el VO_2 max, en ambos grupos (Tabla 1), las concentraciones de C-HDL fueron menores a las esperadas para cada población (Tabla 2); incluso en los no entrenados estos valores se consideran como factores de riesgo de morbilidad y mortalidad. Con los análisis realizados en estos sujetos, no es posible explicar las causas por las que se encontraron valores altos en el VO_2 max y bajos en el C-HDL; no obstante, otros autores han reportado valores similares en las concentraciones de C-HDL y TAG en sujetos sometidos a un entrenamiento aeróbico (25).

TASA DE INTERCAMBIO RESPIRATORIO COMO INDICADOR DE ACONDICIONAMIENTO FÍSICO

De los parámetros de acondicionamiento físico, el VO_2 max es el mejor indicador de salud general, sin embargo, ya que se mide a través de la realización de un ejercicio máximo, no puede ser utilizado en personas con baja tolerancia al ejercicio (ancianos, obesos, sedentarios y personas con padecimientos pulmonares, articulares y musculares), por lo que se deben de buscar otros indicadores a utilizarse en condiciones submáximas de ejercicio. Existen diversas pruebas submáximas para valorar el acondicionamiento físico y la mayoría hace referencia a parámetros ventilatorios (19), sin embargo, éstos no consideran la relación entre la producción de CO_2 sobre el consumo de oxígeno (producción de CO_2 /Consumo de O_2), llamada tasa de intercambio respiratorio (TIR). La TIR se determina mediante el análisis de los gases respiratorios, tanto en reposo como durante la realización de un ejercicio a intensidad fija. La ventaja de su determinación es que ésta puede utilizarse en condiciones de ejerci-

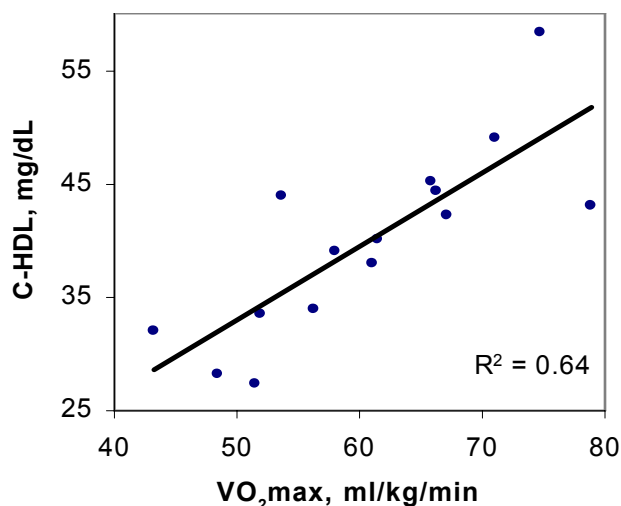


Figura 3. Relación entre consumo máximo de oxígeno (VO_2 max) y concentración de colesterol en lipoproteínas de alta densidad en plasma, entre sujetos físicamente no entrenados y entrenados, $n=16$.

cio submáximo, además de que proporcionan información del tipo de sustrato energético que la persona utiliza en una determinada intensidad de trabajo, es decir, informa del metabolismo oxidativo energético. La TIR se modifica por el ejercicio y por el entrenamiento físico, en donde a más alta TIR, mayor es la utilización de carbohidratos y a menor TIR, mayor la utilización de lípidos (24). La TIR es muy sensible a modificarse por la obesidad, el sedentarismo y por el entrenamiento, por lo que personas obesas y/o sedentarias presentan valores más altos que los no obesos y/o entrenados (25). Dicho de otra manera, las personas con obesidad y no entrenadas, oxidan más carbohidratos que lípidos a una determinada carga de trabajo, es decir, que el metabolismo oxidativo de lípidos es más eficiente en las personas físicamente activas. En este estudio se encontró que durante la realización de un ejercicio a intensidad submáxima los sujetos entrenados en comparación con los no entrenados, presentan valores menores en la TIR. Asimismo esta TIR se correlacionó con el porcentaje de grasa corporal ($R^2=0.30$, $p < 0.05$, correlación de Spearman (Fig. 4), y de forma independiente con el VO_2 max

($>57\%$, mediante el estudio de análisis multivariado), lo que señala que el TIR puede ser un indicador de acondicionamiento físico en condiciones de ejercicio submáximo. Si bien se encuentran muchas asociaciones de la TIR con otros parámetros de acondicionamiento físico, actualmente no se le ha considerado como un indicador de acondicionamiento físico y mucho menos como un indicador de riesgo de morbilidad y mortalidad, por lo que hace falta realizar estudios longitudinales en población abierta y con

padecimientos metabólicos y del corazón donde incorporen a la TIR como una variable más a medir y así validar sus asociaciones.

CONCLUSIONES

La actividad física y la práctica sistemática de ejercicio, reduce las probabilidades de padecer síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares.

El IMC es un indicador de obesidad comúnmente utilizado, sin embargo sólo debe utilizarse en personas sedentarias. Cuando se trate de determinar la obesidad en personas físicamente activas, se recomienda utilizar, de acuerdo con nuestros resultados, otros métodos para determinar la grasa corporal, entre ellos el método antropométrico.

Con base en nuestro estudio, en personas físicamente activas y no obesas, la concentración de C-HDL y de TAG en plasma, además de ser indicadores reconocidos para detectar en forma prematura al síndrome metabólico, correlacionó significativamente con el porcentaje de grasa corporal. Lo anterior refleja la importancia en el cuidado del peso corporal para disminuir los riesgos a padecer síndrome metabólico.

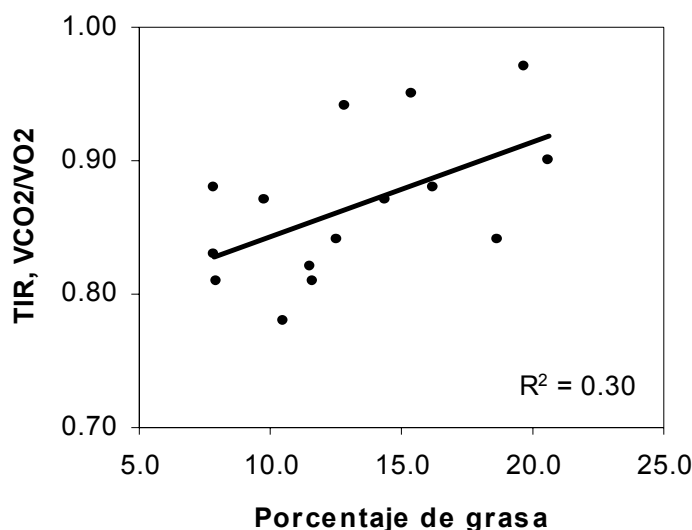


Figura 4. Relación entre porcentaje de grasa corporal y tasa de intercambio respiratorio (TIR), entre sujetos físicamente no entrenados y entrenados, $n=16$.

Los valores bajos en C-HDL encontrados en los sujetos no entrenados, a pesar de observar valores altos en VO_2 max y bajos en porcentaje de grasa, permite suponer que existen otros factores además del entrenamiento que se encuentran involucrados en los cambios en las concentraciones de C-HDL y que deben ser estudiados, por ejemplo los factores genéticos y la alimentación.

Valores bajos de VO_2 max se relacionan con un incremento en la morbilidad y mortalidad general de las personas, por lo que se recomienda la participación en actividades físicas realizadas de manera sistemática, para aumentar la VO_2 max.

La TIR se modifica por el entrenamiento físico y ya que puede ser medida en condiciones de ejercicio submáximo, puede ser utilizada para

valorar la salud física en personas con baja capacidad de movimiento o de desplazamiento.

