

CRITERIS BIOQUÍMICS DE REONEIXEMENT DE LES ETAPES DE MADURACIÓ DEL SISTEMA NERVIÓS CENTRAL EN L'ESPÈCIE HUMANA

V. ACTIVITATS ENZIMÀTIQUES DEL METABOLISME ENERGETIC

Comunicació presentada el dia 16 de desembre de 1976
per

A. CHABÀS I BERGON

Institut Provincial de Bioquímica Clínica de la Diputació Provincial de Barcelona.
Fundació «Juan March». Cerdanyola (Vallès Occidental).

SUMMARY

**Biochemical criteria to recognize the maturation stages
of central nervous system in the human species.
V. Enzymatic activities of energetic metabolism.**

The activity of lactate-, malate-, glucose-6-phosphate- and NADP-dependent isocitrate dehydrogenases have been analyzed in 41 unaffected human fetal brains of 20-42 weeks of gestation. The highest LDH and MDH activities were found in the spinal cord and the brain stem while G6PDH and ICDH activities evidence little variation through the fetal period. LDH and MDH activities rise with gestational age and continue to increase into adult life. ICDH activity decreases significantly from the 20th until about the 30th/32nd week while the gradual decline in G6PDH activity is not statistically significant.

INTRODUCCIÓ

La maduració cerebral s'acompanya d'un canvi en la utilització de la glucosa. Així, mentre el cervell de la rata tot just nascuda metabolitza primordialment la glucosa a través del *shunt* de les pentoses fosfat, la via metabòlica principal en la rata adulta és la glucolítica, amb posterior oxidació del piruvat a través del cicle de Krebs. Parallelament a aquests canvis en el metabolisme hidrocarbonat, s'incrementen les activitats enzimàtiques glucolítiques i mitocondrials, en correspondència

amb la diferenciació d'estructures i el desenvolupament de funcions que precisen aportacions energètiques més elevades.

DESENVOLUPAMENT I DISTRIBUCIÓ REGIONAL

a) Malatodeshidrogenasa (MDH). — Com a enzim participant en la producció d'energia a través del cicle de Krebs s'estudià la MDH. Els nivells màxims d'activitat (específica o referida al pes del teixit) apareixen al tronc i a la medulla espinal; el cerebel i els nuclis de base mostren entre un 50 i un 70 % de l'activitat màxima i els lòbuls cerebrals entre un 40 i un 60 %.

A totes les àrees estudiades, la MDH augmenta amb l'edat gestacional (de la divuitena a la quarantena setmanes) i continua incrementant-se després del naixement, de manera que la màxima activitat MDH s'assoleix postnatalment. Els lòbuls cerebrals i els nuclis de base mostren els augments globals de MDH més marcats (110 i 130 % respectivament), però mentre en aquestes estructures MDH augmenta significativament amb posterioritat a la trentena setmana, a les altres aquest augment es produeix abans.

b) Isocitratodeshidrogenasa (ICDH) depenent de NADP). — Encara que alguns autors han indicat una possible correlació entre ICDH i la biosíntesi dels àcids grassos a través de la producció de NADPH, tant la seva distribució regional com la seva evolució semblen descartar aquesta funció, si més no com a principal. Durant el període gestacional estudiat les diferències regionals en contingut de ICDH no són significatives. En totes aquestes àrees els perfils de desenvolupament mostren una activitat màxima entre les 20-22 setmanes, independentment que el procés de mielinització s'iniciï, en algunes d'elles, més tardanament (per exemple, en lòbuls cerebrals). A partir d'aquella edat la ICDH disminueix progressivament, per bé que augmenta lleugerament en el moment del naixement.

c) Làcticodeshidrogenasa (LDH). — El desenvolupament de la LDH, activitat fonamental de la glucolisi anaeròbia, és molt similar a la de la MDH. L'activitat augmenta amb l'edat gestacional i continua postnatalment amb increments significatius, a partir de la vintena setmana a totes les estructures, excepció feta dels lòbuls cerebrals. Diferentment de la MDH, l'increment global més important de LDH es produeix al cerebel (150 %), mentre que en els lòbuls cerebrals representa un 60 %, valor similar al de la medulla espinal.

