1 9 8 4 - 2 080600615

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

FACULTAD DE CIENCIAS

EFECTO DE UNA DIETA DEFICIENTE EN PROTEINAS Y A BASE DE MAIZ SOBRE LOS NIVELES DE ADN, ARN, PROTEINAS, SEROTONINA (5-HT) Y ACIDO 5-HIDROXI-INDOLACETICO (5-HIAA) EN CEREBRO DE RATA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

LICENCIADO EN BIOLOGIA

P R E S E N T A

JUAN TOMAS ROMERO CARDENAS

DIRECTOR DE TESIS: M. EN C. ALMA ROSA DEL ANGEL M.

GUADALAJARA, JALISCO. 1987

U N I V E R S I D A D D E G U A D A L A J A R A

F A C U L T A D D E C I E N C I A S

EFECTO DE UNA DIETA DEFICIENTE EN PROTEINAS Y A BASE DE MAIZ SOBRE LOS NIVELES DE ADN, ARN, PROTEINAS, SEROTONINA (5-HT) Y ACIDO 5-HIDROXI-INDOLACETICO (5-HIAA) EN CEREBRO DE RATA.

TESIS PROFESIONAL QUE PARA
OBTENER EL TITULO DE:

LICENCIADO EN BIOLOGIA

PRESENTA :

JUAN TOMAS ROMERO CARDENAS.

GUADALAJARA, JALISCO 1987.

I N D I C E

G E N E R A L I D A D E S

INTRODUCCION.

La alimentación ha sido una de las necesidades y preocupaciones fundamentales del hombre y uno de los factores determinantes de la formación y progreso de las sociedades. En el desarrollo de la humanidad el factor crucial de su evolución fue la aparición de la agricultura. A partir de ese momento —— cuando el hombre paso de la fase nómada al estado sedentario —— se estableció una dieta con elementos básicos. En algunas comunidades lo fueron las raíces, tales como, la papa y el camote. En otras por lo general, uno de los cereales, trigo, arroz, maíz y, en menor grado, cebada, centeno, avena y mijo. De esta manera, el maíz fué y sigue siendo el alimento primario de un gran número de núcleos humanos en América y Africa.

La falta de una alimentación adecuada en tiempos pasados, por lo menos desde nuestro punto de vista actual, se puede justificar, ya que la tecnología, los adelantos científicos e industriales eran rudimentarios en el mundo entero, y en el caso específico de la desnutrición, esta se daba en su sentido estricto por carencia o insuficiencia de alimentos. Lo anterior no significa que toda la humanidad padeciera desnutrición; pero sí resalta el hecho de que la desnutrición se presenta en grupos sociales definidos como son: poblaciones rurales, grupos étnicos relegados y núcleos de familias que viven en hacinamientos en las grandes ciudades, notandose que en estos asentamientos humanos, los recursos económicos y la cultura son mínimos, restandoseles por lo tanto, la búsqueda de alternativas para mejorar su alimentación.

La desnutrición, que afecta alrededor de 300 millones de niños en el mundo, a temprana edad produce un severo retraso en el desarrollo físico, reduce la capacidad craneana y el tamaño del cerebro, como consecuencia, el desarrollo mental y biológico de las personas no llega a ser completamente normal.

Por ser los cereales elementos básicos en la alimentación de diversas sociedades, y ya que el contenido de proteínas que presentan es pobre y a la vez de baja calidad, en numerosas investigaciones sobre desnutrición se utilizan los mismos para desarrollar modelos naturales de estudio. Complementar la información de estos modelos basados en cereales es de suma importancia ya que al tener una información mas detallada, resultará mas adecuado su manejo.

México, país con una gran variedad de recursos naturales y por lo tanto potencialmente rico, enfrenta un grave problema: la nutrición de sus habitantes. La dieta básica del mexicano tiene como elemento principal al maíz, y lo es no tanto como componente alternativo, o por su bajo costo, sino por herencia de la cultura mexica, raíz principal de su origen. Realizar estudios sobre los elementos de la dieta del mexicano, en este caso el maíz, en lo que concierne a su valor nutritivo; a sus deficiencias; a los trastornos que produce, y a las alternativas que se propongan para la solución a los problemas que deriven de la misma, es tarea que lleva implícita la prioridad y la importancia para llevarse a cabo.

GENERALIDADES.

NUTRICION :

Uno de los aspectos más notables acerca de la nutrición, tan simple y que pocas veces se percibe, es el hecho de que no existe una dieta ideal. De tal forma que cualquiera de la gran variedad de dietas compuestas de alimentos cultivados que se han consumido en grandes cantidades necesarias para satisfacer el hambre a través de la historia de la humanidad y en el mundo entero, proporciona todos los requerimientos nutricionales completos que el hombre necesita para su crecimiento normal, y para la continuidad de su especie (1). En términos generales podemos decir lo siguiente : cada ser vivo ha de tomar del medio exterior los nutrimentos indispensables para disponer de sus propios materiales y de la energía que le permita crecer y funcionar, de acuerdo a su identidad biológica. El agua y el oxígeno son de una manera directa o indirecta indispensables para todo lo que vive. Así, a las plantas: los minerales, derivados nitrogenados (amoníaco, nitratos y nitritos), potasa, fosfatos, el gas carbónico del aire y la energía de la luz solar les bastan para elaborar los azúcares y las grasas necesarias para su funcionamiento.

En cambio, los animales necesitan la energía en forma de moléculas más elaboradas (carbohidratos, grasas) y el nitrógeno en forma de proteínas, las cuales, por la acción de las enzimas del jugo gástrico liberan los aminoácidos en el organismo, proporcionando los elementos para su nutrición (2).

En el sentido más estricto, la nutrición es un proceso y puede definirse como aquel mediante el cual el organismo --

utiliza el alimento. De ésta manera, el estado nutricional, es - el estado de organismo que resulta de dicho proceso y es una consecuencia del equilibrio entre el aporte y el consumo de nutrientes (1). Pero tomar una definición estricta sobre la nutrición, elimina del marco conceptual de estudio, diversos factores que - deben tomarse en cuenta, por lo tanto una definición mas completa es la que propone el Consejo de Alimentos y Nutrición de la - Asociación Medica Estadounidense: "Nutrición es la ciencia que - se ocupa de los alimentos; los nutrientes y las otras substancias que aquellos contienen; su acción, su interacción y su balance en relación con la salud y la enfermedad, así como de los procesos por medio de los cuales el organismo ingiere, digiere, absorbe, transporta, utiliza y excreta las substancias alimenticias" (3). Además, la ciencia de la nutrición debe ocuparse de - los aspectos sociales, económicos, culturales y psicológicos relacionados con los alimentos y la alimentación.

ALIMENTOS Y CULTURA :

Es probable que el hombre en un principio, se alimentara con hojas, frutas, moras, raíces, nueces y cortezas. la caza apareció mucho tiempo después con el fin de obtener la piel - de los animales y nutrientes, y posiblemente el cultivo de granos no apareció en el medio oriente sino hasta 9000 años a.c. - aproximadamente (4), después de ésto y con el establecimiento de las civilizaciones, aparecieron diversas dietas de acuerdo a las culturas imperantes.

La mayoría de los hombres, al igual que muchos animales, son omnívoros, pero gran parte de la población es práctica-

mente vegetariana por necesidad o por voluntad propia. Ninguna - persona o grupo consume todo el material ingerible que se encuentra a su disposición. La clasificación de las substancias ingeribles en alimenticias y no alimenticias ha sido resultado de multiples factores sociales, religiosos y económicos, los cuales -- conforman patrones culturales que al ser transmitidos de generación en generación y aprendidos desde la infancia forman hábitos alimenticios que en un momento dado son muy resistentes al cambio. Lo que ha originado que los alimentos se clasifiquen en - - (1, 3):

- Superalimentos culturales.
- Alimentos de lujo.
- Alimentos relacionados con la imagen corporal.
- Alimentos mágicos por semejanza.
- Alimentos para grupos fisiológicos.

Superalimentos Culturales. Toda cultura posee por lo menos, uno de estos alimentos, que constituye la fuente básica de energía. Si se trata de un cereal o grano, por lo general se muele y blanquea demasiado (harina de maíz o trigo, arroz). Hay que notar - que estos alimentos tienen un valor emotivo especial y que en algunas culturas se les llega a considerar divinos.

Alimentos de Lujo. Ricos en proteínas. En algunas culturas se -- consumen solo en fiestas y ceremonias, ya que por lo general son muy caros.

Alimentos relacionados con la imagén corporal. En algunos sistemas filosóficos de la India, el cercano Oriente y América Latina,

la fisiología del organismo se clasifica en humores, especialmente caliente y frío. Así, los alimentos y las clasificaciones de las enfermedades se clasifican en este mismo sentido. Por ejemplo: en la India, la diarrea es una enfermedad caliente, la leche también es un alimento caliente, por lo tanto, la madre considera peligroso amamantar a su hijo cuando tiene diarrea o se está recuperando de ella.