Agradecimientos. Este trabajo recibió apoyo parcial de las siguientes instituciones PAPIIT-UNAM (IN-218107, JOMA), CONACYT (RJA, HTRP) y PROMEP (HTRP). Un especial agradecimiento al programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México.

REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Salud Pública (2003) Panorama general de la mortalidad. En Atlas de la Salud 2003. Editor: Dirección General de Información y Evaluación del Desempeño de la Secretaría de Salubridad y Asistencia, Dirección de Informática y Geografía Médica del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, México.
2. Yao M, Lichtenstein AH, Roberts SB, Ma G, Gao S, Tucker KL, McCrory MA (2003) Relative influence of diet and physical activity on cardiovascular risk factors in urban Chinese adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27:920-932.
3. Yu CM, Lau CP, Cheung BM, Fong YM, Ho YY, Lam KB, Li LS (2000) Clinical predictors of morbidity and mortality in patients with myocardial infarction or revascularization who underwent cardiac rehabilitation, and importance of diabetes mellitus and exercise capacity. *Am J Cardiol* 85:344-349.
4. Blair SN, Cheng Y, Holder JS (2001) Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits? *Med Sci Sports Exerc* 33:S379-S399.
5. Norton K, Olds T. *Anthropometric: A textbook of body measurement for sports and health courses*. Australia: University of New South Wales Press. 1996.
6. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, Mookadam F, Lopez-Jimenez F (2006) Association of body weight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 368:666-678.
7. Weisell RC (2002) Body mass index as an indicator of obesity. *Asia Pac J Clin Nutr* 11:S681-S684.
8. Gallagher D, Belmonte D, Deurenberg P, Wang Z, Krasnow N, Pi-Sunyer FX, Heymsfield SB (1998) Organ-tissue mass measurement allows modeling of REE and metabolically active tissue mass. *Am J Physiol* 275:E249-E258.
9. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV (2004) Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Womens Health* 13:1148-64.
10. Gogia A, Agarwal PK (2006) Metabolic syndrome. *Indian J Med Sci* 60:72-81.
11. Lewis GF, Rader DJ (2005) New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 96:1221-1232.
12. Ferre N, Camps J, Fernandez-Ballart J, Arija V, Murphy MM, Ceruelo S, Biarnes E, Vilella E, Tous M, Joven J (2003) Regulation of serum paraoxonase activity by genetic, nutritional, and lifestyle factors in the general population. *Clin Chem* 49:1491-1497.
13. Thompson PD, Kantor MA, Cullinane EM, Sady SP, Saritelli A, Herbert PN (1986) Postheparin plasma lipolytic activities in physically active and sedentary men after varying and repeated doses of intravenous heparin. *Metabolism* 35:999-1004.
14. Olchawa B, Kingwell BA, Hoang A, Schneider L, Miyazaki O, Nestel P, Sviridov D (2004) Physical fitness and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:1087-1091.
15. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM (2007) The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization Definitions of the Metabolic Syndrome as Predictors of Incident Cardiovascular Disease and Diabetes. *Diabetes Care* 30:8-13.
16. Podl TR, Zmuda JM, Yurgalevitch SM, Fahrenbach MC, Bausserman LL, Terry RB, Thompson PD (1994) Lipoprotein lipase activity and plasma triglyceride clearance are elevated in endurance-trained women. *Metabolism* 43:808-813.

17. Zhang JQ, Smith B, Langdon MM, Messimer HL, Sun GY, Cox RH, James-Kracke M, Thomas TR (2002). Changes in LPLa and reverse cholesterol transport variables during 24-h postexercise period. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283:E267-E274.
18. Herd SL, Kiens B, Boobis LH, Hardman AE (2001) Moderate exercise, postprandial lipemia, and skeletal muscle lipoprotein lipase activity. *Metabolism* 50:756-762.
19. Hardman AE, Lawrence JE, Herd SL (1998) Postprandial lipemia in endurance-trained people during a short interruption to training. *J Appl Physiol* 84:1895-1901.
20. Franklin BA, Senior ed (2000) ACSM's Guidelines for exercise testing and prescription. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
21. BA (2000) ACSM's Guidelines for exercise testing and prescription. 6th ed. Philadelphia, USA, Lippincott Williams & Wilkins, p 368.
22. Franklin BA, Swain DP (2003) New insights on the threshold intensity for improving cardiorespiratory fitness. *Prev Cardiol* 6:118-121.
23. Barnes DE, Yaffe K, Satariano WA, Tager IB (2003) A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. *J Am Geriatr Soc* 51:459-465.
24. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, Shephard RJ (2003) Peak oxygen intake and cardiac mortality in women referred for cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol* 42:2139-2143.
25. Couillard C, Despres JP, Lamarche B, Bergeron J, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Bouchard C (2001) Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides: evidence from men of the Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:1226-1232.
26. Simonson DC, DeFronzo RA (1990) Indirect calorimetry: methodological and interpretative problems. *Am J Physiol* 258:E399-E412.
27. Goran M, Fields DA, Hunter GR, Herd SL, Weinsier RL (2000) Total body fat does not influence maximal aerobic capacity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24:841-848.

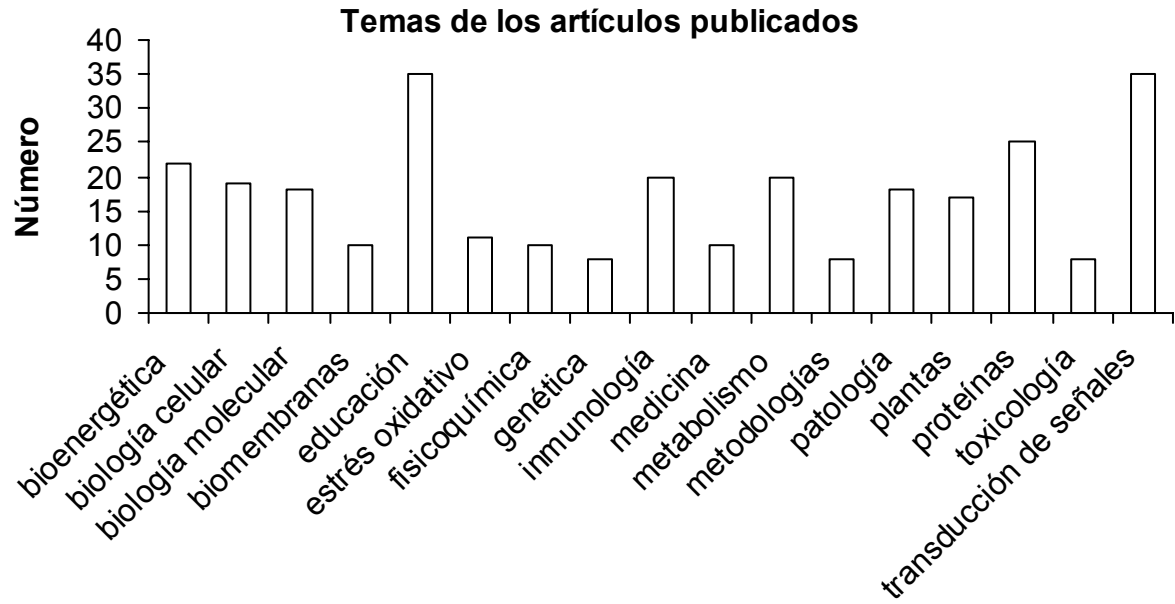
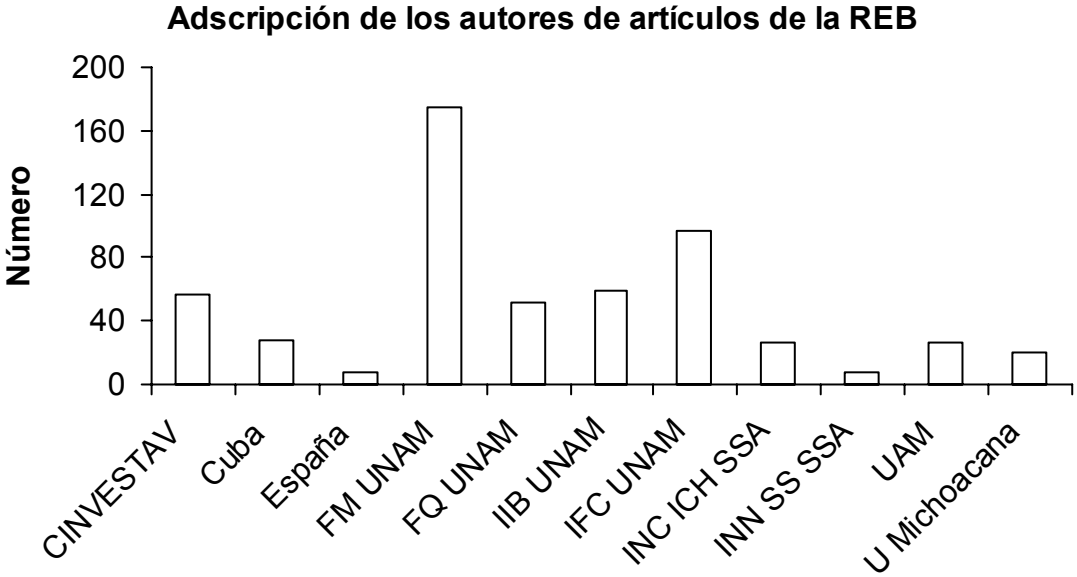
NUMERALIA DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA (25 AÑOS DE LA REB EN CIFRAS)

