

PROBLEMA BIOQUÍMICO

Alvaro Marín Hernández y Rafael Moreno Sánchez
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 glucosa y en la Tabla 2, las velocidades de glucólisis y las

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

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.