Alimentos Mágicos por Semejanza. Esto se debe a la relación entre el aspecto que presenta el alimento y el órgano que se cree que afecta, por ejemplo: existe la creencia de que al comer nueces se alimenta el cerebro, y esto se debe a la semejanza de las circonvoluciones que presenta la nuez con dicho órgano.

Alimentos para Grupos Fisiológicos. Por lo regular se restringen a ciertos grupos, tales como: ancianos y mujeres embarazadas.

Casi siempre los alimentos prohibidos son nutritivos, por ejemplo: el pescado, huevo y carne.

ASPECTO NUTRICIONAL EN MEXICO.

México vive en medio de una profunda crisis en la producción de alimentos y las soluciones no se presentarán a corto plazo, a pesar de los recursos derivados de los energéticos. Si a esto sumamos las enormes desigualdades en la distribución y el consumo de lo poco que se produce y de lo que se importa, los fenómenos de la alimentación y la nutrición adquieren una importancia de primer orden en una sociedad semidesnutrida como la nuestra.

Nuestro país presenta una gran variedad de culturas, las cuales en un momento dado, influyen en la dieta de la población. Estas diferencias se originan en las disimilitudes históricas, geográficas y culturales que distinguen a las distintas regiones del país.

La deficiencia nutricional o desnutrición presenta diversos grados de intensidad, puede ser leve o intensa. La desnutrición primaria —— no debida a enfermedad previa —— no afecta a individuos aislados sino a comunidades enteras, por lo tanto, es un problema colectivo, además, de grave por su significado y consecuencias. ¿Que país con un alto grado de desarrollo científico, tecnológico y cultural, presenta una población desnutrida? (6).

La desnutrición primaria es mucho más frecuente y grave en los niños de menos de 3 años de edad y en las madres embarazadas y lactantes. Esto se debe al aumento en los niveles de nutrientes que necesita el organismo en esos períodos, que no se -

satisfacen debido a tabúes que limitan la ingestión de alimentos en estos grupos, y en algunas ocasiones al alto costo de los mismos (recuerdese la clasificación anterior de alimentos)(7).

El niño escolar (6 a 10 años de edad) y el adolescente ocupan un lugar intermedio en la escala de frecuencia y gravedad de la desnutrición. Con esto, no se pretende decir que el adulto, el escolar o el adolescente no se desnutren, sino unicamente que la desnutrición primaria es más común y severa en los niños pequeños, en las embarazadas y en las lactantes.

La desnutrición es mas frecuente y grave en las poblaciones rurales que en las urbanas, aproximadamente en una relación de 2:1 (7). Así, además de la elevada mortalidad infantil a que da lugar, la desnutrición expresa sus consecuencias en el deterioro del crecimiento y el desarrollo tanto físico como mental, de los individuos. Algunos indicadores sencillos de estos procesos, como el peso y la talla, resultan muy demostrativos. De esta manera, mientras en los países desarrollados solo el 3% de los recien nacidos son de bajo peso, en México el promedio es de 8%, pero se calcula que en las zonas rurales dicho promedio es de 17% y que en algunas localidades 40% de los niños presentan bajo peso al nacer (6). La gran mayoría de estos casos obedece a que la desnutrición comienza con una madre gestante también desnutrida. Esto es debido al tipo de dieta consumida, y esta a su vez, se explica por la pobreza de recursos e información que prevalece en el campo desde hace muchos siglos. Quienes sobreviven a un deficiente desarrollo iniciado desde la gestación, dificil-

mente se recuperan durante las fases subsiguientes (8). Un documento elaborado por CONACYT, señala que solo el 22% de los niños menores de 4 años en las zonas rurales y el 40% en las urbanas - tienen peso y estatura normales (6).

Mientras en los países desarrollados la tendencia secular de la estatura promedio va en aumento, los sectores marginados de México no solo permanecen estacionarios sino que, en algunos casos, muestran una evolución hacia la disminución de estatura. En países como Holanda y los Estados Unidos se ha logrado, en 70 años aumentar el promedio de estatura de los niños de 11 - años, entre 11 y 17 cm.. En cambio, los niños de la clase media mexicana han tenido, en 50 años, incrementos de 1 cm. a los 5 -- años, 4 a los diez años, 4.5 a los once y 6 cm. a los catorce -- años de edad. los niños del medio rural y de las ciudades perdidas no han tenido en esé período, ningun incremento en la estatura promedio (6).

Estos parámetros, peso y estatura, nos indican de una manera muy general, los cambios debidos a la desnutrición. Pero estas deficiencias de orden biológico nos llevan a otros problemas de mayor importancia: la desnutrición causa también retraso intelectual y social, apatía y falta de interés, dificultades en el aprendizaje, etc.

Ahora bien, el retraso en el desarrollo intelectual y social es especialmente grave si se toma en cuenta que la especie humana basa su supervivencia y progreso precisamente en su - capacidad intelectual y social. Si esto lo aplicamos a la socie-

dad mexicana, la capacidad para establecer un país con un nivel de vida más alto en todos los aspectos, se ve cada día mas lejana.

A N T E C E D E N T E S

DESNUTRICION Y CEREBRO.

Antes de estudiar los efectos de la desnutrición temprana en el cerebro humano, se determinó el patrón normal del desarrollo celular. Para ello se examinaron los cerebros de niños muertos en accidentes, con el fin de definir el contenido de ADN (ácido desoxirribonucleico) y conocer el número de celulas que tiene el cerebro de un niño normal.

Los datos indicaron que el número de celulas cerebrales llegaba al máximo alrededor del año y medio de edad (9, 10). Además, los experimentos con animales demostraron que existen tres períodos distintos de desarrollo celular del cerebro: el primero tiene lugar antes del nacimiento, se caracteriza por una rápida proliferación de las células (hiperplasia); en el segundo, que va del nacimiento a los dieciocho meses, disminuye progresivamente la proliferación y hay un incremento en el tamaño de las células (hiperplasia con hipertrofia concomitante); el tercer período, de los dieciocho meses a los tres años, se caracteriza unicamente por el aumento en el tamaño de las células, sin que se incremente su número (hipertrofia) (10).

Estudios posteriores indicaron que el primer período consta de dos fases: en la primera se da un rápido aumento del número de neuronas, que llega al máximo aproximadamente a las 26 semanas de la gestación; durante la segunda hay un aumento en el número de neuroglia, o células de apoyo, que alcanzan su mayor proliferación en el momento del nacimiento (10, 11).

Por lo tanto, el proceso de crecimiento del cerebro humano podría definirse como una progresión de desarrollos cere-

brales. Primero, las neuronas se dividen rapidamente y aumentan en número, después las células gliales llegan a su tasa máxima de división, finalmente, las células empiezan a aumentar de tamaño, a medida que la mielina se deposita y las terminaciones nerviosas se desarrollan y ramifican, creandose la última red de conexiones de neuroejes, hasta conformar un cerebro maduro (9).

Aunque hay que establecer que el desarrollo cerebral presenta variación de acuerdo a las diferentes especies que se pretenden estudiar en un momento dado. Ya que el tiempo durante el cual se lleva a cabo el crecimiento del cerebro, cuando las células estan proliferándose activamente, se encuentra bajo control genético. De esta manera, las variaciones son grandes en diferentes especies, por ejemplo: en el cerebro de rata, la división celular termina aproximadamente a los 21 días postnatales; en el cobayo hay muy poca división celular después del nacimiento; en contraste, en el cerebro humano, la división celular continua a través del primer año de vida (10, 11). De esto se desprende que los efectos de la desnutrición en el desarrollo cerebral, son tanto más severos cuanto más joven es el cerebro del individuo (9).

Investigaciones llevadas a cabo en Chile a principios de los años 70 (12), con cerebros de niños muertos por grave desnutrición (el marasmo infantil es la primera forma de desnutrición), mostraron que el número de células cerebrales de estos niños era menor del normal. Esta disminución ocurría en todas las zonas examinadas y era de magnitud similar a la disminución de células que se presenta en el cerebro de animales que sufren gra

ve desnutrición durante el período neonatal. Además, haciendo de nuevo un paralelo entre los resultados obtenidos con niños y animales, se encontro que el depósito de mielina y la cantidad de - ramificaciones dentríticas eran menores en ambos casos (10).