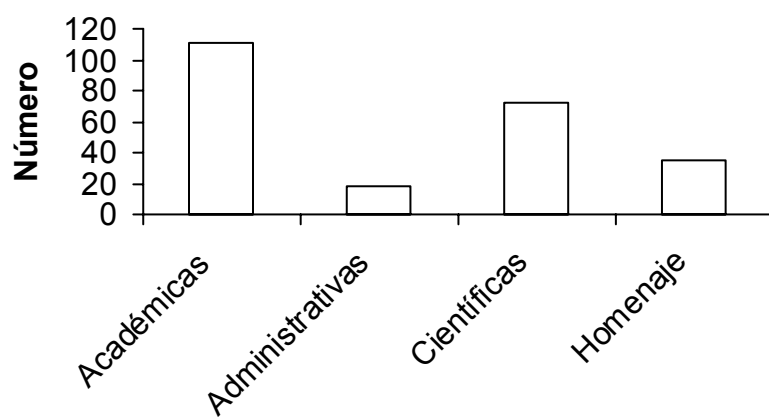
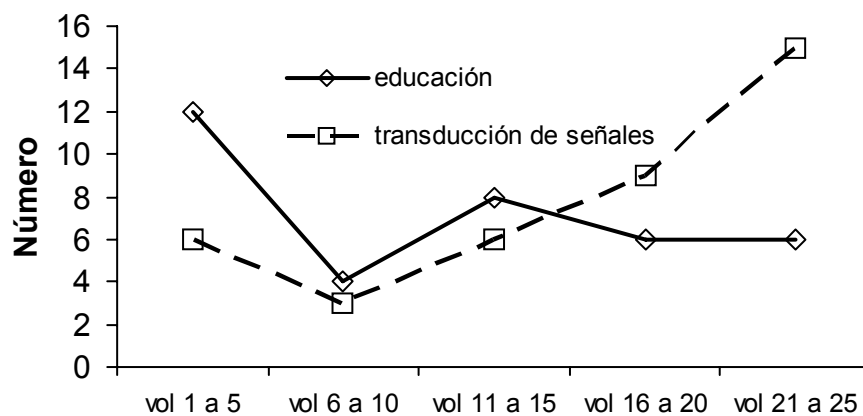
José Víctor Calderón Salinas
Departamento de Bioquímica, CINVESTAV

Año de inicio de publicación	1982
Mes de inicio de publicación	marzo
Años de publicación	25
Años como Boletín de Educación Bioquímica (BEB)	20
Años como Revista de Educación Bioquímica (REB)	5
Editores en jefe en los 25 años	3
Editores en los 25 años	31
Volúmenes de la revista publicados	25
Cantidad de números publicados	93
Total de artículos publicados	315
Promedio de artículos por volumen	12.5
Números especiales editados	5
Numeros conmemorativos	1
Máximo de artículos por volumen	23
Mínimo de artículos por volumen	4

Promedio de artículos por número	3.4
Máximo de artículos por número	10
Mínimo de artículos por número	1
Total de notas publicadas	236
Promedio de notas por volumen	10.3
Máximo de notas por volumen	31
Mínimo de notas por volumen	7
Promedio de notas por número	2.5
Máximo de notas por número	10
Mínimo de notas por número	0
Problemas bioquímicos publicados	31
Crucibioq publicados	29
Total de autores en los artículos publicados	686
Promedio de autores por artículo publicado	2.2
Máximo de autores por artículo publicado	7
Mínimo de autores por artículo publicado	1
Autores de genero masculino	406
Autores de genero femenino	280
Total de autores adscritos a la UNAM	419
Autores adscritos a instituciones del área metropolitana	587

Autores adscritos a instituciones de provincia	49
Autores adscritos a instituciones extranjeras	50
Porcentaje de autores estudiantes al momento de la publicación	34.6
Promedio de meses para publicar un artículo	3.1
Promedio de revisiones para aceptar un artículo	2.7
Promedio de revisores para aceptar un artículo	2.6
Promedio de revisores para publicar un artículo	5.8
Número de comentarios editoriales	93
Dependencias que participan con el 80% de los artículos	10
Dependencias que participan con solo un artículo	14
Dependencias que participan con solo dos artículos	23
Mayor cantidad de artículos por autor	13
Mayor cantidad de notas por autor	43
Mayor cantidad de editoriales por autor	10
Porcentaje de artículos rechazados y no publicados	36%
Promedio de tiraje por número	900
Promedio de suscriptores	1002



Tipo de notas en los 25 años de la REB**Cambio en los temas tratados en la REB
a través del tiempo**

PROBLEMA BIOQUÍMICO

Alvaro Marín Hernández y Rafael Moreno Sánchez
Departamento de Bioquímica, Instituto Nacional de Cardiología.
Correo E: marinhernandez@yahoo.com.mx

Análisis de control metabólico. Control de la glucólisis en células tumorales

La glucólisis en las células tumorales se encuentra incrementada con respecto a los tejidos normales. Esto se debe a un aumento en la actividad de todas las enzimas que forman parte de esta vía y a cambios en los mecanismos de regulación de las dos enzimas consideradas como sitios de control en células normales, la hexocinasa (HK) y la fosfofructocinasa tipo I (PFK-I), que las hacen menos sensibles a sus inhibidores fisiológicos (glucosa-6-fosfato, citrato y ATP) (1). Para evaluar la hipótesis de que estas enzimas no controlan la glucólisis en las células AS-30D (hepatoma ascítico), se utilizó el análisis de elasticidades, que permite calcular los coeficientes de control de flujo (CJ) a partir de los coeficientes de elasticidad. El coeficiente de elasticidad (E) es la capacidad de un bloque de enzimas de variar su velocidad al cambiar las concentraciones de su producto o sustrato (2). Experimentalmente se calcula a partir de la variación de la concentración de intermediarios (sustratos o productos de las enzimas de la vía) y del flujo de la vía en estado estacionario. Esto se logra mediante el empleo de inhibidores o al variar la concentración del sustrato de la ruta metabólica (glucosa en el caso de la glucólisis). En la Tabla 1 se muestran las velocidades de generación de láctico (velocidad de glucólisis) y las concentraciones en estado estacionario de glucosa-6-fosfato (G6P) y fructosa-1,6-bisfosfato (F-1,6BP) a diferentes concentraciones de glu-