Regionalment, el tronc i la medulla presenten els continguts més elevats de LDH, mentre que en els hemisferis cerebrals assoleix un 50 % de l'activitat màxima. Aquesta diferència en el contingut de LDH entre els lòbuls cerebrals i la medulla no pot atribuir-se a un predomini de la substància blanca sobre la gris, ja que l'activitat LDH d'aquella és 1,4 vegades inferior a la detectada en substància gris procedent del mateix lòbul. A més les K_M pel piruvat són semblants en lòbul frontal,

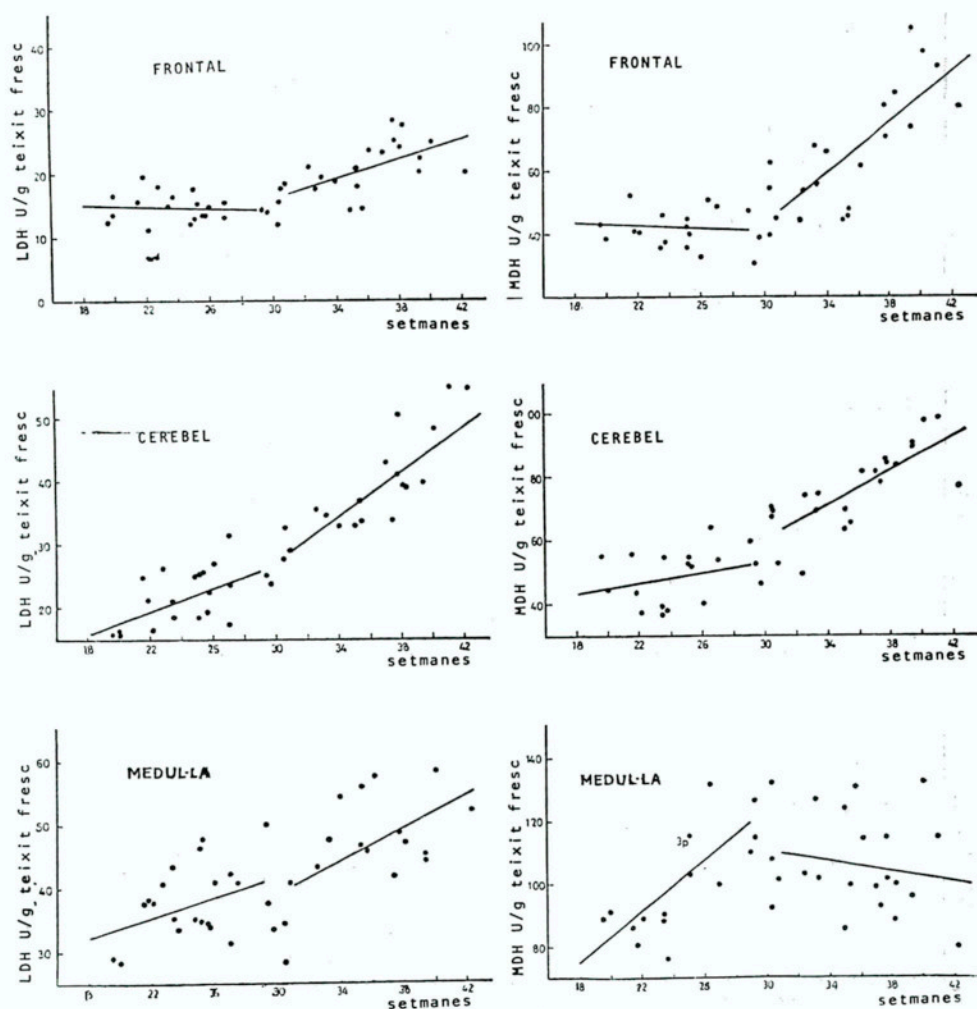


FIG. 1.—Variacions de les activitats LDH i MDH de les 18 a les 42 setmanes de gestació en el SNC humà. Les activitats s'expressen en unitats ($\mu\text{mols producte/min.}$) per gram de teixit fresc.

cerebel i medulla ($6,45 - 6,66 \times 10^{-5}\text{M}$). Tampoc la distribució d'isoenzims LDH en les distintes regions és responsable d'aquestes diferències, ja que apareixen en totes les àrees 5 bandes amb predomini de LDH 2 i LDH 3. El desenvolupament del SNC no comporta canvis apreciables en el *pattern* d'isoenzims i romanen pràcticament invariable al llarg de les 22 setmanes de l'estudi.