En numerosas investigaciones en ratas, se ha estudiado el efecto de la desnutrición sobre el Sistema Nervioso Central - (SNC). La desnutrición ya sea causada por restricción de alimentos y/o restricción proteica en las primeras etapas de la vida, causa retardo en el crecimiento del cerebro, ya que este órgano - al igual que todos los tejidos necesita de aminoácidos, vitami-- nas, minerales, substratos de energía y ácidos grasos para construir y mantener sus 10^{10} neuronas y sus 10^{11} células de neuro-- glia —— astrocitos, oligodendrocitos, células de microglia y células ependimarias (11).

De esta manera, la desnutrición se refleja en este órgano en forma notoria en lo siguiente: reducción en los contenidos de ADN, ARN (ácido ribonucleico) y Proteínas (9-12, 14-16, - 54); retardo en el establecimiento de contactos sinápticos (19-24), encontrandose de tal modo alteraciones de la memoria y comportamiento entre muchas otras (30-46, 54).

MEDICION DE ACIDOS NUCLEICOS Y PROTEINAS.

La medición de ADN, para calcular el número de células cerebrales después de la desnutrición fué iniciado por Winick y Noble (10, 11).

El uso de los niveles de ADN para indicar el número - de células en un tejido asume lo siguiente: a) La cantidad de --

ADN, en cada célula diploide es constante para todas las células; b) Hay muy pocas células poliploides en el cerebro; c) El método empleado es seguro y no es influenciado por otros componentes.

Winick, hace uso de 6.2 pg de ADN por núcleo celular - en rata y de acuerdo a los promedios de un número de tejidos (11). En cuanto a las células poliploides en el cerebro, Heller y Elliot encontraron muy pocas en diferentes regiones del cerebro (10).

Las mediciones de ARN y Proteínas, usadas ordinariamente en combinación con la medición de ADN, presentan un problema, ya que el procedimiento de su extracción bioquímica de cerebros - desnutridos o normales no permite distinguir entre neuronas o células gliales. Una deficiencia de ADN puede indicar un bajo número de células, pero no indica cuales células estan faltando. Similarmente, bajos niveles de la relación ARN/Proteínas, en forma general, puede indicar una baja en la actividad metabólica (síntesis de proteínas principalmente) (11).

Sin embargo, aunque estos parámetros no definen que tipo de células son las que se ven afectadas en el SNC, el usar animales desnutridos puede dar información sobre los cambios producidos en el cerebro al determinar los niveles de los neurotransmisores — en este trabajo, la serotonina (5-HT) —; ya que los - neurotransmisores y las enzimas involucradas en el metabolismo -- del cerebro son importantes indicadores químicos de estructura -- por dos razones : la primera, determinando los niveles de transmisores puede darse información acerca de la diferenciación funcional de poblaciones neuroquímicamente específicas de neuronas o axones terminales en una región anatómica dada (10, 11). Usada en combina

ción con otras técnicas, por ejemplo microscopía electrónica las mediciones de diversas substancias transmisoras en una región dada, puede ayudar a determinar si un punto específico de neuronas se alteró por el tratamiento o por un defecto generalizado no específico. En segundo lugar, es obvio que un gran procedimiento de trabajo fué hecho combinando desnutrición y mediciones de uno o más neurotransmisores o enzimas relacionadas. Con la incrementada sofisticación y miniaturización de los métodos, es claro que la medición de neurotransmisores jugará un mejor papel en futuras investigaciones llevadas a cabo sobre esta cuestión (11).

La metodología sobre neurotransmisores o cuantificación de enzimas ofrece ventajas sobre otros métodos, ya que tienen un alto grado de especificidad, derivado de estudios sobre estructuras moleculares, y aportan resultados cuantitativos. Este último punto, es de gran utilidad en este trabajo; por la sutíl naturaleza de los déficit después de la desnutrición aplicada a los animales de experimentación. De aquí la importancia de la medición de serotonina (5-HT) y del ácido 5-hidroxi-indolacetico (5-HIAA).

MODELO DE ESTUDIO

La malnutrición proteíco-calórica en el humano se expresa durante el embarazo con un bajo desarrollo del feto y de la placenta, y durante el periodo postnatal con los sindromes de kwashiorkor y marasmo (10, 11).

De esta manera, hay condiciones bien establecidas de malnutrición humana que ocurren en núcleos definidos de ciertas poblaciones, en el tiempo de vida cuando el desarrollo del cere-

bro toma lugar activamente. Por consecuencia, muchos estudios -- clínicos y en la mayoría de los trabajos en base a modelos con -- animales experimentales que tratan de evaluar los efectos de la - malnutrición sobre el cerebro estan concentrados en los períodos prenatal y principio del postnatal (9, 14-28, 46, 53).

Al llevarse a cabo estudios sobre desnutrición deben tomarse en cuenta las siguientes consideraciones: a) el kwashiorkor (malnutrición proteíca) y el marasmo (insuficiencia proteíco calórica), difieren considerablemente en sus rasgos clínicos y bioquímicos, lo cual permite diferenciar estos dos síndromes al evaluar los efectos de malnutrición postnatal en el desarrollo del cere-- bro humano; b) el modelo animal de malnutrición postnatal, debe - también diferenciar claramente entre kwashiorkor y el marasmo; y c) al efectuar estudios experimentales de los efectos de la malnutrición sobre el cerebro es necesario considerar que los cerebros de diferentes especies muestran su rango máximo de desarrollo a - diferentes tiempos en relación al nacimiento.

Tomando en cuenta lo anterior, se han utilizado diferentes animales experimentales tales como perros, ratas y monos para llevar a cabo estudios sobre desnutrición y desarrollo cerebral - (11). De estos animales; la rata presenta una ventaja para su uso como animal de investigación en estos estudios, ya que en las primeras etapas de su vida postnatal, requiere el mismo patrón de -- aminoácidos que el niño (12).

Los primeros modelos de desnutrición, con la rata como animal experimental fueron propuestos por Winick, (10,11), en los

cuales la desnutrición postnatal se lograba al aumentar el número de crias que la madre alimentaba normalmente de ocho a 16 ó 18 - neonatos.

Posteriormente, los modelos de desnutrición en la etapa de postlactancia se desarrollaron en base a dieta, de caseína, en las cuales se variaba la proporción de ésta, trabajando con niveles de 8%, 16% y 25% de caseína (9).

Como producto de lo anterior, en los últimos años se - han reportado trabajos sobre la relación existente entre la nutrición y los sistemas de neurotransmisión. Destacandose entre ellos los estudios que tratan sobre el desarrollo normal de las células serotoninérgicas en el SNC debido a la importancia que tiene la - serotonina (5-HT), como elemento participante en la neurotransmisión, factores de crecimiento, ciclos de sueño, sistemas hormonales, sensibilidad al dolor, aprendizaje y memoria (14-18, 27,33, 42, 54).

En general, se ha determinado la actividad de la enzima triptófano hidroxilasa (14-24), los niveles de 5-HT y del ácido - 5-hidroxi-indolacético (20, 22, 24), la actividad de monoamino-oxidasa, la capacidad de almacenamiento de 5-HT por fracciones sinaptosonales (21), la liberación específica por estímulos despolarizantes (28, 32), así como la determinación del número de receptores a serotonina (46).

Se demostró, que estos parámetros, se incrementan en relación con la edad durante el desarrollo postnatal de los animales de experimentación (14-28, 46, 53). Así mismo, estos parámetros -

se modifican por una deficiencia nutricional de acuerdo a los estudios realizados bajo diferentes modelos de desnutrición (34-36, 38, 40, 43, 46).

Sin embargo recientemente se ha desarrollado un modelo de desnutrición que consiste en alimentar a ratas recién destetadas durante 6 semanas con una dieta hipoproteíca a base de maíz - (31, 34), cuya proteína es deficiente en los aminoácidos lisina y triptófano (29), éste último precusor de la 5-HT (32).

Con este modelo se ha demostrado en forma indirecta una disminución en la síntesis y degradación de 5-HT (31, 34), una reducción en los niveles de 5-HT paralelo a una deficiencia en el - aporte de triptófano (20, 22), así como una reducida capacidad de las células serotoninérgicas para responder en forma adecuada a - un suplemento normal de triptófano por vía intraperitoneal (34).- Del mismo modo se han estudiado algunos mecanismos de transporte que regulan la disponibilidad del triptófano para ser utilizado - por la neurona serotoninérgica en el SNC (23, 32, 34).

HIPOTESIS.

Si el período de hiperplasia (división neuronal) en rata termina antes del destete (21-23 días de edad), y los procesos de maduración, crecimiento y mielinización continuan después de éste, entonces, una dieta deficiente en proteínas y a base de maíz aplicada después del destete, causara alteraciones a la población celular y a los procesos de maduración, lo cual se reflejará en el contenido de ácidos nucleicos, proteínas, y niveles de 5-HT y 5-HIAA.

OBJETIVO GENERAL.