TABLA 1

Velocidad de glucólisis, concentraciones de G6P y de F-1,6BP a diferentes concentraciones de glucosa				
Glucosa (mM)	Velocidad de glucólisis (nmol/min/mg)	G6P (nmol/mg)	Velocidad de glucólisis (nmol/min/mg)	F-1,6BP (nmol/mg)
4	1.8	2.7	1.8	30
4.5	5.4	2.8	5.4	27
5	13.4	3.2	13.4	31
5.5	16.4	3.6	16.4	34
6	20.5	3.4	20.5	46

TABLA 2

Velocidad de glucólisis, concentraciones de G6P y de F-1,6BP a diferentes concentraciones de oxalato				
Oxalato (mM)	Velocidad de glucólisis (nmol/min/mg)	G6P (nmol/mg)	Velocidad de glucólisis (nmol/min/mg)	F1,6BP (nmol/mg)
0	15	3	16	28
0.5	10.7	3.1	14.2	29.4
1.0	9.6	3.4	12.8	30.8
1.5	8	3.5	12.6	35.3
2.0	6.5	3.8	10.1	37.2

cosa y en la Tabla 2, las velocidades de glucólisis y las concentraciones de ambos intermediarios, pero en presencia de diferentes concentraciones de oxalato (+ 5 mM de glucosa) (3).

Con estos datos:

1. Determinar los coeficientes de control de flujo.
2. ¿Disminuyó el control que ejercen la HK y la PFK-I en la glucólisis de células tumorales, considerando que en eritrocito controlan 0.7 y 0.3, respectivamente (4)?
3. ¿Qué enzimas son las que ejercen mayor control?

El volumen intracelular en las células tumorales es de 2.28 μ l/1.8 mg de proteína.

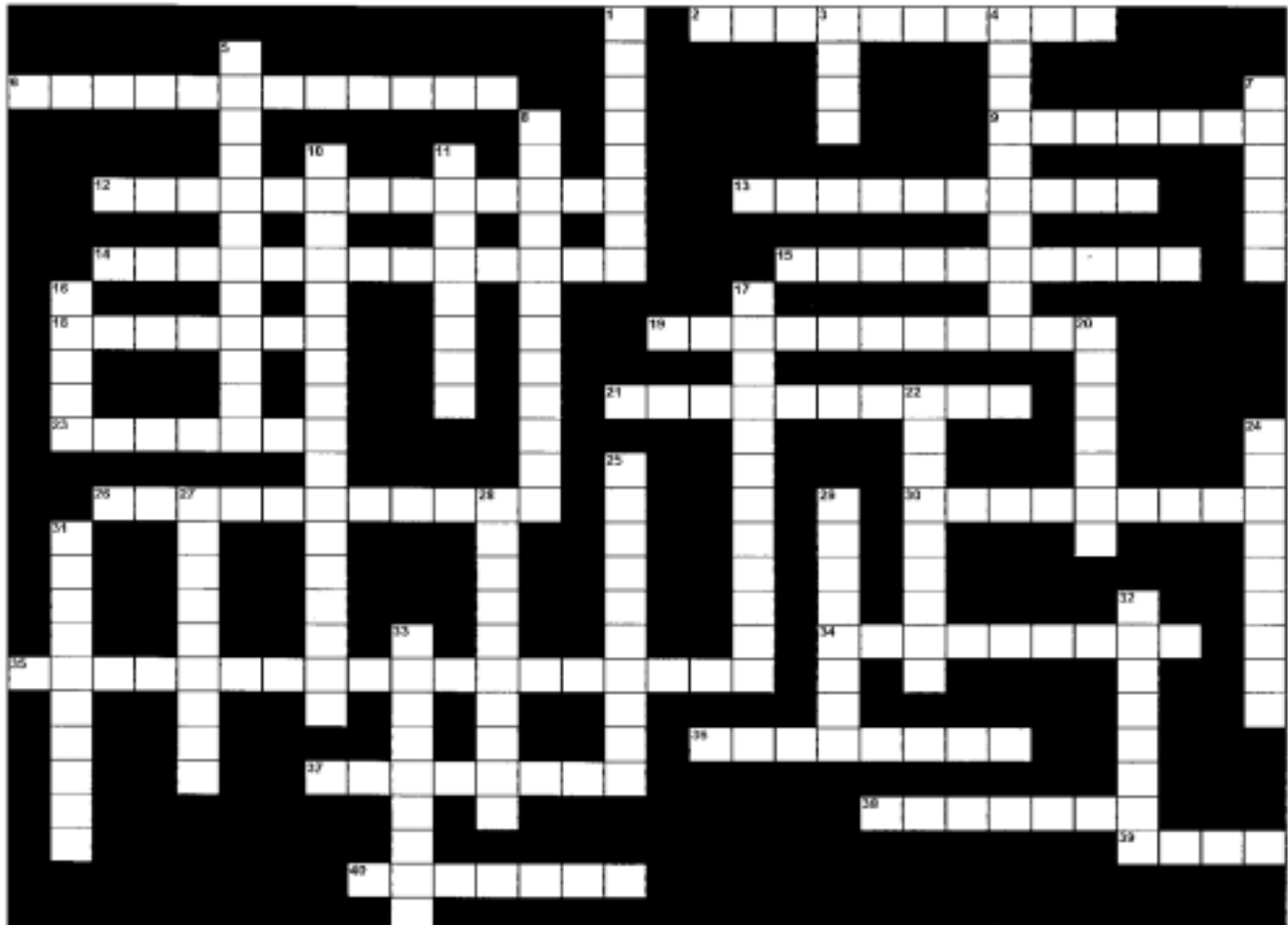
REFERENCIAS

1. Moreno-Sánchez R, Rodríguez-Enríquez S, Marín-Hernández A, Saavedra E. (2007) Energy metabolism in tumor cells. FEBS J. en Prensa.
2. Fell D (1997) Understanding the control of metabolism. Plenum Press, London.
3. Marín-Hernández A, Rodríguez-Enríquez S, Vital-González PA, Flores-Rodríguez FL, Macías-Silva M, Sosa-Garrocho M, Moreno-Sánchez R. (2006) Determining and understanding the control of glycolysis in fase-growth tumor cells. FEBS J. 273: 1975-1988.
4. Rapoport T, Heinrich R, Jacobasch G & Rapoport S (1974) A linear steady-state treatment of enzymatic chains. A mathematical model of glycolysis of human erythrocytes. Eur J Biochem 42: 107-120.