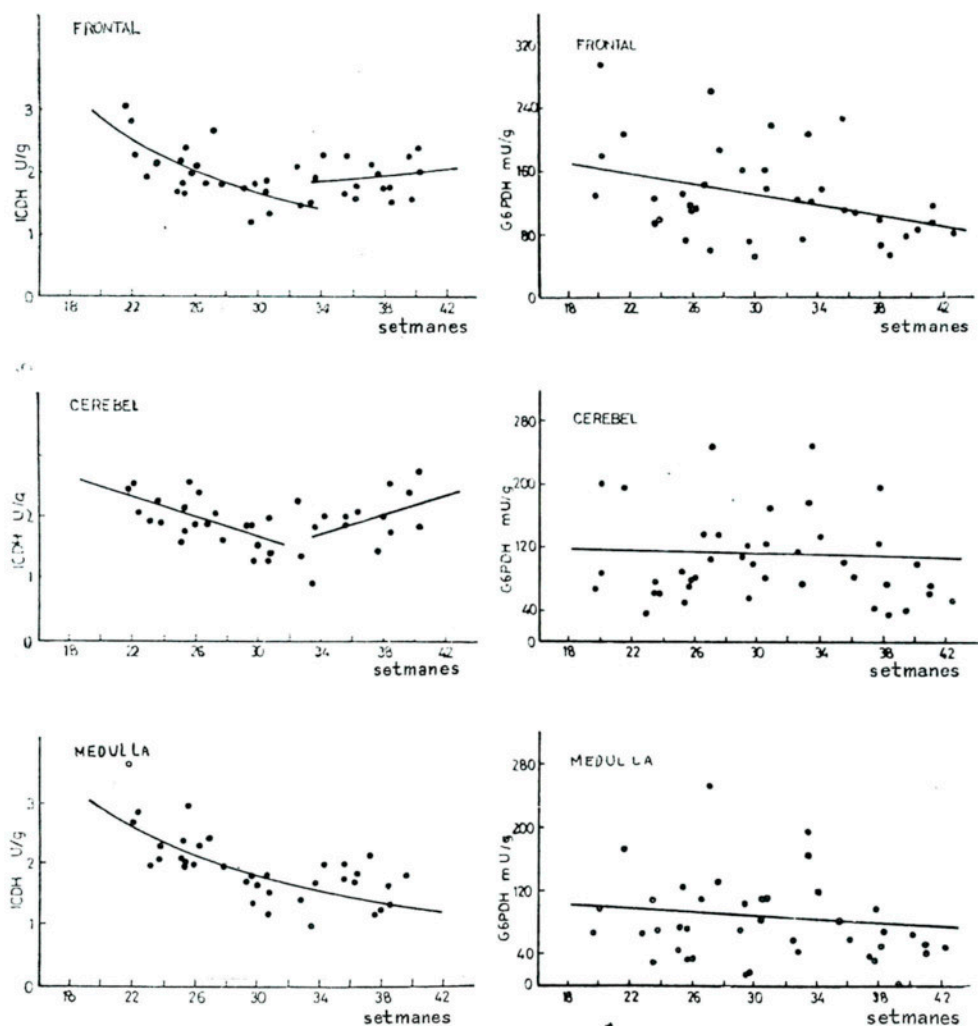


FIG. 2.— Variacions de les activitats ICDH i G6PDH de les 18 a les 42 setmanes de gestació en el SNC humà. Les activitats s'expressen tal com s'indica a la FIG. 1.

d) Glucosa-6-fosfat-deshidrogenasa (G6PDH). — L'estudi d'aquesta activitat està doblement justificada pel fet de representar el punt de control, junt amb la 6-Fosfogluconadeshidrogenasa de l'oxidació directa de la glucosa a través del *shunt* de les pentoses, i perquè s'ha dit que aquesta activitat enzimàtica varia en estreta correspondència amb el contingut lipídic de determinades estructures cerebrals.

És probable, no obstant, que aquesta correlació sigui solament detectable en regions histològicament molt homogènies, ja que en les condicions del nostre estudi àrees tan distintes com la medulla espinal i els lòbuls cerebrals presenten nivells semblants de G6PDH, que són lleugerament superiors als detectats al cerebel i als nuclis de la base, per una mateixa edat gestacional. Així mateix, i en concordança amb aquesta distribució regional, no apareixen diferències significatives en G6PDH al llarg d'aquest període fetal del SNC humà.