Caracterizar los efectos de la malnutrición proteíca y la restricción de triptófano y lisina sobre los niveles de ácidos nucleicos y 5-HT en cerebro de rata.

Objetivos Particulares:

Establecer los efectos de una dieta deficiente en proteínas (8%), basada en alimento para roedores, sobre el peso corporal y los niveles de proteínas, ácidos nucleicos, 5-HT y 5-HIAA, en cuatro regiones del cerebro de rata: cerebelo, tallo cerebral, diencéfalo y telencéfalo.

Señalar los efectos de una dieta a base de maíz (8% de proteínas)- sobre el peso corporal y los niveles de proteínas, ácidos nucleicos, 5-HT y 5-HIAA, en cuatro regiones del cerebro de rata: cerebelo, tallo cerebral, diencéfalo y telencéfalo.

P A R T E E X P E R I M E N T A L

MATERIAL Y METODOS.

Para llevar a cabo este estudio, se utilizaron 21 ratas - machos de la cepa Sprague Dawley, recién destetadas (21 a 23 días), las cuales se colocaron en jaulas individuales marcadas convenientemente y se mantuvieron en condiciones de bioterio: 12 horas de luz por 12 horas de obscuridad: 22 °C de temperatura y 45 a 50% de humedad relativa ambiental.

Los animales se mantuvieron en ayuno durante 24 horas antes de iniciar la alimentación con la dieta correspondiente con objeto de homogeneizar el estado de los mismos.

El primer día se pesaron las ratas con el fin de distribuirlas de la mejor manera para formar los lotes lo más parejo posible, entre un peso promedio de 64 a 66 gramos.

Se formaron 3 grupos de 7 animales cada uno, los cuales - fueron alimentados con las diferentes dietas y agua ad libitum. El estudio se realizó durante 6 semanas. El consumo de alimento y el peso de cada uno de los animales fueron registrados cada 72 horas, durante las primeras cuatro semanas.

Las ratas se alimentaron con las siguientes dietas:

GRUPO I.- Dieta control (23% de proteínas)

GRUPO II.- Dieta hipoproteíca (8% de proteínas)

GRUPO III.- Dieta a base de maíz (8% de proteínas).

Para la elaboración de las dietas de los grupos I y II, se utilizó alimento para roedores (Anderson Clayton). La dieta - del grupo III se elaboró con harina de maíz (Maseca), que se obtu

vo de un mercado de la ciudad (tabla 1).

El análisis aproximado de las materias primas se realizó siguiendo los métodos descritos por el AOAC (Association of Official Agricultural Chemist, methods 2.05, 7.003, 7.010, 7.040, - 7.053) (55), el cual consiste en las siguientes determinaciones:

Humedad

Extracto etéreo

Fibra cruda

Cenizas

Proteínas

Carbohidratos (obtenidos por diferencia)

Por medio de cálculos basados en los datos obtenidos del análisis químico; se determinaron las proporciones de la materia - prima para obtener las cantidades adecuadas de cada una de las dietas. El análisis químico de las dietas se muestra en la tabla 2.

Al final de la sexta semana, se decapitaron los animales para obtener los encéfalos. Los cuales se dividieron en cuatro regiones: Región A (cerebelo); Región B (tallo cerebral); Región C (diencéfalo); Región D (telencéfalo). Se hicieron homogeneizados - de cada una de las cuatro regiones con butanol ácido: se centrifugaron y se separó el sobrenadante para la determinación de 5-HT y 5HIAA de acuerdo al método espectrofluorométrico de Curzon y Col - (50); en el precipitado se determinaron ADN, ARN, y Proteínas de acuerdo a los métodos de Burton y Col (47), Dishe y Col (48), y - Lowry y Col (49) respectivamente.

TABLA 1

COMPOSICION DE LAS DIETAS

(g/100 g. dieta)

Componentes	MAIZ	HIPOPROTEICA	CONTROL
Harina de maíz (maseca)	86.0		
Alimento para roedores (A.C.)		34.04	98.0
Aceite	2.0	3.13	2.0
Glucosa		19.00	
Sacarosa		20.1	
Dextrina		12.67	
Vitaminas	1.0	1.0	
Minerales	2.1	1.0	
Celulosa	8.9	9.06	
% de proteínas	8	8	23
Kcal/100 g.	346.5	350.46	350

TABLA 2

ANALISIS QUIMICO
(g/100 g. muestra)

	MATERIAS PRIMAS			DIETAS	
	MASECA	A.C.*	MAIZ	8%	CONTROL
HUMEDAD	5.46	2.5	8.0	5.0	6.4
CENIZAS	1.75	8.1	3.4	4.1	8.5
EXTRACTO ETEREO	4.0	2.6	5.8	4.1	4.4
FIBRA CRUDA	1.9	5.9	7.3	6.6	6.6
PROTEINAS	8.4	25.6	8.6	8.3	22.8
CARBOHIDRATOS	78.49	55.3	66.9	71.9	51.3

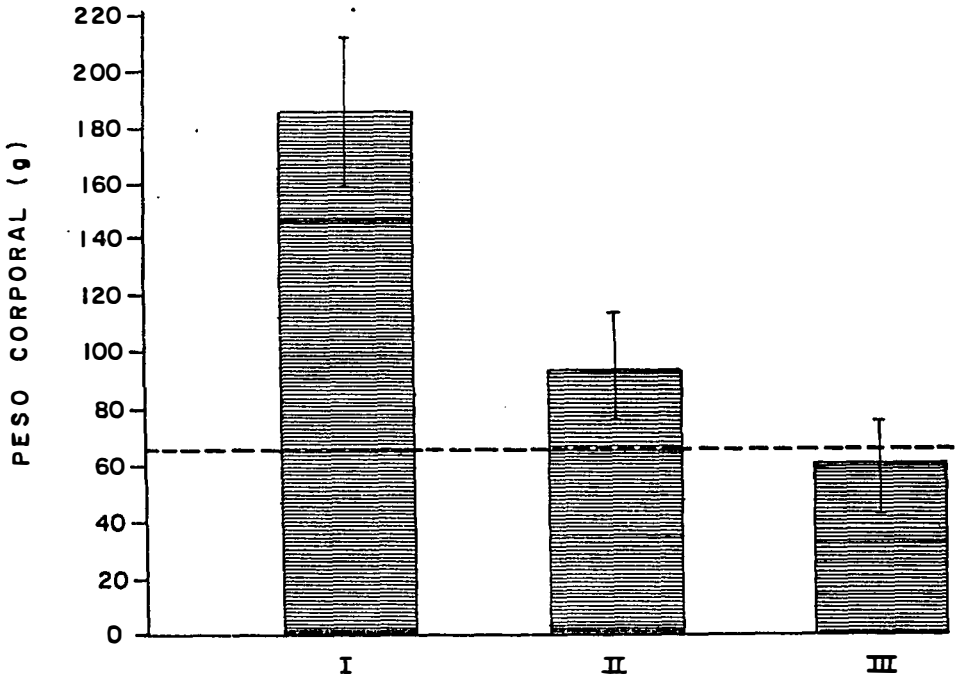
* Alimento para roedores
(Anderson & Clayton)

RESULTADOS.

El peso corporal de los animales sujetos a cada una de las dietas se afectó de manera diferente, ya que inicialmente el promedio fué de 64-66 g, y al final de las seis semanas del estudio, los grupos mostraron el siguiente incremento de peso: grupo I, aproximadamente un 200%; 50% el grupo II, y el III conservó el mismo peso (GRAFICA 1). Sin embargo, tanto el peso del encéfalo como cada una de las regiones estudiadas, no se vió afectada (GRAFICA 2).