CRUCIBIOQ

FOTOSÍNTESIS

Yolanda Saldaña Balmori
Correo E: balmori@laguna.fmedic.unam.mx



HORIZONTALES

- 2 Metabolito que es intermediario de un camino alternativo del ciclo de los ácidos tricarboxílicos; este camino es muy activo durante la germinación de semillas oleaginosas, produce sacarosa por la vía de la gluconeogénesis.
- 6 Organismos que transforman la energía de los alimentos que consumen y la utilizan para sintetizar sus propias moléculas.
- 9 Compartimento del cloroplasto donde se produce y acumula el ATP producto de la fotofosforilación.
- 12 Cuproproteína que es parte de la cadena de transportadores de electrones entre los fotosistemas II al I.
- 13 Compuestos que absorben luz a longitudes de onda específicas. Los más abundantes en las plantas superiores son las clorofilas.
- 14 Componente del fotosistema II, acepta electrones de la feofitina para transformarse en plastoquinol.
- 15 Organelos presentes en todas las células vegetales, en donde se realiza la síntesis de aminoácidos esenciales, flavinas, tiamina y vitaminas A, C, E y K.
- 18 Molécula indispensable, es producida por la fotosíntesis de cianobacterias, algas y plantas superiores.
- 19 Organelo de la célula vegetal que posee DNA que le permite codificar algunas proteínas, ribosomas para la

traducción de RNA mensajeros y es donde se realiza la fotosíntesis.

- 21 Organismos que obtienen la energía a partir de la luz solar.
- 23 Nombre trivial con el que se designa a la enzima ribulosa 1,5-bisfosfato carboxilasa o RuBP carboxilasa/oxigenasa que cataliza la incorporación de CO_2 a la ribulosa 1,5 -bisfosfato, para dar lugar a dos moléculas de 3-fosfoglicerato.
- 26 Tetrapirroles de cadena abierta, son los pigmentos captadores de luz en las algas rojas.
- 30 La atmósfera _____ se inició con los primeras bacterias fotosintéticas hace 3500 millones de años.
- 34 Reacciones en las que se realiza la oxidación fotoquímica del agua y que liberan O_2 , protones y los electrones que se usarán para reducir al NADP^+ .
- 35 Moléculas implicadas en la captación de fotones y en la transferencia electrónica en las bacterias fotosintéticas.
- 36 Herbicida que se reduce por el fotosistema I pero que se reoxida por oxígeno ocasionando la síntesis de los radicales superóxido e hidroxilo, los cuales son responsables de la muerte de la planta por destruir sus membranas.
- 37 Mediante el bombeo de estas partículas sub-atómicas, se genera una fuerza protón-motriz que por acción del complejo CF_0CF_1 impulsa la síntesis de ATP.
- 38 Partículas luminosas que forman un haz, su energía está relacionada con la frecuencia de la luz según la Ley de Plank ($E = h\nu$; constante de Plank x frecuencia).
- 39 Es el donador inicial de los electrones en plantas, algas y cianobacterias; estos electrones se usarán en la reducción del CO_2 para sintetizar carbohidratos.
- 40 Este polímero se encuentra en los cloroplastos, su sintasa tiene 2 sitios activos equivalentes, los que se alternan para recibir a los monómeros que se unen por el extremo reductor hasta alcanzar la longitud adecuada.

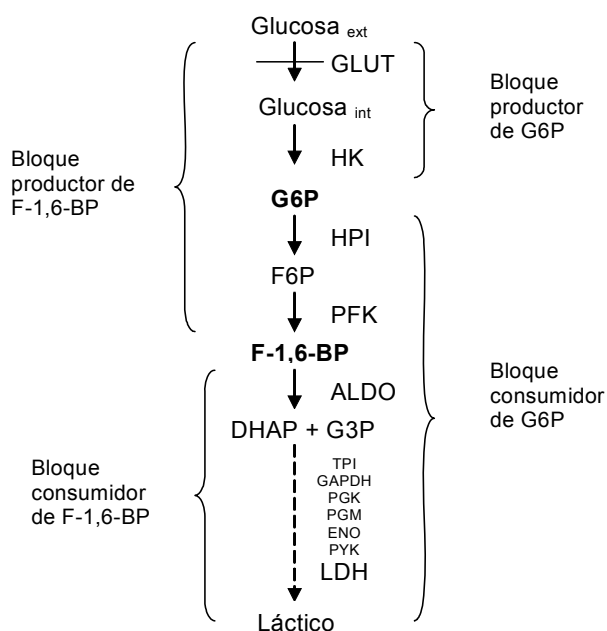
VERTICALES

- 1 Sitio del tilacoide donde se encuentran los dos fotosistemas y el citocromo b_6f , ahí es donde se reduce el NADP^+ .
- 3 Las longitudes de _____ para que se realice la fotosíntesis son entre 400-500 nm y 600-700 nm.
- 4 Nombre que se le da a algunos pigmentos como la luteína, ficoeritrina, ficocianina, carotenoides y xantofilas, que son responsables de los diferentes colores que algunos organismos fotosintéticos tienen (azul verdoso, café, amarillo, rojo, púrpura).
- 5 Complejos proteínicos compuestos por moléculas de clorofila y centros de transporte electrónico presentes en algas, cianobacterias y plantas superiores; se encuentran conectados para realizar la secuencia completa de las reacciones luminosas.
- 7 Nombre del ciclo de reacciones de la fase oscura de la fotosíntesis, en este proceso se fija y reduce el CO_2 y da lugar a un precursor de las hexosas monofosfato.
- 8 Sitio donde se sintetiza el almidón en las partes no fotosintéticas de las plantas como son semillas, raíces y tubérculos; ahí se almacena a largo plazo.
- 10 Mecanismo mediante el cual los organismos fotosintéticos utilizan la energía lumínica del sol y la utilizan para sintetizar ATP.
- 11 La energía _____ se propaga en el espacio y viaja a una velocidad de 300,000 km por segundo.
- 16 Tipo de energía muy abundante en el planeta, indispensable para que el agua que tiene un pobre poder de reducción estándar ($E^\circ = 0.816 \text{ V}$) sea capaz de donar electrones para sintetizar carbohidratos y ATP.
- 17 Mecanismo por el cual las plantas transforman la energía luminosa en energía química; este proceso es considerado como la fuente de energía de todas las formas de vida a excepción de algunas bacterias que oxidan H_2S o H_2 .
- 20 Reacciones mediante las cuales el ATP y el NADPH producidos en las reacciones luminosas, propician que el CO_2 y el agua sintetizen carbohidratos.
- 22 Proteína que presenta dos formas, una inactiva (azul) y una activa (verde). Interviene en la germinación de las semillas, el alargamiento de las raíces y la floración, entre otros procesos.
- 24 Se forman a partir de protoplastidos, son estructuras presentes en las plantas y en las algas; los hay de dos tipos, los que pueden almacenar almidón y los que acumulan pigmentos responsables del color de las hojas, frutos y pétalos de las flores.
- 25 Estructuras membranosas planas del cloroplasto con gran cantidad de glucolípidos y proteínas a las que se le unen algunos pigmentos fotosintéticos y fosfolípidos.
- 27 Moléculas isoprenoides de color naranja que actúan como pigmentos recolectores de luz o bien como protectores contra las especies reactivas de oxígeno.
- 28 Organismos que utilizan al CO_2 de la atmósfera como única fuente de carbono y a partir de él sintetizan todas sus moléculas.

- 29** Polisacárido constituyente de las paredes celulares de las plantas. Son moléculas asimétricas que están unidas unas al lado de otras formando microfibrillas cristalinas muy resistentes.
- 31** Región del espectro solar con una longitud de onda mayor que su vecina la visible, en la que debido a su bajo contenido energético no se puede realizar la fotosíntesis.
- 32** Se sintetiza en el citosol de las células de las hojas a partir de UDP-glucosa y fructosa-6-fosfato; esta síntesis es estimulada por glucosa-6-fosfato e inhibida por fósforo inorgánico.
- 33** Es el ftopigmento más abundante de las plantas. Absorbe con mayor intensidad la luz en las zonas del azul y en rojo en el espectro visible. No absorbe el verde, que es reflejado dándole el color característico de las partes verdes a las plantas.

RESPUESTA AL PROBLEMA BIOQUÍMICO

Al emplear el análisis de elasticidades se considera un intermediario que une dos bloques de enzimas, el primer bloque es aquel que genera a este intermediario (bloque productor, P) y el segundo bloque es aquel que consume al intermediario (bloque consumidor, C). Así para la G6P definimos como P al transportador de glucosa (GLUT) y a la HK, en tanto que C considera desde la hexosa fosfato isomerasa (HPI) hasta la lactato deshidrogenasa (LDH). En cambio para F-1,6-BP, P es GLUT + HK + HPI + PFK, quedando el resto de las enzimas definidas como C.



El coeficiente de elasticidad (ϵ) de una enzima o bloque de enzimas por un metabolito es la pendiente de la curva que se genera al graficar la velocidad de la enzima contra la concentración del metabolito, considerando la concentración del metabolito que se encuentra en el estado metabólico de interés. En el estado estacionario, la velocidad de cada enzima participante es igual a la velocidad de la vía metabólica (formación de lactato para glucólisis).

Para poder determinar el coeficiente de elasticidad del C hacia G6P (ϵ_{G6P}^C) se tiene que graficar la variación en la concentración de la G6P vs la velocidad de glucólisis al variar la glucosa. En cambio, para determinar el coeficiente de elasticidad del P hacia G6P (ϵ_{G6P}^P) se grafica la concentración de la G6P vs la velocidad de glucólisis al variar el oxalato (un inhibidor de la LDH), siempre considerando la velocidad y la concentración de G6P en 5 mM de glucosa como el 100% (concentración fisiológica, punto

de interés) (Fig. 1). Como el valor del coeficiente de elasticidad depende de las unidades de medición, los valores se normalizan, con lo cual se elimina el problema de las unidades, porque se obtienen valores adimensionales. Otra forma de lograr esto es calcular el logaritmo (ln) del flujo y de la concentración del metabolito. Una vez hecho esto, se calcula la pendiente (ϵ) al punto de interés de cada curva a partir de una regresión lineal, obteniéndose el ϵ_{G6P}^C que es positivo, porque varió su sustrato reflejándose en un incremento en la velocidad de glucólisis y el ϵ_{G6P}^P que es negativo, porque hay acumulación de su producto y provoca una disminución de la velocidad de glucólisis (Fig. 1). Para calcular los coeficientes de elasticidad con respecto a F-1,6-BP se procede de la misma manera, pero ahora graficando la concentración de F-1,6-BP. Sin embargo al emplear un ajuste no lineal se tiene que determinar la pendiente de la tangente al punto de interés que es el 100% (Fig. 2). Cabe señalar que es común hacer un ajuste no lineal porque la cinética de las enzimas es hiperbólico o sigmoidal y no lineal.

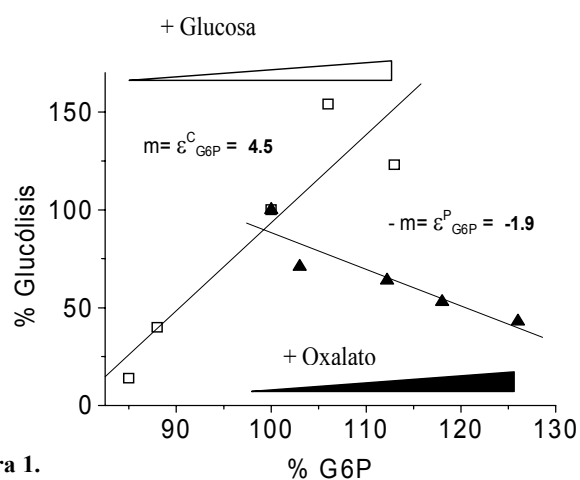


Figura 1.

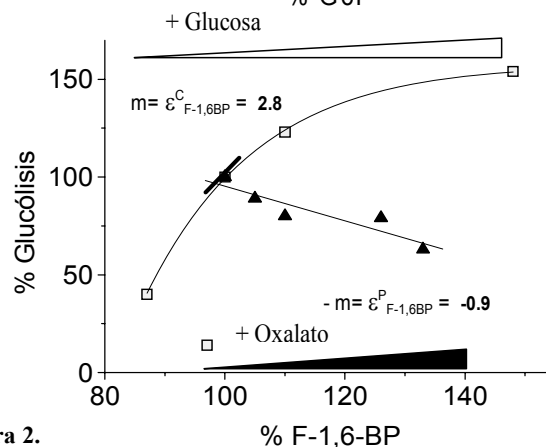


Figura 2.

Una vez que se obtienen los coeficientes de elasticidad se usan dos ecuaciones (2).

Teorema de la conectividad

En una vía metabólica compuesta por dos bloques de enzimas P y C, que responden con cambios en la velocidad a la variación en la concentración de un intermediario en común (m), el teorema de conectividad indica que la suma de los productos del C^J el ε_m^C de cada enzima es igual a 0: $\sum C_{Ei} \varepsilon_m^{Ei} = 0$

$$\text{Ecuación 1} \quad P \longrightarrow m \longrightarrow C$$

$$C^J_P \varepsilon_m^P + C^J_C \varepsilon_m^C = 0$$

J = flujo

P = Bloque que produce el metabolito

C = Bloque que consume el metabolito

m = metabolito (G6P o F-1,6-BP)

Teorema de la sumación

Si todas las enzimas de una vía ejercen control sobre el flujo de esta, entonces la suma de los coeficientes de control de cada una será igual a 1.

$$\text{Ecuación 2} \quad C^J_P + C^J_C = 1$$

La ecuación 2 se sustituye en la ecuación 1 quedando:

$$\text{Ecuación 3} \quad C^J_P = \frac{1}{\frac{\varepsilon_m^C + 1}{\varepsilon_m^P}}$$

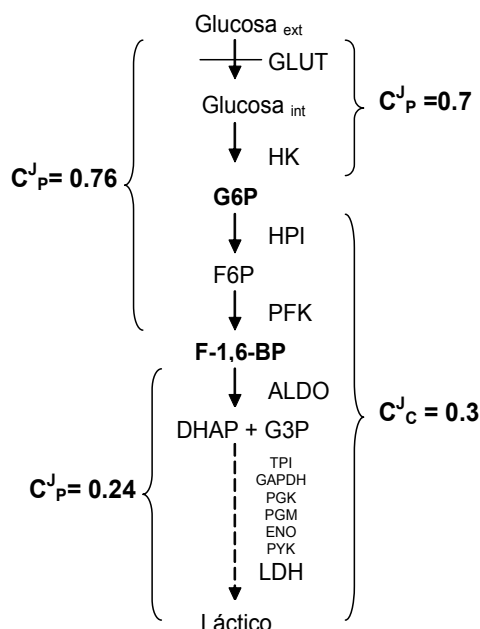


TABLA 3

Coeficientes de control		
Intermediario	C^J_C	C^J_P
G6P	0.3	0.7
F-1,6-BP	0.24	0.76

Con la ecuación 3 se calcula el coeficiente de control del bloque consumidor (C^J_C) de G6P o F-1,6-BP dependiendo de los coeficientes de elasticidad que se empleen. Finalmente con la ecuación 2 se calcula el coeficiente de control del bloque productor (C^J_P) (Tabla 3).

Por lo tanto, el bloque de enzimas que ejerce mayor control es el del GLUT y la HK con 0.7. En tanto que el control que ejerce el bloque de la HPI y la PFK es de 0.06. Como la HPI es una enzima muy rápida no ejerce ningún control y por lo tanto la PFK sería la que ejercería ese control y estaría disminuido con respecto al eritrocito en donde es de 0.3. Al contrario de la PFK, la HK no deja de controlar y al parecer puede tener el mismo control que ejerce en el eritrocito.