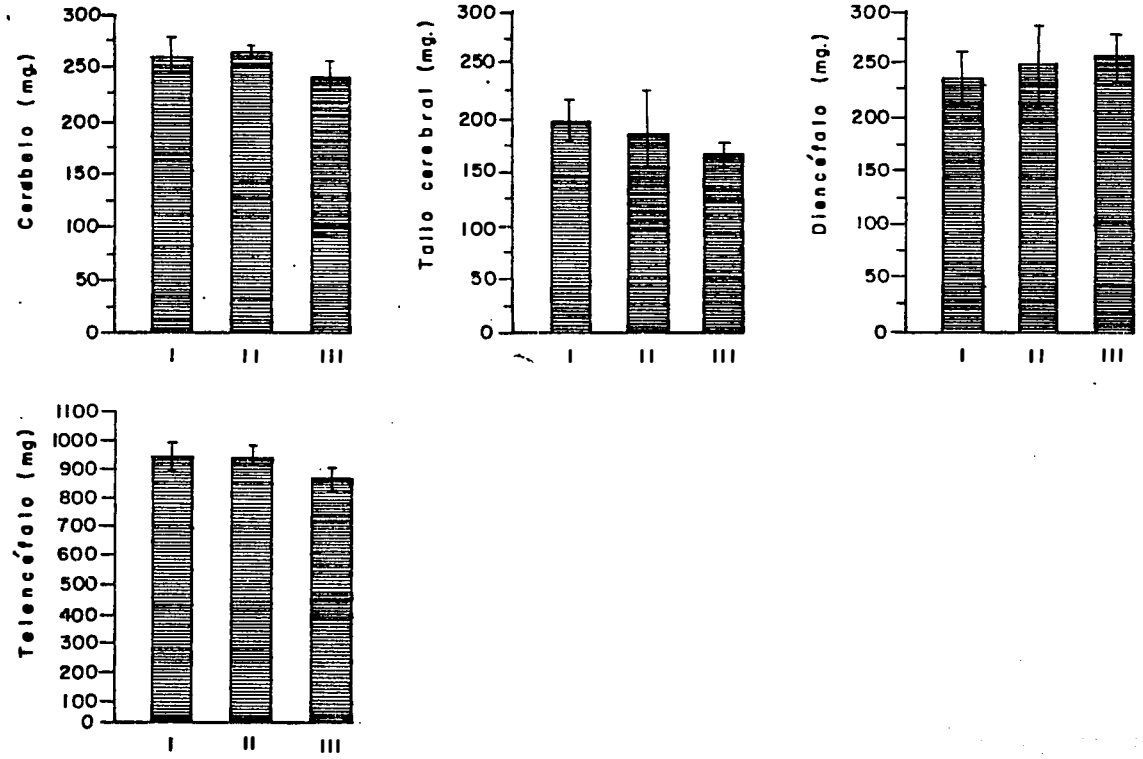
En lo referente a los contenidos de ácidos nucleícos (ADN y ARN), en cada una de las regiones estudiadas — cerebelo, tallo cerebral, diencéfalo y telencéfalo — bajo las diferentes condiciones dietéticas, se observó una disminución de ADN en el grupo III en relación a los grupos I y II, en tallo cerebral ($p < 0.001$), mientras que el ARN disminuyó significativamente en el grupo III, tanto en cerebelo como en tallo cerebral cuando se comparó con los grupos I y II ($p < 0.001$). Sin embargo, en diencéfalo y telencéfalo no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos (Tabla 3).

Cuando se analizaron los resultados del contenido de proteínas en las diferentes regiones estudiadas en cada grupo, se observó que el grupo III en relación al I; mostró un contenido menor en tres de las regiones estudiadas: cerebelo, tallo cerebral y telencéfalo ($p < 0.001$). Mientras que en relación al grupo II solo se observó deficiencia en el telencéfalo ($p < 0.02$). En cuanto al grupo I vs II, se observaron diferencias solo en el tallo cerebral y telencéfalo ($p < 0.05$ y $p < 0.01$ respectivamente). En diencéfalo los tres grupos se comportaron similarmente (Tabla 3).



Grafica 1 PESO CORPORAL DE LOS ANIMALES SUJETOS A LAS DIFERENTES DIETAS AL FINAL DEL ESTUDIO.

I = GRUPO CONTROL.
II = GRUPO HIPOPROTEICO.
III = GRUPO MAIZ.
I = ERROR ESTANDAR
------= PESO INICIAL PROMEDIO



Grafica 2 PESO de las regiones estudiadas de las ratas sujetas a las dietas: I= Control; II=Hipoproteica; III = Maiz

I ERROR ESTANDAR

En cuanto a los contenidos de serotonina (5-HT) y ácido 5 hidroxi-indolacético, (5-HIAA): la 5-HT disminuyó significativamente en el grupo III en relación al I en las cuatro regiones estudiadas, la diferencia fué más significativa en tallo cerebral, diencéfalo y telencéfalo ($p < 0.001$) que en cerebelo ($p < 0.05$); en relación al grupo II todas las regiones mostraron diferencias significativas ($p < 0.001$). Los grupos I vs II solo mostraron diferencias significativas en tallo cerebral ($p < 0.05$) (Tabla 4).

El contenido de 5-HIAA disminuyó significativamente en el grupo III en relación al I sólo en tallo cerebral y telencéfalo ($p < 0.001$); en relación al II, presentó diferencias significativas en diencéfalo ($p < 0.05$), cerebelo y telencéfalo ($p < 0.001$), mientras que en tallo cerebral no hubo diferencia significativa.- En el grupo I en relación al II, solo se presentaron diferencias significativas en cerebelo y en tallo cerebral ($p < 0.001$ y - - $p < 0.05$ respectivamente) (Tabla 4).

TABLA 3

Contenido de ácidos nucleicos y proteínas en las cuatro regiones de cerebro de los animales sujetos a las diferentes dietas.

CEREBELO (mg/cerebelo)

		ADN	ARN	PROTEINAS
Grupos :	I-	1.006±0.035	0.743±0.030	12.708±0.647
	II-	0.871±0.045 n.s.	0.730±0.027 n.s.	11.291±2.069 n.s.
	III-	0.963±0.040 n.s., n.s.	0.614±0.059 a.a.	9.086±0.981 a, n.s.

TALLO CEREBRAL (mg/tallo cerebral)

Grupos	I-	0.138± 0.008	0.389± 0.023	9.250± 0.724
	II-	0.127± 0.001 n.s.	0.345± 0.011 n.s.	6.717± 1.003 b.
	III-	0.105± 0.002 a, b.	0.219± 0.015 a,a,	5.344± 0.609 a, n.s.

DIENCEFALO (mg/diencéfalo)

Grupos:	I- 0.165 ± 0.009	0.506 ± 0.030	10.917 ± 0.685
	II- 0.175 ± 0.008 n.s.	0.479 ± 0.084 n.s.	10.355 ± 1.727 n.s.
	III- 0.180 ± 0.005 n.s. n.s.	0.504 ± 0.025 n.s., n.s.	10.277 ± 0.912 n.s. n.s.

TELENCEFALO (mg/telencéfalo)

Grupos:	I- 0.639 ± 0.020	2.436 ± 0.118	69.106 ± 1.199
	II- 0.642 ± 0.003 n.s.	2.328 ± 0.071 n.s.	56.931 ± 3.15 b
	III- 0.615 ± 0.032 n.s., n.s.	2.135 ± 0.103 n.s., n.s.	45.638 ± 1.35 a, b.

La letra adjunto al contenido del grupo II, indica la significancia de los grupos I vs II; la --- primer letra que aparece adjunto al contenido del grupo III, indica la significancia de I vs III; y la segunda la significancia de II vs III.

Donde

a= $p<0.001$
b= $p<0.05$
ns= no significativo.

TABLA 4

Contenido de 5- HT y 5-HIAA en las cuatro regiones de cerebro de los animales sujetos a las diferentes dietas.

		5-HT (µg/región)	5-HIAA (µg/región)	5-HT/5-HIAA
CEREBELO				
Grupos:	I	104.91 ± 13.47	55.54 ± 7.36	2.10
	II	129.60 ± 4.80 b	136.00 ± 4.15 a	0.94 b
	III	55.54 ± 13.96 b, a.	47.28 ± 5.62 n.s., a.	0.44 b, n. s.
TALLO CEREBRAL				
Grupos:	I	563.18 ± 26.55	153.25 ± 21.85	4.10
	II	445.15 ± 37.15 b	96.00 ± 22.03 b	5.00 n.s.
	III	279.08 ± 17.79 a.a.	105.97 ± 8.95 a, n. s.	2.83 b, b.

CONTINUACION TABLA 4

DIENCEFALO

Grupos:	I	671.09 ± 40.06	231.44 ± 24.93	3.24
	II	749.42 ± 65.54 n.s	277.20 ± 6.23 n.s.	2.67 n.s.
	III	429.94 ± 24.85 a,a,	231.44 ± 18.83 n.s.,b.	2.20 b, n.s.

TELENCEFALO

Grupos:	I	1,250.00 ± 130.15	159.43 ± 18.83	8.20
	II	1,325.00 ± 112.80 n.s.	148.80 ± 12.70 n.s.	9.13 n.s.
	III	678.85 ± 37.74 a.a.	a98.30 ± 17.84 a.a.	2.19 a.a.

La letra adjunto al contenido del grupo II, indica la significancia de los grupos I vs II; la primer letra que aparece adjunto al contenido del grupo III, indica la significancia - de I vs. III; y la segunda la significancia de II vs III.

Donde :

a = p 0.001
b = p 0.05
n.s = no signifactivo.

ANALISIS DE RESULTADOS

DISCUSION.