Finalmente cabe indicar que en este análisis no se contemplaron algunas vías metabólicas que drenan o generan G6P como la vía de las pentosas fosfato y la síntesis-degradación de glucógeno, las cuales se deberían incluir para evaluar de manera más rigurosa la distribución del control de flujo de la glucólisis en células tumorales.

Del bloque P de G6P sabemos que:

$$C^J_P = C^J_{GLUT} + C^J_{HK} = 0.7$$

Y del P de F-1,6-BP sabemos que:

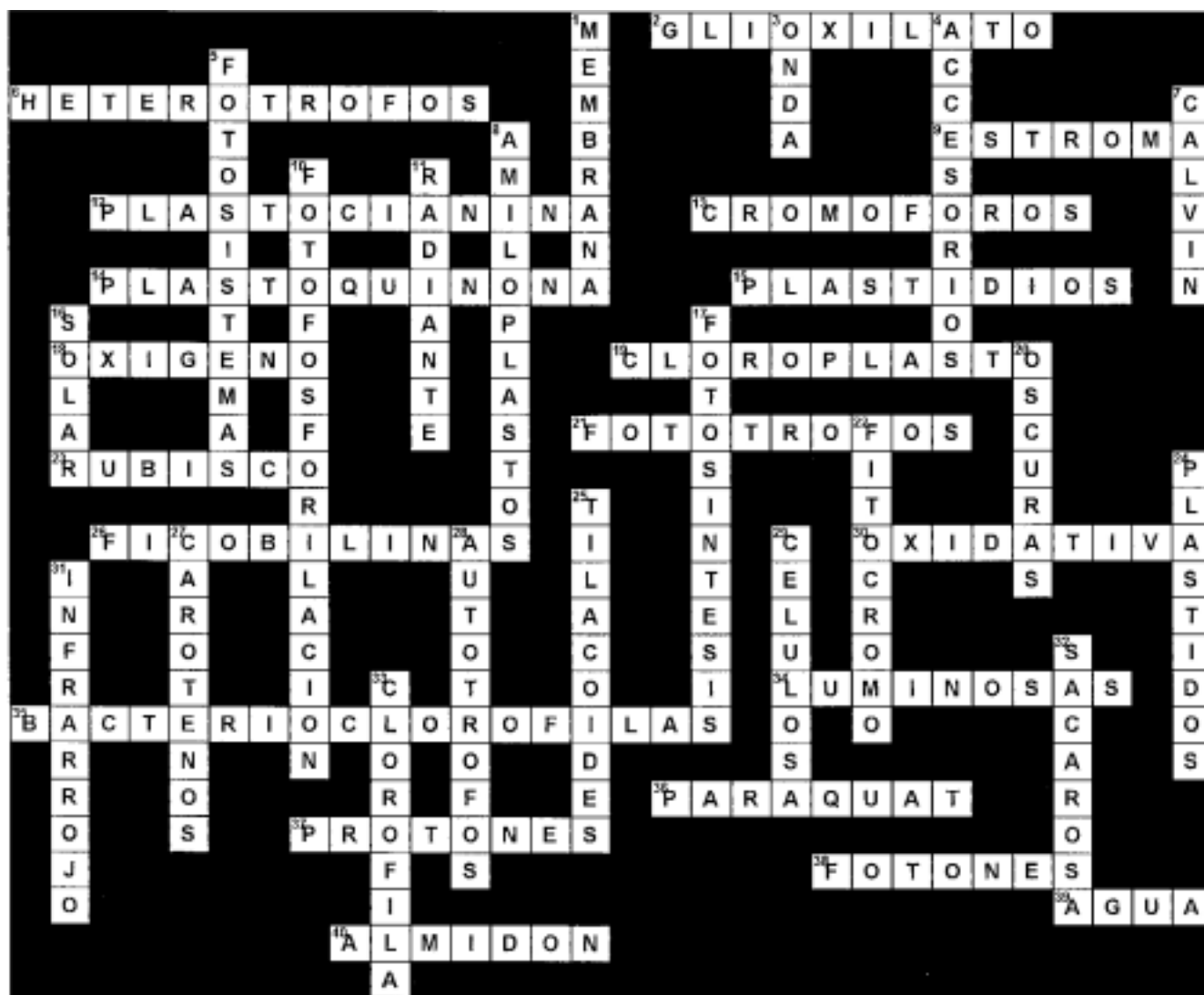
$$C^J_P = C^J_{GLUT} + C^J_{HK} + C^J_{HPI} + C^J_{PFK} = 0.76$$

Así que podemos deducir el control que ejerce la HPI + PFK al restar el control que ejerce el P de G6P al control que ejerce el P de F-1,6-BP.

$$0.76 - 0.7 = 0.06 = C^J_{HPI} + C^J_{PFK}$$

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ

FOTOSÍNTESIS



ÍNDICE ANUAL DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA 2006

AUTORES DE EDITORIALES

Calderón Salinas José Víctor. (2006) La Divulgación de la Ciencia. REB 25(1): 1-2

Torres-Márquez M Eugenia. (2006) Invitación a considerar la lucha contra la obesidad y no contra el obeso. REB 25(2): 39-40

Calderón Salinas José Víctor. (2006) ¿Y la Educación Básica? REB 25(3): 69-71

Calderón Salinas José Víctor. (2006) 25 años es mucho o es poco. REB 25(4): 99-100

AUTORES DE LOS ARTÍCULOS

Calderón Salinas José Víctor. (2006) Numeralia de la Revista de Educación Bioquímica (25 años de la REB en cifras). REB 25(4): 116-120

Coronado Herrera Martha, Vega y León Salvador, Gutiérrez-Tolentino Rey, García Fernández Beatriz y Díaz González Gilberto. (2006) Los ácidos grasos omega-3 y omega-6: Nutrición, Bioquímica y Salud. REB 25(3): 72-79

Frigolet Vázquez Vela María Eugenia. (2006) Señalización de la leptina. REB 25(2): 50-54

Gallardo Pérez Juan Carlos, Espinosa Castilla Magali, Meléndez Zajgla Jorge y Maldonado Lagunas Vilma. (2006) Esferoides tumorales multicelulares en la evaluación de estrategias terapéuticas anticancerosas. REB 25(4): 101-107

García-Rivas Gerardo de Jesús. (2006) Canales mitocondriales de potasio sensibles a ATP y cardioprotección. REB 25(1): 20-25

Gutiérrez-Escolano Ana Lorena. (2006) Inicio de la traducción dependiente de IRES: Un mecanismo alternativo para la síntesis de proteínas. REB 25(1): 12-19

Gutiérrez-Venegas Gloria y Cardoso-Jiménez Patricia. (2006) Ácido Lipoteicoico: Receptores y mecanismo de transducción. REB 25(2): 41-49

Jiménez Rafael y Carlos Cervantes. (2006) Determinación de la topología de transportadores bacterianos. REB 25(1): 3-11

Pérez-Díaz Iván, Hiriart Marcia, Olivares-Reyes Jesús Alberto y Robles-Díaz Guillermo. (2006) Receptores para la Angiotensina II diferentes a los clásicos receptores membranales AT1 y AT2: Características y su papel en el funcionamiento celular. REB 25(2): 55-60

Quintanar Escorza Martha Angélica y Calderón Salinas José Víctor. (2006) Eriptosis, la apoptosis del eritrocito. REB 25(3): 85-89

Ramos-Jiménez Arnulfo, Hernández-Torres Rosa Patricia, Torres-Durán Patricia Victoria, Mascher Dieter, Posadas-Romero Carlos y Juárez Oropeza Marco Antonio. (2006) Ejercicio físico sistemático y sus efectos sobre la concentración de triacilglicérol, C-HDL y parámetros respiratorios y metabólicos. REB 25(4): 108-115

Sánchez Salazar Brenda. (2006) Vías de señalización que participan en la regulación de la lipólisis en adipocitos. REB 25(3): 80-84

AUTORES DE OTRAS COMUNICACIONES

Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. (2006) Convocatoria al XIV Congreso. REB 25(1): 34-36

Carvajal Karla. (2006) Participación de la creatina cinasa mitocondrial en el control de la fosforilación oxidativa en corazón de rata y su implicación en condiciones patológicas. Problema bioquímico y su respuesta. REB 25(2): 61-62, 65

Marín Hernández Álvaro y Moreno Sánchez Rafael. Análisis de control metabólico. Control de la glucólisis en células tumorales. Problema bioquímico y su respuesta. REB 25(4): 121, 125-126

Moreno Sánchez Rafael y Aguilar Esther. (2006) Cinética de enzimas cooperativas. Problema bioquímico y su respuesta. REB 25(3): 90, 94-95

Rodríguez Zavala José Salud. (2006) Determinación del paso limitante en aldehído deshidrogenasas atípicas de *Escherichia coli*. Problema bioquímico y su respuesta. REB 25(1): 26-27, 30-31

Saldaña Balmori Yolanda. (2006). Cuerpos Cetónicos. CRUCIBIOQ y su solución. REB 25(1): 28-29, 32

Saldaña Balmori Yolanda. (2006) Agua y pH. CRUCIBIOQ y su solución. REB 25(2): 63-64, 66

Saldaña Balmori Yolanda. (2006) Oxidantes y Antioxidantes. CRUCIBIOQ y su solución. REB 25(3): 91-93, 96

Saldaña Balmori Yolanda. (2006) Fotosíntesis. CRUCIBIOQ y su solución. REB 25(4):122-124, 127

Saldaña Balmori Yolanda, Salceda Sacanelles Rocío y Sánchez Meza Virginia. (2006) Informe del XIV Congreso de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. REB 25(3): 97

Semana de Educación Bioquímica. (2006) REB 25(1): 33

Sociedad Mexicana de Bioquímica, A. C. (2006) Convocatoria XXVI. Congreso. REB 25(1): 37

Sociedad Mexicana de Bioquímica, A. C. (2006) Convocatoria XXVI. Congreso. REB 25(2): 67

TÍTULOS DE EDITORIALES

Divulgación de la Ciencia. La Calderón Salinas José Víctor. REB 25(1): 1-3. 2006

Educación Básica? ¿Y la Calderón Salinas José Víctor. REB 25(3): 69-71. 2006

lucha contra la obesidad y no contra el obeso. Invitación a considerar la Torres-Márquez M. Eugenia. REB 25(2): 39-40. 2006

25 años es mucho o es poco. Calderón Salinas José Víctor. REB 25(4): 99-100. 2006

TÍTULOS DE LOS ARTÍCULOS

Ácido Lipoteicoico: Receptores y mecanismo de transducción. Gutiérrez-Venegas Gloria y Cardoso-Jiménez Patricia. REB 25(2): 41-49. 2006

ácidos grasos omega-3 y omega-6: Nutrición, bioquímica y salud. Los. Coronado Herrera Martha, Vega y León Salvador, Gutiérrez-Tolentino Rey, García Fernández Beatriz y Díaz González Gilberto. REB 25(3): 72-79. 2006

Canales mitocondriales de potasio sensibles a ATP y cardioprotección. García-Rivas Gerardo de Jesús. REB 25(1): 20-25. 2006

Determinación de la topología de transportadores bacterianos. Jiménez Rafael y Carlos Cervantes. REB 25(1): 3-11. 2006

Ejercicio físico sistemático y sus efectos sobre la concentración de triacilglicérols, C-HDL y parámetros respiratorios y metabólicos. Ramos-Jiménez Arnulfo, Hernández-Torres Rosa Patricia, Torres-Durán Patricia Victoria, Mascher Dieter, Posadas-Romero Carlos y Juárez Oropeza Marco Antonio. REB 25(4): 108-115. 2006

Eriptosis, la apoptosis del eritrocito. Quintanar Escorza Martha Angélica y Calderón Salinas José Víctor. REB 25(3): 85-89. 2006

Esferoides tumorales multicelulares en la evaluación de estrategias terapéuticas anticancerosas. Gallardo Pérez Juan Carlos, Espinosa Castilla Magali, Meléndez Zajgla Jorge y Maldonado Lagunas Vilma. REB 25(4): 101-107. 2006

Inicio de la traducción dependiente de IRES: Un mecanismo alternativo para la síntesis de proteínas. Gutiérrez-Escolano Ana Lorena. REB 25(1): 12-19. 2006

Numeralia de la Revista de Educación Bioquímica (25 años de la REB en cifras). Calderón Salinas José Víctor. REB 25(4): 116-120. 2006

Receptores para la Angiotensina II diferentes a los clásicos receptores membranales AT1 y AT2: Características y su papel en el funcionamiento celular. Pérez-Díaz Iván, Hiriart Marcia, Olivares-Reyes Jesús Alberto y Robles-Díaz Guillermo. REB 25(2): 55-60. 2006

Señalización de la leptina. Frigolet Vázquez Vela María Eugenia. REB 25(2): 50-54. 2006

Vías de señalización que participan en la regulación de la lipólisis en adipocitos. Sánchez Salazar Brenda. REB 25(3): 80-84. 2006

TÍTULOS DE OTRAS COMUNICACIONES

Agua y pH. CRUCIBIOQ y su solución. Saldaña Balmori Yolanda. REB 25(2): 63-64, 66. 2006

Análisis de control metabólico. Control de la glucólisis en células tumorales. Problema bioquímico y su respuesta. Marín Hernández Álvaro y Moreno Sánchez Rafael. REB 25(4): 121, 125-126. 2006

Cinética de enzimas cooperativas. Problema bioquímico y su respuesta. Moreno Sánchez Rafael y Aguilar Esther. REB 25(3): 90, 94-95. 2006

Convocatoria XIV Congreso. Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. REB 25(1): 34-36. 2006

Convocatoria XXVI Congreso. Sociedad Mexicana de Bioquímica, A. C. REB 25(1): 37. 2006

Convocatoria XXVI Congreso. Sociedad Mexicana de Bioquímica, A. C. REB 25(2): 67. 2006

Cuerpos Cetónicos. CRUCIBIOQ y su solución. Saldaña Balmori Yolanda. REB 25(1): 28-29, 32. 2006

Determinación del paso limitante en aldehído deshidrogenasas atípicas de Escherichia coli. Problema bioquímico y su respuesta. Rodríguez Zavala José Salud. REB 25(1): 26-27, 30-31. 2006

Fotosíntesis. CRUCIBIOQ y su solución. Saldaña Balmori Yolanda. REB 25(4): 122-124, 127. 2006

Informe del XIV Congreso de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. Saldaña Balmori Yolanda, Salceda Sacanelles Rocio y Sánchez Meza Virginia. REB 25(3): 97. 2006

Oxidantes y Antioxidantes. CRUCIBIOQ y su solución. Saldaña Balmori Yolanda. REB 25(3): 91-93, 96. 2006

Participación de la creatina cinasa mitocondrial en el control de la fosforilación oxidativa en corazón de rata y su implicación en condiciones patológicas. Problema bioquímico y su respuesta. Carvajal Karla. REB 25(2): 61-62, 65. 2006

Semana de Educación Bioquímica 2006 REB 25(1): 33. 2006