El efecto de la dieta a base de maíz en los animales experimentales muestran severas deficiencias en lo que se refiere al desarrollo corporal en general. Los grupos I y II alimentados con proteína de buena calidad registran un aumento en base al peso inicial de 200 y 50% respectivamente. Estos resultados al compararse con el grupo III presentan un marcado contraste, debido a que este grupo no aumentó su peso inicial.

La dieta restringida en proteínas (grupo II), se utilizó como un control específico de la dieta a base de maíz, ya que al comparar ambas dietas que tienen la misma proporción de proteínas pero de diferente calidad, se obtuvieron valores de crecimiento diferente y ésto de acuerdo a los resultados obtenidos, hace más evidente la mala calidad de la proteína del maíz.

Los datos obtenidos en este trabajo presentan similitud con los estudios realizados por Morgane y Colaboradores (10), quien realizó estudios con dietas a base de caseína con contenidos de 25 y 8% de proteínas. Sin embargo muestran diferencias con lo descrito por Fernstrom y Hirsch (32), ya que ellos reportan que animales sujetos a dieta de maíz (8% de proteínas) durante seis semanas después del destete duplican su peso: y los animales de este estudio sujetos a las mismas condiciones mantienen su peso inicial.

Ahora bien, el parámetro anterior hace resaltar en forma visual y cuantitativa el efecto de una deficiencia nutricional. Sin embargo, los cambios son más profundos y a pesar de que los resultados muestran grandes diferencias en el peso corporal, se

pone de manifiesto la plasticidad del SNC al observar que en el peso de los encéfalos así como de las cuatro regiones estudiadas no se registran diferencias significativas. Estos datos concuerdan con los obtenidos por Morgane y Colaboradores (10), quienes reportan un peso similar entre los encéfalos de ratas alimentadas con diferente cantidad de proteínas en la dieta (25 y 8%), así como una cantidad similar de agua, variando solo el peso corporal de los animales, que al igual que en este estudio, solo aquellos con dietas restringidas en proteínas —— grupos II y III —— presentan una deficiencia en peso corporal.

Debe de tomarse en cuenta que los efectos de la desnutrición en el cerebro se manifiestan de acuerdo a las fases del crecimiento del mismo, en la cual se incide. Dicho de otra manera, y como señala Fernstrom (34), Morgane (10), Winick (11), y Wurtman (12): cuanto más temprano se inicie la desnutrición, más severos serán sus efectos.

En este trabajo, la desnutrición al iniciarse después del destete (21-23 días de edad), difícilmente afecta la división neuronal en cerebro de rata, ya que el período de hiperplasia de las células neuronales en las cuatro regiones estudiadas termina después del nacimiento: aproximadamente a los 14 días en tallo cerebral; 17 días en cerebelo; 21 días en telencéfalo, de acuerdo a los datos reportados por Winick (11), Wurtman (12) y Morgane (10).

Los resultados obtenidos en este trabajo en la concentración de ADN, muestran una disminución del mismo en solo una región del encéfalo: tallo cerebral. Sin embargo, las mediciones

de ADN no indican el tipo de células cuantificadas.

Al saber que los períodos de división neuronal ya terminaron (11), es posible pensar que las diferencias detectadas en la medición de ADN en tallo cerebral, implican una posible disminución en los procesos de maduración (ramificación dendrítica), y en el proceso de mielinización (acumulación de lípidos y proteínas), de acuerdo a Wurtman y Winick (11, 12).

Los resultados de las determinaciones de ácidos nucleicos y proteínas en cerebelo no muestran diferencias en cuanto a contenido de ADN entre los tres grupos, lo que resalta el hecho de que el tallo cerebral es una región más susceptible a los efectos de la desnutrición.

Las diferencias encontradas entre los grupos I y II en cerebelo, corresponden a ARN y proteínas (17.3 y 28.5% respectivamente). Por lo tanto los resultados indican que es en la síntesis de nuevos elementos donde se acentúan los cambios, y por ende el patrón de maduración es desigual en ambos grupos.

En cerebelo, el patrón celular encontrado en los grupos I y II, no muestra diferencias significativas en los contenidos de ácidos nucleícos y proteínas, señalandose de esta manera un comportamiento metabólico similar en ambos grupos, lo cual indica que si bien, el contenido proteico en las dietas es diferente no es lo suficientemente drástico como para alterar el metabolismo en esta región.

Como una posible explicación a lo anteriormente expresado, se puede pensar, que el aporte nutricional del organismo se canaliza al cerebro primordialmente, y después al cuerpo en gene-

ral, ya que se presentan pesos similares de encéfalo en animales sujetos a dietas con diferente aporte proteico (25 y 8%) (10), a la vez que; disminución del peso corporal en los animales sujetos a la dieta de 8% en contenido de proteínas.

El contenido de ADN y proteínas de los grupos II y III en cerebelo no es significativamente diferente, lo cual coincide con el aporte proteico de ambas dietas que es de 8%, del mismo modo que se presenta un peso similar de encéfalo con una reducción de peso corporal aún más drástica en los animales alimentados con la dieta a base de maíz.

De acuerdo a datos obtenidos de estudios realizados por Winick (11), en tallo cerebral termina la división neuronal aproximadamente a los 14 días de vida, después de esto hay un incremento en la relación proteína/ADN, como un índice de crecimiento de tamaño de las células. En los resultados de este trabajo se observa que el índice de proteína/ADN en el grupo I fué de 67, en el grupo II de 53, y en el grupo III de 51, lo que indica que en esta región la desnutrición además de afectar el número de células, disminuye el tamaño de las mismas.

Como se mencionó anteriormente, la restricción proteica no afectó al telencéfalo en cuanto a su población celular. Aunque sí se encontraron diferencias en el contenido de proteínas de los diferentes grupos: de acuerdo a datos reportados por Winick (11), la división neuronal en ratas termina en telencéfalo aproximadamente a los 21 días de edad, y después de esto, empiezan a acumularse lípidos y proteínas, lograndose el contenido total de proteínas en cerebro a los 99 días de edad. Ahora bien, los resulta-

dos obtenidos en este trabajo muestran una posible relación directa entre esa acumulación de proteínas y el contenido proteico de las dietas, ya que los animales fueron sacrificados a los 63 días de edad.

El contenido de proteínas en el telencéfalo en el grupo I difiere en un 17 y 34% de los grupos II y III respectivamente. Mientras que los resultados entre los grupos II y III, alimentados con un mismo porcentaje de proteínas de diferente calidad, muestran que el grupo III presenta una diferencia de 20% respecto al II, lo cual resalta que al momento de llevarse a cabo la determinación de proteínas se presentaban grandes diferencias en el contenido de la misma en telencéfalo, a pesar de que aún faltaban 36 días para que se completara el contenido total de proteínas en el mismo. Los resultados de este trabajo resaltan el hecho de que fué el grupo III, alimentado a base de maíz, el que presentó las más grandes deficiencias.

La determinación de 5-HT en cuatro regiones del encéfalo de los animales de este estudio, se hizo con el fin de relacionar la población celular con la actividad específica de las células de estas regiones. Ya que las mediciones de ADN por sí solas no hablan del tipo de células afectadas (12). De ésta manera, los resultados en la medición de ADN señalan una deficiencia en tallo cerebral entre los grupos estudiados, y al saber que en esta región se encuentran las células serotoninérgicas, en los núcleos de RAFE (11), era de esperar que las concentraciones de 5-HT fueran más bajas en esta zona en los grupos II y III en relación al I : los resultados muestran que los niveles de 5-HT en las cuatro

regiones del encéfalo fueron significativamente bajos en las ratas alimentadas con maíz comparadas con las restringidas de proteínas y con los controles.

Al considerar la relación de la población celular con la biosíntesis de 5-HT en tallo cerebral, es factible pensar que la disminución de ésta es debido al menor número de células, al bajo aporte del precursor triptóno en la dieta, así como al elevado contenido de los aminoácidos neutros (Leucina e Isoleucina), los cuales compiten con el triptófano por el mismo acarreador molecular para transportarse a través de la barrera hemato-encefálica (33).

En tres de la regiones estudiadas (cerebelo, diencéfalo y telencéfalo) el contenido de 5-HT se mostró más elevado en el grupo II respecto al I, de acuerdo a datos obtenidos por otros autores en condiciones similares de restricción (9, 35) quienes reportan que el aumento de 5-HT en tejido cerebral es debido a que en el animal desnutrido la fracción libre del triptófano aumenta en relación con aquella que va unida a la albúmina y, de esta manera aumenta la disponibilidad de sustrato cerebral para la síntesis de 5-HT.

Por otro lado FERNSTROM y WURTMAN (57), han demostrado que la ingestión de carbohidratos puede causar un incremento de 5-HT en el cerebro. Así, el hecho de que la dieta restringida en proteínas en el presente estudio tuvo un mayor contenido de carbohidratos (72%) que la dieta de maíz (67%), podría tambien explicar por qué los niveles de 5-HT quedaron en un nivel más alto en el grupo II: el más alto nivel de carbohidratos en la dieta res-

tringida podría actuar para incrementar la secresión de insulina, la cual debería en turno actuar para definir los niveles en plasma de los aminoácidos neutros.

Hay que hacer notar que las relaciones de 5-HT/5-HIAA en las diferentes regiones estudiadas de los animales alimentados - con dieta de maíz se mostraron disminuidos, lo cual indicaría un incremento del metabolismo de 5-HT limitado solamente por la disponibilidad del precursor; FERNSTROM (34) demostró que la inyección de triptófano a las ratas alimentadas con maíz elevó tanto los niveles como la velocidad de síntesis de 5-HT (32), lo que - sugiere que dichos animales retienen la capacidad de síntesis del neurotransmisor.

CONCLUSIONES.

a) El porcentaje de crecimiento corporal es negativo en los animales alimentados a base de maíz.

b) Los animales del grupo hipoproteico presentaron niveles de 5-HT más altos que el grupo control en tres regiones: cerebelo, diencéfalo y telencéfalo.

c) El grupo de los animales alimentados con dieta a base de maíz mostró los niveles mas bajos de 5-HT en todas las regiones estudiadas.

d) El tallo cerebral resulta la región más afectada en población celular y niveles de 5-HT y 5-HIAA.

e) El modelo de desnutrición propuesto por Fernstrom y Col. es reproducible bajo las condiciones de este trabajo.

f) La alimentación a base de maíz afecta seriamente la población celular y liberación de neurotransmisores (5-HT) aún cuando sea aplicada en la etapa de maduración de S.N.C. en rata.

RECOMENDACIONES.

Debido a los resultados obtenidos en este trabajo en los animales alimentados con dieta a base de maíz, se recomienda ampliar los estudios en la etapa de postlactancia con modelos de desnutrición basados en este mismo cereal. Y a la vez, tratar de interpolar los datos obtenidos con los modelos de estudio en base a maíz con los seres humanos, ya que un gran número de personas en México basa su alimentación en este cereal.

BIBLIOGRAFIA.

1.- Mc Laren, Donald S. : La nutrición y sus trastornos.
Edit. El manual moderno 3º Ed. pp. 1-52 México, D.F. 1983

2.- Ville, Claude A. : Biología.
Edit. Interamericana 7º Ed. pp. 110-200 México, D.F. 1978

3.- Icaza, Susana J., Behar, Moisés. : Nutrición.
Edit. Interamericana 2º Ed. pp. 6-61 México, D.F. 1981.

4.- Leakey, Richard E.: El origen del hombre
CONACYT pp. 220-241 México, D.F. 1982.

5.- Fisher, Patty., Bender, Arnold. : Valor nutritivo de los - alimentos.
Edit. Limusa 1º Ed. México, D.F. 1972.

6.- López Acuña, Daniel.: La salud desigual en México.
Edit. Siglo veintiuno editores 4º Ed. pp. 42-94 México, D.F. 1982.

7.- Bourges, Héctor. : Nutrición y alimentos. Su problemática en México. Edit. C.
Edit. C.E.C.S.A. México, D.F. 1982.

8.- Chávez, Adolfo., Martínez, Celia. : Nutrición y desarrollo infantil.
Edit. Interamericana 1º Ed. México, D.F. 1979

9.- Morgane, P.J., Miller, M., Kemper, T., Forbes, W., Hall, R., Bronzino, J., Kissane, J., Hawrylewicz, E., y Resnick O.: The effects of protein malnutrition on the developing Central Neruous System in the rat.
Neuroscience and Biobehavioral Reviews Vol. 2 3:137-230

10.- Winick, Myron: Malnutrition and brain development.
Edit. Oxford University Press, Inc. pp 35-92, 1976.

11.- Wurtman, Richard J., Wurtman, Judith J. : Nutrition and the brain.
Vol. 2 : Control of feeding behavior and Biology of the - brain in protein-calorie malnutrition. (Edit.) Raven -

Press Book, LT.D. pp 148-213, 1977.

12.- Chávez, Adolfo. : Nutrición y desarrollo cerebral. Información cientifica y tecnológica. Vol. 3 Núm. 46 y 4-8, 1981.

13.- Rogers, Adrianne E. : Nutrition. En : The laboratory rat. Vol. 1 Biology and diseases. Henry Baker, J. Russell Lindsey Steven H. Weisbroth. (Edit.) Academic Press Inc. p.p. 123-156. 1979.

14.- Suzuki, O., Noguchi, E. and Yagi, K. : Tryptophan 5-hidroxilase in developing chick brain. Brain Res. 131: 379-382, 1977.

15.- Tissari, A.H. : Serotoninergic mechanisms in ontogenesis. Fetal Pharmacology, Edit. by L. Boreus, Raven Press. pp. 237-257, N.Y. 1973.

16.- Loizou, L.A. y Salt, P. : Regional changes in monoamines of the rat brain during postnatal development. Brain Res. 20:467-470, 1970.

17.- Olson, L. y Seiger, A. : Early prenatal ontogeny of -- central monoamine neurons in the rat: Fluorescence histochemical observations. Z. Anat. Entiwickl. Gesch. 137:301-316, 1972.

18.- Lauder, J.M., Wallace, J.A., Krebs, H., Petrusz, P. y - Mc Carthy, K.: In vivo and in vitro development of serotoninergic neurons. Brain Res. Bull 9:605-625, 1982.

19.- Tissari, A. H.: Pharmacological and ultrastructural naturation of serotoninergic synapsis during ontogeny. Med. Biol. 53:1-14, 1975.

20.- Howd, R.A., Nelson, MF. y Lytle, L.D. : L-tryptophan and rat fetal brain serotonin. Life Sci. 17:803-812, 1975.

21.- Nomura, Y., Naitoh., F. y Segawa, T. : Regional changes in monoamine content and uptake of the rat brain during postnatal development. Brain Res. 101:305-315, 1976.

22.- Baker, P.C., Hoff, M.M. y Smith, M.D. : The maturation of monoamine oxidasa and 5-hidroxi-indole acetic acid in

regiones of the mouse brain. Brain Res. 65:255-264, 1974.

23.- Fernstrom, J.D. y Wurtman, R.J. : Brain serotonin content physiological depend on plasma tryptophan levels. Science 173: 149-151. 1971.

24.- Bennet, D.S. y Giarman, N.J. : Schedule of appearance of 5-ydroxitryptamine (serotonin) and associated enzymes in - the developing rat brain. J. of Neurochem. 12:911-918, 1975.

25.- Beaudet, A. y Descarries, L. : The monoamina innervation of rat cerebral cortex: synaptic and nonsynaptic axon terminals. Neurosc. 3:851-860, 1978.

26.- Beaudet, A. y Sotelo, C.: Synaptic remodeling of serotonin axon terminals in rat agranular cerebellum. Brain Res. 206:305-329, 1981.

27.- Tissari, A.H. y Tikkanen, L.t.: Maturation of the responses of brain 5-hydroxytryptamine turnover, plasma monesterified fatty acids and corticosteron to stress during ontogeny. Maturation of neurotransmission. Vernadakis, A., Ciacobinin, E. and Filogamo, G. (Edit.) S. Karger, Basel - Stellite Symp. 6th Meeting Int Soc. Neurochem. Saint-Vincent 1977:1971-199, 1978.

28.- Woodward, D.J., Hoffer, B.J., Siggins, G.R. y Bloom, F.E. The ontogenic development of synaptic junctions, synaptic activation and responsiveness to neurotransmitter substances in rat cerebellar Purkinje cells. Brain Res; 34:73-97, 1971.

29.- Del Angel. A.R. y Sotelo, A.: Nutritive value of mixtures using chik-peas with wheat, triticale, normal and opaque-2 corns. J. Nutr. 112:1474-1480, 1982.

30.- Cambetti, P., Autelio, L. Gonates, N.M., Shefer, B. y - Stieber, A.: Synapses and malnutrition, morphological and biochemical study of synaptosonal fractions from rat cerebral cortex. Brain Res. 47:477-482, 1972.

31.- Fernstrom, J.D. y Hirsch, M.J. : Brain serotonin synthesis reduction in corn-malnutrition rat. J. Neurochem. 28: 877-879, 1977.

32.- Wurtman, R. J.: Nutrients that modify brain function. Sci. Am. 246:50-59, 1982.

33.- Fernstrom J. D. y Lytle, L. D.: Corn malnutrition brain and behavior. Nutr. Rewiew 34:257-262, 1976.

34.- Fernstrom, J. D. y Hirsch, M. J.: Rapid repletion of brain serotonin in malnourisched corn-fed rats following L-trytophan injection. Life Sci. 17:455-464, 1975.

35.- Hernández, R. J.; Developmental pattern of the serotonin synthesizing - enzyme in the brain of postnatally malnourisched rats. Experientia - - 29:1487-1488, 1973.

36.- Miller, M. J., Leahy, J. P. McConville, F., Morgane, P. J. y Resnick, O.: Effects of developmental protein malnutrition on tryptophan utiliza tion in brain peripheral tissues. Brain Res. Bull 2:347-353; 1977.

37.- Hernández, R. J.: Na^{+} -K^{+}- ATPasa activity in the brain cortex of rats - ontogenetically malnourished, and treated with serotonin precursors. -- Brain Res. 162:348-352, 1979.

38.- Stern, W.C., Miller, M., Forbes, W.B., Morgane, P.J. y Resnick, O.: Ontogeny of the levels of biogenic amines in various parts of the - brain and in peripheral tissues in normal and proteins malnourished - rats. Explo. Neurol. 49:314-326, 1975.

39.- Marichich, F.S., Molina, V.A. and Orsingher, O.A.: Parsistent changes in central catecholaminergie sistem after recovery of -- perinatally undernourished rats. J. Nutr. 109: 1045-1050, 1979.

40.- Stern, W.C., Forbes, W.B., Resnick, O. y Morgane, P.J.: Seizure susceptibility and brain amine levels following - protein malnutrition during development in the rat. Brain Res. 79:375-384, 1974.

41.- Stewart, R.J.C., Merat, A. y Dickerson, J. W. T.: Effect of a low protein diet in mother rats on the structure of - the brains of the offspring. Biol. Neonate. 25:125-134, - 1974.

42.- Gerschenfeld, H.M., Paupardin-Trisch, D. y Deterre, P.:

Neuronal responses to serotonin: A second view. Serotonin neurotransmission and behavior. (Ed) Jacobs., B.L. and - Gelperi, A.: The MIT Press, London, Englad. Cap. III, pp. 75-102, 1981.

43.- Beas-Zarate, C., Sandoval, M.E. y Feria Velasco, A.: - Serotonin up take and release from rat cerebellum in vitro J. Neurosc. Res. 12:129-136, 1984.

44.- Artigas, F., Suñol, C. Tusell, J.M., Martinez, E. y Gelpi, E.: Comparative ontogenesis of brain tryptamine, serotonin, and tryptophan. J. Neurochem. 44:31-37, 1985.

45.- Spear, L.P. y Scalzo, F.M.: Ontogenetic alterations in the effects of food and/or maternal deprivation on 5-HT, 5-HIAA and 5-HIAA/5-HT ratios develop. Brain Res. 18:143-157, 1985.

46.- Soblosky, J.S. y Jeng, I. : Influence on 5-(3H) hydroxytriptamine binding site development in chick embryo by serotoninergic compounds. J. Neurochem. 44:544-551,1985.

47.- Burton, K.: A study of conditions and mechanisms of the - diphenylamine réaction for the colorimetric stimation of desoxyribonucleic acid. Biochem. J. 62:315-326, 1956.

48.- Dishe, A.: The nucleic acids. (Ed. Chargaff, E. and Davidson, J.N.) Vol. I Academic Press, New York, 1953.

49.- Lowry, O.H., Rosenbrough, N.J., Farr, A.L. y Randal, R. J.: Protein measurement with the folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 193:265-275, 1951.

50.- Curzon, G. y Green, A.R.: Rapid method for the determination of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindole-acetic acid in small regions of rat brain. Br. J. Pharmacol. 39: 653-655, 1970.

51.- Duggan, D.E., Underfriend, S.: The spectrophotometric determination of tryptophan inplasma and tyrosine in protein hydrolysates. J. Biol. Chem. 223:313-319, 1956.

52.- Douman, B.T., Watson, W.A. y Briggs, H.G.: Proteins. -

En: Clinical chemistry, principles and technics. Henry, - R.J., Cannon, D.C. and Winkelman, J.W. (Edit.) Harper & - Row Pubs. San Francisco pp. 405-489, 1971.

53.- De Marte, M.L. y Enesco, H.E.: Influence of diet on - plasma tryptophan and brain serotonin levels in mice. Experientia 41:48-50, 1985.

54.- Fernstrom, J.D.: Physiological control of brain serotonin synthesis: Relevance to physiology and behavior. En: Serotonin neurotransmission and behavior (Ed) Jacobs, B.L. and Gelperin, A.: The MIT Press, London, Englad. Cap. III pp. 75-102, 1981.

55.- Association of Official Agricultural Chemist. Washington, D.C., Official methods of analysis of the A.O.A.C. 11th ed. Washington D.C. 1970.

56.- Fernstrom J.D., Wurtman R.J.: Brain serotonin content:Increase following ingestion of carbohydrate diet. Science Vol. 174 1023-1025, 1971.

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
Facultad de Ciencias

Expediente .....
Número 73/86

Sr. Juan Tomás Romero Cárdenas
P r e s e n t e . -

Manifiesto a usted que con esta fecha ha sido - aprobado el tema de Tesis "Efecto de una dieta deficiente - en proteínas y a base de maíz sobre los niveles de ADN, -- ARN, proteínas, serotonina (5-HT) y ácido 5-hidroxi-indola_ cético (5-HIAA) en cerebro de rata" para obtener la Licen__ ciatura en Biología con Orientación Biomédica.

Al mismo tiempo informo a usted que ha sido --- aceptado como Director de dicha Tesis al M. en C. Carlos -- Beas Zárate.

A T E N T A M E N T E
"PIENSA Y TRABAJA"
Guadalajara, Jal., Febrero 14 de 1986

El Director

Ing. Edmundo Ponce Adame.

FACULTAD DE CIENCIAS

El Secretario

Arq. Mario Patricio Castillo Paredes.

c.c.p. El M.en C. Carlos Beas Zárate,Director de Tesis.-Pte.
c.c.p. El expediente del alumno.

'mjsd

BOULEVARD A TLAQUEPAQUE Y CORREGIDORA, S. R., GUADALAJARA, JAL. TELEFONOS 17-58-29 Y 17-09-71

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
Facultad de Ciencias

Expediente .....
Número 700/87

Sr. Juan Tomás Romero Cardenas
P r e s e n t e . -

Por este conducto me permito informar a usted, que en base a su solicitud de fecha Junio 12 de 1987, se acepta el cambio de Director de Tesis Titulada "Efecto de una dieta deficiente en proteinas y a base de maíz sobre los niveles de ADN, ARN, proteinas, serotonina (5-HT) y ácido 5-hidroxi-indola cético (5-HIAA) en cerebro de rata" de la cual fungía como Director de la Tesis el M. en C. Carlos Beas Zarate quien dejo de ser el director por exceso de trabajo dentro de la Facultad.

El nuevo Director de la Tesis el M. en C. Alma Rosa del Angel Meza, a sume la responsabilidad de fungir como su nuevo Director de la Tesis.

Sin otro particular, nos es grato reiterar a usted la expresión de nuestra consideración más distinguida.

A T E N T A M E N T E
"PIENSA Y TRABAJA"
Guadalajara, Jal., Junio 15 de 1987
El Director

Dr. Carlos Astengo Osuna

FACULTAD DE CIENCIAS
El Secretario

Dr. José Manuel Copeland Gurdeil

c.c.p. El M. en C. Carlos Beas Z..- Pte.
c.c.p. El M. en C. Alma Rosa del Angel M. .- Pte.
c.c.p. El expediente del alumno.

'gpg

BOULEVARD A TLAQUEPAQUE Y CORREGIDORA, S. R., GUADALAJARA, JAL. TELEFONOS 17-58-29 Y 17-09-71

Dr. Carlos Astengo Osuna

Director de la Facultad de Ciencias

Universidad de Guadalajara.

Presente:

Guadalajara, Jal., 26 de Junio 1987

Por medio de este conducto me permito comunicar a Usted que Juan Tomás Romero Cárdenas, pasante de la Licenciatura en Biología, ha concluído satisfactoriamente el trabajo de Tesis que se titula:

" EFECTO DE UNA DIETA DEFICIENTE EN PROTEINAS Y A BASE DE MAIZ SOBRE LOS NIVELES DE ADN, ARN, PROTEINAS, SEROTONINA (5-HT) Y ACIDO 5-HIDROXI-INDOLACETICO (5-HIAA) EN CEREBRO DE RATA."

Asimismo le informo que después de revisar el manuscrito final de dicha Tesis, ésta cumple con los requisitos actualmente solicitados por la Facultad de Ciencias a su digno cargo.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para saludarlo y quedo de Usted.

A T E N T A M E N T E

M. en C. Alma Rosa del Angel M.